

Table des matières

Résumé	III
Abstract	IV
Liste des tableaux	XI
Liste des figures	XII
Liste des abréviations.....	XIII
Dédicaces	XV
Remerciements	XVI
Avant-propos	XVIII
Chapitre 1. Introduction : Obésité et obésité sévère	19
1.1 Définition et classification de l'obésité	19
1.2 Prévalence de l'obésité et de l'obésité sévère	19
1.2.1 Prévalence mondiale	19
1.2.2 Prévalence canadienne.....	20
1.2.3 Prévalence américaine.....	20
1.3 Causes de l'obésité.....	20
1.3.1 Causes génétiques et environnementales	21
1.3.2 Alimentation	22
1.3.3 Sommeil et cycle circadien.....	22
1.3.4 Adipokines et tissu adipeux viscéral	23
1.3.5 Système économique et coûts des soins de santé	23
1.3.6 Activité physique.....	23
1.4 Fardeau de l'obésité sur l'individu et la société	24

Chapitre 2. Comorbidités associées à l'obésité sévère	26
2.1 Apnée obstructive du sommeil	26
2.1.1 Pathophysiologie de l'apnée obstructive du sommeil	26
2.1.2 Causes de l'apnée du sommeil.....	27
2.1.3 Association avec les altérations du bilan lipidique	28
2.1.4 Traitements de l'apnée du sommeil.....	28
2.2 Hypertension artérielle (HTA)	30
2.2.1 Pathophysiologie de l'hypertension artérielle	30
2.2.2 Causes de l'hypertension artérielle.....	31
2.2.3 Traitements de l'hypertension artérielle.....	32
2.3 Diabète de type 2.....	36
2.3.1 Pathophysiologie du diabète de type 2.....	36
2.3.2 Causes du diabète de type 2	37
2.3.3 Association avec les altérations du bilan lipidique	40
2.3.4 Traitements du diabète de type 2	41
2.4 Dyslipidémie	45
2.4.1 Définition de la dyslipidémie et de la dyslipidémie de l'obèse	45
2.4.2 Facteurs influençant le bilan lipidique.....	50
2.4.2.1 <i>Tabac</i>	50
2.4.2.2 <i>Alcool</i>	50
2.4.2.3 <i>Alimentation</i>	52
2.4.2.4 <i>Sexe</i>	54
2.4.2.5 <i>Médicaments</i>	55
2.4.2.5.1 Médicaments pour le diabète	55
2.4.2.5.2 Médicaments cardiovasculaires.....	56
2.4.2.5.3 Médicaments pour la perte de poids	56
2.4.2.5.4 Traitements hormonaux.....	56
2.4.2.5.5 Antibiotiques, antidépresseurs, anticonvulsivants et suppléments nutritionnels	57

2.4.3 Traitements de la dyslipidémie	57
2.4.3.1 Statines	58
2.4.3.2 Inhibiteur de l'absorption du cholestérol	59
2.4.3.3 Fibrates	59
2.4.3.4 Niacine	60
2.4.3.5 Chélateurs des acides biliaires	60
2.4.3.6 Inhibiteurs de la PCSK9.....	61
Chapitre 3. Évaluation du risque cardiovasculaire	62
3.1 Obésité et risque cardiovasculaire	63
3.2 Score de risque de Framingham (SRF)	63
3.2.1 Score de Framingham et obésité.....	65
3.3 Âge cardiovasculaire.....	65
3.4 Autres scores d'évaluation du risque cardiovasculaire.....	66
3.4.1 Score de risque PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster)	66
3.4.2 Score de risque de Reynold's	67
3.4.3 Le score de risque SCORE.....	67
3.4.4 Le score de risque QRISK	67
3.4.5 Le score de risque ASSIGN	68
Chapitre 4. Chirurgie bariatrique	69
4.1 Rôle de la chirurgie bariatrique dans la prise en charge de l'obésité sévère	69
4.1.1 Le changement des habitudes de vie	69
4.1.2 Traitement pharmacologique	70
4.1.3 Traitement chirurgical.....	70
4.2 Critères d'inclusion et d'exclusion pour la chirurgie bariatrique	70
4.3 Types de chirurgie bariatrique	71
4.3.1 Gastrectomie pariétale	71
4.3.2 Dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale	72
4.3.3 Dérivation gastrique Roux-en-Y.....	74

Chapitre 5. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines	76
5.1 Métabolisme des lipides	76
5.1.1 Cholestérol.....	76
5.1.2 Triglycérides	79
5.2 Métabolisme des lipides après la chirurgie bariatrique.....	81
5.2.1 Cholestérol.....	81
5.2.2 Triglycérides	82
5.3 Métabolisme des lipoprotéines	83
5.3.1 Lipoprotéine de faible densité (LDL).....	85
5.3.1.1 LDL petits et denses	85
5.3.1.2 LDL oxydés	86
5.3.1.3 Récepteurs LDL	87
5.3.2 Lipoprotéines de haute densité (HDL).....	88
5.3.2.1 Description des lipoprotéines de haute densité (HDL)	88
5.3.2.2 Fonction des lipoprotéines de haute densité (HDL)	90
5.3.3 Apolipoprotéine B (apo-B).....	92
5.4 Métabolisme des lipoprotéines après la chirurgie bariatrique	93
5.4.1 Lipoprotéine de faible densité (LDL).....	93
5.4.2 Lipoprotéines de haute densité (HDL).....	94
5.4.3 Apolipoprotéine B (apo-B).....	95
5.5 Lipoprotéines et risque cardiovasculaire.....	95
5.5.1 Lipoprotéine de faible densité (LDL).....	95
5.5.2 HDL.....	96
5.5.3 Apo-B.....	97
5.5.4 TG	98
5.6 Effet de l'activité physique sur le bilan lipidique.....	99
5.6.1 Activité physique avec perte de poids	100
5.6.2 Activité physique (sans perte de poids).....	101

5.6.2.1 Adultes de 50 ans et plus.....	102
5.6.2.2 Surpoids et obésité	102
5.6.2.3 Obésité sévère et chirurgie bariatrique.....	103
5.6.2.4 Diabète de type 2.....	103
5.6.2.5 Syndrome métabolique	104
5.6.2.6 Dyslipidémie.....	104
5.6.3 Activité physique et alimentation	104
Chapitre 6. Résolution des comorbidités.....	107
6.1 Apnée obstructive du sommeil	107
6.1.1 Pourcentage de résolution	107
6.1.1.1 Chirurgie mixte	108
6.1.1.2 GP.....	108
6.1.2 Réduction de l'IAH.....	108
6.1.3 Mécanismes de la résolution	109
6.2 Hypertension artérielle	109
6.2.1 Pourcentage de résolution	110
6.2.1.1 Chirurgie mixte	110
6.2.1.2 GP.....	110
6.2.2 Mécanismes de la résolution	110
6.3 Diabète de type 2.....	111
6.3.1 Pourcentage de résolution	111
6.3.1.1 Chirurgie mixte	111
6.3.1.2 GP.....	112
6.3.2 Mécanismes de résolution	112
6.4 Dyslipidémie	113
6.4.1 Pourcentage de résolution	113
6.4.1.1 Chirurgie mixte	114
6.4.1.2 GP.....	114
6.4.2 Mécanismes de résolution	114
6.5 Risque cardiovasculaire.....	115
Chapitre 7. Objectifs et hypothèses de recherche.....	117
7.1 Objectif de recherche.....	117

7.2 Hypothèses de recherche.....	117
Chapitre 8. Article « Impact of physical training on blood lipids following bariatric surgery »	118
8.1 Résumé.....	119
8.2 Abstract	120
8.3 Impact of physical training on blood lipids following bariatric surgery.....	121
Chapitre 9. Discussion et conclusion	121
9.1 Résumé des principaux résultats	121
9.1.1 Lipides.....	121
9.1.2 Score de risque de Framingham (SRF).....	121
9.2 Discussion	121
9.2.1 Lipides.....	121
9.2.1.1 HDL	122
9.2.1.2 LDL.....	124
9.2.2 Sexe	124
9.2.3 SRF	125
9.3 Perspectives.....	125
9.4 Conclusion.....	126
Références	128

Liste des tableaux

Tableau 1 : Choix de l'antihypertenseur en fonction de la condition de santé du patient.....	35
Tableau 2 : Causes et conséquences de la dyslipidémie du patient avec obésité	47
Tableau 3 : Caractéristiques des lipoprotéines.....	79
Tableau 4 : Composition de LDL normale et LDL oxydée	87
Tableau 5 : Fonctions des HDL	92
Tableau 6 : Facteurs contributifs à la variabilité des effets de l'entraînement sur les lipides.....	106

Liste des figures

Figure 1 : Physiopathologie de l'hypertension chez le patient avec obésité.	32
Figure 2 : Causes du diabète de type 2	39
Figure 3 : Pathogénèse de la dyslipidémie diabétique	41
Figure 4 : Algorithme de traitement du diabète de type 2.....	44
Figure 5 : Pathogénèse de la dyslipidémie du patient avec obésité	46
Figure 6 : Chirurgie restrictive, gastrectomie pariétale	72
Figure 7 : Chirurgie mixte, dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale	74
Figure 8 : Chirurgie mixte, dérivation gastrique Roux-en-Y	75
Figure 9 : Voie métabolique exogène du cholestérol	77
Figure 10 : Voie métabolique endogène du cholestérol	78
Figure 11 : Métabolisme des lipoprotéines.....	84
Figure 12 : Nomenclature des HDL selon la technique de mesure utilisée....	88
Figure 13 : Transport inverse du cholestérol et synthèse des HDL.....	90

Liste des abréviations

ABCA1 : *ATP-Binding Cassette Transporter class A1*
ABCG : *ATP-Binding cassette class G*
ACAT : acyl-CoA, cholestérol O-acyltransférase
AG : Acide gras
AGL : Acides gras libres
AGLN : Acides gras libres non-estérifiés
AHA : *American Heart Association*
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Apo : Apolipoprotéine
ARA : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ARN_m : Acide ribonucléique messenger
ATGL : Lipase des TG du tissu adipeux
AVC : Accident vasculaire cérébral
BiPAP : La pression positive à 2 niveaux
CE : *Cholesteryl ester*
CETP : *Cholesteryl ester transfer protein*
CGI-58 : *Comparative gene identification 58*
CL : Cholestérol libre
CLEM : *Cardiovascular life expectancy model*
CM : Chylomicrons
CPAP : Ventilation à pression positive continue
DALYs : *Disability adjusted life-years*
DBP- CD : Dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale
DGAT : Diacylglycéride acyltransférase
DHA : Acide docosahexaénoïc
DPP4 : *Dipeptidyl peptidase 4*
EMPA-REG OUTCOME : *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event trial in type 2 diabetes mellitus patients*
EPA : Acide eicosapentaénoïc
FOURIER : *Further cardiovascular cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk*
GIP : *Flucose-dependent insulinotropic polypeptide*
GLP1 : *Glucagon-like peptide-1*
GP : Gastrectomie pariétale
HbA_{1c} : Hémoglobine glycosylée
Hctz : Hydrochlorothiazide
HDL : Cholestérol à lipoprotéine de haute densité
HDLn : HDL naissants
HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-co-enzyme A
hsCRP : Protéine C réactive hautement sensible
HTA : Hypertension artérielle
IAH : Index d'apnée/hypopnée

IDL : Lipoprotéines de densité intermédiaire
IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IMC : Indice de masse corporelle
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
LCAT : Lécithine cholestérol acyl transférase
LDL : Cholestérol à lipoprotéine de faible densité
LDLr : Récepteurs LDL
LEADER : *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*
LH : Lipase hépatique
Lp(a) : Lipoprotéine(a)
LPL : Lipoprotéine lipase
MET : *Metabolic Equivalent of Task*
MG : Monoglycérine
mm Hg : millimètre de mercure
MPOC : Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique
MTP : *Microsomal triglyceride transfert protein*
NIH : *National Institutes of Health*
Non-HDL : Cholestérol contenu dans toutes les lipoprotéines autre que les HDL
NPC1L1 : *Niemann-Pick C1-Like 1*
OMS : Organisation mondiale de la santé
PCSK9 : *Proprotein convertase subtilisin kexin 9*
PPAR : *Peroxisome proliferator-activated-receptor*
PPAR- γ : *Peroxisome proliferator-activated-receptor-gamma*
PROCAM : *Prospective Cardiovascular Munster*
PYY : Peptide tyrosine-tyrosine
SCORE : *Systematic COronary Risk Evaluation*
SGLT2 : Sodium/glucose co-transporteur 2
SNS : Système nerveux sympathique
SRB1 : *Scavenger receptor B*
SRF : Score de risque de Framingham
TG : Triglycéride
TNT : *Treating to new targets*
TRL : Lipoprotéine riche en TG
VIH : Virus Imunodéficiencie Humaine
VLDL : Lipoprotéines de très faible densité

Dédicaces

À Meryem

*Pour m'avoir encouragé dans mes études en médecine
et m'avoir donner le goût de faire de la recherche*

À Alexandre

*Pour ton écoute et ton soutien
à l'égard de ce projet que tu ne comprenais pas au départ*

À Pierre et François

*D'avoir été là pour votre sœur « intello »
afin de lui changer les idées et de lui faire prendre des pauses*

À ma mère et mon père

Pour votre soutien indéfectible dans tout ce que j'entreprends

Remerciements

Plusieurs personnes m'ont soutenues tout long de la réalisation de ma maîtrise et m'ont permis d'acquérir les connaissances et l'expérience que je recherchais en entamant des études de 2^{ème} cycle.

Je tiens d'abord à remercier Ginette Turbide qui m'a inclus à l'équipe du projet PURE alors que je débutais mes études en médecine. Elle a su m'intégrer à une équipe dynamique qui m'a encouragé et donné le goût d'aller plus loin qu'un simple projet de recherche d'un été. Ginette tu es toujours à l'écoute, à te préoccuper de si on a perdu du poids, de si on a l'air trop fatigué et de notre niveau de bien-être en général.

Je tiens par ailleurs à remercier tous les autres membres du projet PURE avec qui j'ai travaillé: le Dr Gilles R Dagenais, Anne Leblanc de Bluts, Anne Sophie Bourlaud, Murielle Cayer, Andréanne Prémont, Jany Harvey, Myriam Pettigrew et Shanoor Salime Nazaraly. Anne-Sophie merci pour toutes tes découvertes musicales, tu as su éclairer mes vendredis de travail à l'hôpital. Murielle tes remerciements à l'égard de mon travail dans PURE m'ont toujours encouragé et fait chaud au cœur. Un remerciement également à Diane Landry pour son support administratif.

Je tiens également à remercier Jacinthe Leclerc. On ne se voyait pas souvent, mais à chaque fois je repartais de nos rencontres avec de nouvelles connaissances ou des conseils pour m'aider dans ma rédaction ou pour la réalisation de mes statistiques.

Un énorme, immense et grandiose remerciement à Audrey Auclair. Audrey ta disponibilité et ta patience envers moi n'ont eu aucune limite au cours des deux dernières années. J'entrais avec une « petite question » dans ton bureau et je ressortais seulement une heure plus tard, mais tu avais toujours le sourire même si ça retardait tes autres tâches. Merci d'avoir pris le temps de répéter et de réexpliquer surtout lorsqu'il s'agissait de compétence en informatique. Finalement, un énorme merci pour les innombrables relectures de ce mémoire. À de nombreuses reprises durant ma rédaction, je me suis dit que je n'aurais pas été en mesure d'y arriver sans toi.

Je tiens également à remercier ma famille plus particulièrement mes parents qui me soutiennent dans tous mes projets. Merci à ma mère pour toutes ses délicates attentions et tous les lunches qu'elle m'a fait afin de me laisser me consacrer à mes études. Merci à mon père de m'avoir encouragé à la maîtrise alors même qu'il avait de la difficulté à comprendre le titre de mon projet. Papa même si tu as retenu seulement 3 mots de mon projet soit « les gros, le gras et l'activité physique », tu as été présent à la fois pour ma présentation de début et de fin de parcours à la maîtrise, tu m'apportais des cafés et tu es venu me chercher tard le soir à l'hôpital.

Je tiens finalement à remercier celui avec qui je partage ma vie. Alexandre même si tu ne comprenais pas l'idée de se rajouter des années d'études à celles déjà longue du parcours en médecine, tu as accepté ma décision et m'a encouragé à ta façon. Je te dirais bien merci pour tes critiques à l'égard de mon projet, mais tu sais que j'ai plutôt fait à ma tête alors je te dirai merci de partager ma folie et mon caractère au quotidien.

J'ai gardé le plus important pour la fin. Je vous remercie Dr Paul Poirier d'avoir accepté de me prendre pour un stage de recherche d'été qui m'a initié au monde de la recherche et d'avoir par la suite accepté d'être mon directeur de maîtrise. Si je ne savais pas trop qui était Paul Poirier lorsque je lui aie envoyé un courriel au printemps 2014, je peux maintenant dire que j'ai eu la chance de côtoyer un personnage inspirant et qu'il demeurera un modèle pour moi dans ma pratique future. Merci Dr Poirier de m'avoir donné la chance « d'apprendre à travailler » comme vous nous l'avez tant de fois répété et de me donner les opportunités afin d'atteindre mes objectifs de carrière.

Avant-propos

Ce mémoire a comme thèmes généraux 1) l'obésité sévère, 2) la chirurgie bariatrique, 3) l'activité physique, 4) la dyslipidémie et, 5) la résolution des comorbidités suivant une chirurgie bariatrique. Le **chapitre 1** définit l'obésité, ses causes et le fardeau qu'elle représente. Le **chapitre 2** aborde la pathophysiologie, les causes et les traitements des principales comorbidités associées à l'obésité à savoir l'apnée obstructive du sommeil, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 et la dyslipidémie. Un accent particulier est mis sur l'influence de ces comorbidités sur le bilan lipidique et sur la dyslipidémie de l'obèse. Le **chapitre 3** s'intéresse aux différents scores pouvant être utilisés pour estimer le risque cardiovasculaire particulièrement ceux validés dans la population canadienne et à l'influence de l'obésité sur le risque cardiovasculaire. Le **chapitre 4** définit le rôle de la chirurgie bariatrique dans la prise en charge de l'obésité sévère ainsi que les différents types de chirurgie bariatrique. Le **chapitre 5** aborde le métabolisme des lipides (cholestérol et TG) et des lipoprotéines (LDL, HDL, apo-B) de façon générale. De plus, les changements du métabolisme des lipides et des lipoprotéines suivant la chirurgie bariatrique est également explorés. Par la suite, le lien entre les différentes fractions lipidiques et le risque cardiovasculaire est discutée de même que l'effet de l'activité physique sur le bilan lipidique. Le **chapitre 6** détaille brièvement la résolution des comorbidités abordées au chapitre 2 suivant les chirurgies bariatriques restrictives et mixtes. Le **chapitre 7** introduit l'étude de ce mémoire en présentant les objectifs et les hypothèses de recherche. Le **chapitre 8** constitue l'article : « Impact of physical training on blood lipids following bariatric surgery » ayant fait l'objet de mon projet de maîtrise. Finalement, le **chapitre 9** regroupe les principaux résultats de mon projet de maîtrise et propose quelques perspectives de recherche future en lien avec les résultats obtenus.

Chapitre 1. Introduction : Obésité et obésité sévère

1.1 Définition et classification de l'obésité

L'intérêt de classer et de définir l'obésité vient notamment de ses conséquences sur la santé. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le surpoids et l'obésité sont définis comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé » (1). L'obésité augmente le risque de nombreuses maladies dont le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, les AVC (accident vasculaire cérébral), l'ostéo-arthrite, l'apnée obstructive du sommeil et au moins 8 différents types de cancer (2).

L'indice de masse corporelle (IMC) se calcule en divisant le poids (en kg) par la taille en mètre au carré (m^2). Il s'agit d'un indice simple proposé par Keys en 1972 (3) et qui permet d'estimer le surpoids et l'obésité chez l'adulte. Malgré les critiques à son égard, il demeure le paramètre le plus couramment utilisé (4). Un IMC entre 25 et 29,9 kg/m^2 est classé dans la catégorie de surpoids et entre 18,5 et 24,9 dans la catégorie de poids « normal ». L'obésité est définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m^2 . Cette dernière catégorie peut être divisée en 5 classes selon sa sévérité : 30 à 34,9 kg/m^2 (classe I), 35 à 39,9 kg/m^2 (classe II), ≥ 40 kg/m^2 (classe III), ≥ 50 kg/m^2 (classe IV) et ≥ 60 kg/m^2 (classe V) (5). Selon le National Institutes of Health (NIH), l'obésité sévère, aussi appelé morbide, correspond à un IMC ≥ 40 kg/m^2 ou ≥ 35 kg/m^2 avec comorbidités liés à l'obésité (6). Cette classification de l'IMC sous-estime la sévérité de l'obésité chez les Asiatiques pour lesquels on parle de surpoids à partir de 23 kg/m^2 et d'obésité à partir de 25 kg/m^2 (4). Le seuil du tour de taille couramment utilisé pour définir l'obésité abdominale chez les Canadiens est ≥ 102 cm et ≥ 88 cm chez l'homme et chez la femme respectivement (2, 7).

1.2 Prévalence de l'obésité et de l'obésité sévère

1.2.1 Prévalence mondiale

Au niveau mondial, de 1975 à 2014, la prévalence de l'obésité est passée de 3,2 % à 10,8 % chez les hommes et de 6,4 % à 14,9 % chez les femmes (8). En 2014, 39 % des adultes étaient en surpoids et 13 % étaient obèses (1). À cette même période, 2,3 % des hommes et 5,0 % des femmes avaient une obésité sévère définie par un IMC ≥ 35 kg/m^2 (8). Si la

tendance se maintient, d'ici 2025, la prévalence de l'obésité va atteindre 18 % chez les hommes et 21 % chez les femmes (9). L'obésité serait la 5^{ème} cause de décès au niveau mondial et aurait contribué à 3,4 millions de décès en 2010 (4).

1.2.2 Prévalence canadienne

Au Canada, en 2014, 20,2 % des adultes (18 ans et plus), soit environ 5,3 millions d'adultes, ont déclaré avoir une taille et un poids qui les classaient dans la catégorie des personnes obèses. Chez les hommes, le taux d'obésité était de 21,8 %, soit le plus haut taux d'obésité observé depuis 2003 (10). Ces chiffres sous-estiment probablement la prévalence réelle puisqu'ils proviennent de mesures auto-rapportés, lesquelles sous-estimeraient d'environ 7 % la valeur réelle de l'IMC (7). En 2011, 1,2 % des Canadiens et 1,9 % des Canadiennes adultes avaient un IMC ≥ 40 kg/m² et respectivement 3,4 % et 3,8 % avaient un IMC ≥ 35 kg/m² (11). La prévalence de l'obésité sévère est donc plus élevée chez la femme. De plus, l'obésité de classe II et III connaît une forte croissance (7, 11). Au Canada, l'obésité est directement responsable de 20 % des décès prématurés (7).

1.2.3 Prévalence américaine

Aux États-Unis, la prévalence de l'obésité augmente pour toutes les tranches d'âge, indépendamment du sexe, de la race et du groupe socioéconomique (12). En 2014, la prévalence de l'obésité et de l'obésité sévère (IMC ≥ 35 kg/m²) était de 37 % et de 16 % respectivement (13). Une hausse impressionnante et inquiétante considérant que la prévalence de l'obésité était de 13 % en 1960 (14). L'obésité et l'obésité sévère étaient plus prévalentes chez la femme dans ce pays indépendamment de l'âge (4, 13). Depuis les dernières années, la prévalence de l'obésité sévère a continué d'augmenter. Entre 2000 et 2010, il y a eu une augmentation de 70 % de la prévalence des personnes avec un IMC ≥ 40 kg/m² et une augmentation de 120 % pour ceux avec un IMC ≥ 50 kg/m² (15).

1.3 Causes de l'obésité

Bien que l'obésité soit maintenant reconnue comme un important problème de santé qu'on qualifie même de pandémie (4), certains croient encore, à tort, qu'il s'agit d'une condition auto-infligée par la personne elle-même, qu'on peut facilement prévenir et guérir par une

bonne maîtrise de soi et de la détermination (16). Cette vision du problème est simpliste et les causes qui mènent à l'obésité et au maintien d'un excès de poids sont multiples et complexes comme en témoignent la multitude d'études sur le sujet. Les causes de l'obésité continuent de faire l'objet de nombreuses recherches. Notamment, le système endocannabinoïde et le microbiote intestinal sont deux champs de recherche très actifs actuellement (17). Cependant, seules les causes menant à l'obésité généralement acceptées dans la littérature seront discutées dans cette section. La prise de poids qui mène à l'obésité survient lorsque la quantité d'énergie ingérée via l'alimentation est supérieure aux besoins énergétiques de l'organisme (18). Les causes menant à ce déséquilibre sont nombreuses.

1.3.1 Causes génétiques et environnementales

Plusieurs facteurs génétiques sont impliqués dans la pathogénèse de l'obésité (16, 19, 20). Toutefois, l'épidémie actuelle d'obésité est loin d'être expliquée par ce seul facteur qui est responsable de moins de 1,5 % des variations interindividuelles de l'IMC (4). Il est très rare que la mutation d'un seul gène soit suffisante à elle seule pour causer l'obésité. Le phénotype de l'obésité est complexe et multifactoriel (12). L'environnement dans lequel l'enfant grandit à commencer par l'environnement utérin, le poids de naissance de l'enfant, les habitudes alimentaires transmises par les parents et le poids des parents comptent pour autant sinon plus que les gènes en soit (12). L'augmentation de l'âge moyen des femmes enceintes et de l'âge moyen de la 1^{ère} grossesse pourrait également influencer l'environnement de l'enfant après sa naissance de façon à promouvoir l'obésité (12). L'obésité dans l'enfance est un important facteur de risque d'obésité à l'âge adulte. L'obésité ayant débuté dans l'enfance ou l'adolescence combiné à une histoire parentale d'obésité est le plus fort prédicteur d'obésité à l'âge adulte (21). Toutefois, ce ne sont pas tous les enfants obèses qui seront obèses à l'âge adulte (16). Parmi les facteurs contribuant à la progression de l'obésité, on retrouve : le niveau socio-économique faible (4), le manque d'activité physique (4, 12, 22), la perturbation du cycle circadien (23), le manque de sommeil (24), les dysfonctions hormonales (12, 25), la prise de certains médicaments dont les antipsychotiques (12), les polluants persistants (26) (qui s'accumulent dans le tissu adipeux) ainsi que l'environnement physique et social (18).

1.3.2 Alimentation

Toutefois, l'un des plus puissants inducteurs de l'obésité est probablement la surconsommation d'aliments et la consommation d'aliments de faible qualité nutritionnelle (riche en gras et en sucre ajouté) (4). La consommation d'aliments à forte densité énergétique est associée avec une augmentation de l'apport énergétique et de la prévalence de l'obésité (27). La recherche d'aliments à forte densité énergétique, notamment riche en gras, a permis d'assurer la survie de l'espèce dans le passé (27), mais avec l'abondance de la disponibilité des aliments de nos jours, cela contribue plutôt au développement de l'obésité. Les matières grasses jouent beaucoup sur la texture et la palatabilité des aliments ce qui explique l'attrait des aliments qui en contiennent en grande quantité (27). La réponse hédonique au gras est fortement reliée au système de récompense des opioïdes endogènes (27). Les enfants apprennent rapidement à sélectionner des saveurs associées avec une forte densité énergétique et riche en gras (27). Un autre facteur est la prise de collation et le grignotage qui ont augmenté dans les dernières décennies et dont la quantité moyenne de calories par collation/grignotage a aussi augmentée (14). De plus, la prise de repas dans des restaurants de restauration rapide (« Fast-Food ») a augmenté et la grosseur des portions et la quantité des calories consommées aussi (12). Les facteurs nutritionnels énumérés ci-dessus contribuent tous à une balance énergétique positive.

1.3.3 Sommeil et cycle circadien

Concernant l'impact du cycle circadien, la prise alimentaire et la dépense énergétique varient de façon prédictible au cours d'une période de 24 heures (23). Il est intéressant de souligner qu'en présence de maladie cardiovasculaire ou de facteurs de risque lui étant associé tel que l'obésité ou le diabète de type 2, le rythme circadien est perturbé (23). À l'inverse, la perturbation du cycle circadien est associée à une augmentation du risque de développer de l'obésité (du diabète et des maladies cardiovasculaires) (23). La courte durée du sommeil (manque de sommeil) est associée à la prise de poids dans les études observationnelles et est un facteur de risque de l'obésité (12, 24). Cette association est entre autres dû à une augmentation de l'apport énergétique via une influence sur les comportements alimentaires, mais pourrait aussi être causée par des effets au niveau du métabolisme énergétique (24). Le manque de sommeil est associé à une diminution de la concentration de leptine et à une augmentation de la ghréline, une hormone orexigène qui augmente la sensation de faim et de l'appétit (12, 24).

1.3.4 Adipokines et tissu adipeux viscéral

Les individus avec une importante déposition de tissu adipeux viscéral ont des niveaux plus faibles d'adiponectine et une diminution de cette dernière pourrait augmenter la probabilité de développer l'obésité (19). L'adiponectine joue un rôle important dans plusieurs processus métaboliques dont le métabolisme du glucose et des acides gras (19). Les niveaux plus faibles du peptide YY chez les obèses comparativement aux non-obèses, suggèrent aussi son implication dans le développement de l'obésité (25). Le peptide YY est anorexigène et associé à la satiété (27). Le récepteur mélanocortine 4 qui joue un rôle essentiel dans la régulation énergétique semble aussi être en cause dans l'obésité (25). Les mutations de ce récepteur constituent la principale cause d'obésité monogénique chez l'humain (25). Il a été suggéré que l'oxyntomoduline sécrété par les cellules intestinales supprime l'appétit et augmente le métabolisme de base (25). Le polypeptide pancréatique aurait également un rôle clé à jouer dans la régulation de l'appétit (25).

1.3.5 Système économique et coûts des soins de santé

Le système économique a aussi son rôle à jouer dans le développement de l'obésité. Il est maintenant plus facile et moins coûteux de se procurer de la nourriture à haute densité énergétique et le coût des aliments santé, lui, connaît une hausse plus marquée (14). Les avancées technologiques, par exemple dans la transformation des aliments, et la venue du micro-onde ont diminué le temps consacré à la préparation de la nourriture et augmenté la consommation d'aliments de faible qualité nutritionnelle (14). La présence d'assurance santé incluant le remboursement des médicaments, des consultations médicales, des hospitalisations et des autres soins médicaux, fait en sorte que le montant déboursé directement par le patient pour traiter les conséquences de son obésité a grandement diminué. Selon une perspective purement économique, le fait que des initiatives de prévention comme les consultations en nutrition, en kinésiologie ou l'abonnement dans un centre sportif ne soit pas couvert par l'assurance santé, engendre des coûts pour le patient ne l'encourageant pas à se mobiliser (14).

1.3.6 Activité physique

La diminution de l'activité physique est également un important contributeur de l'obésité (14). L'environnement a causé une augmentation de la sédentarité tant au travail, qu'à la maison et dans les déplacements (14). L'omniprésence des ordinateurs, cellulaires et autres

outils électroniques a également augmenté le temps de sédentarité et diminué la dépense énergétique quotidienne des individus (14). La pratique de l'activité physique nécessite donc une diminution du temps passé devant ces écrans, ce que plusieurs ne sont pas prêts à faire (14).

1.4 Fardeau de l'obésité sur l'individu et la société

L'obésité est associée avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité altérant ainsi la qualité de vie et diminuant l'espérance de vie (4). Elle impose également une lourde pression sociétale en étant responsable d'une portion importante des coûts de santé.

L'espérance de vie des hommes obèses peut être diminuée jusqu'à 5,9 ans et pour ceux obèses sévères (IMC ≥ 35 kg/m²) jusqu'à 8,4 ans. Chez les femmes, l'effet de l'obésité sévère est similaire avec une réduction de l'espérance pouvant atteindre jusqu'à 6,1 ans (28). La perte des années en bonne santé est encore plus grande en présence d'obésité sévère avec 18,8 ans et 19,1 ans de perdu pour les hommes et les femmes respectivement (28). Il est estimé qu'un excès de poids de 30 lbs diminue l'espérance de vie de 1 à 6 ans et qu'un excès de poids de 100 lbs diminue jusqu'à 13 ans l'espérance de vie (14). Une étude comparative des facteurs de risque réalisé dans 188 pays, a conclu que d'avoir un IMC élevé est responsable de 4,4 millions de décès et 134 millions de DALYs (*disability adjusted life-years*) (29). Au Canada, l'IMC est le 2^{ème} plus important facteur de risque d'années en mauvaise santé (DALYs) (29). Mondialement, un IMC élevé fait partie des 10 plus importants contributeurs au DALYs et ce facteur est en forte croissance (30) contribuant en 2015 à 3 960 000 décès et 120 132 000 DALYs (30).

Des coûts de l'ordre de 147 à 210 milliards par année sont engendrées par le traitement de l'obésité et par les complications reliées à l'obésité ce qui représentent environ 21 % des dépenses en santé aux États-Unis (4). Les coûts reliés aux hospitalisations, aux procédures médicales et aux visites chez le médecin sont augmentés en moyenne de 25 % chez les obèses comparativement aux individus ayant un IMC de poids normal (7). En 2006, au Canada, il a été estimé que l'obésité était responsable de 3,9 milliards de dollars des coûts directs (ex. : hospitalisation, médecin, autres professionnels de la santé, médicaments) en santé et de 3,2 milliards de dollars des coûts indirects (ex. : diabète de type 2, cancers, maladies cardiovasculaires) (7). À cette même période, les coûts reliées à l'obésité représentaient 2,6 % des coûts totaux en santé (2). Les estimations des coûts de l'obésité

réalisées dans d'autres pays ont montré des résultats similaires ou supérieurs (2). Il est à noter que ces chiffres se basent sur la prévalence de l'obésité en 2004 et que la tendance indiquait que les coûts pourraient grimper à 8 milliards de dollars (2). Considérant la prévalence augmentée de l'obésité et de l'obésité sévère, les coûts actuels sont possiblement plus importants.

Pour conclure, il existe des interactions complexes entre les différents facteurs étiologiques de l'obésité dont l'environnement, la génétique, les habitudes de vie et les comportements alimentaires (12). L'obésité est un problème de santé multifactoriel dont le rôle de chaque cause dans son développement varie probablement d'un individu à un autre. L'obésité et l'obésité sévère sont en croissance et amènent un fardeau économique important sur la société.

Chapitre 2. Comorbidités associées à l'obésité sévère

L'obésité est associée à de nombreuses comorbidités dont l'apnée obstructive du sommeil, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, la dyslipidémie, les maladies cardiovasculaires, certains cancers (31, 32) ainsi que la stéatose hépatique non alcoolique (33). En 2015 au Canada, l'IMC élevé était la 2^{ème} cause de morbidité et de mortalité (30). La présence de ces comorbidités engendre des coûts de santé importants qui viennent appuyer l'importance de prendre en charge l'obésité de façon efficace. Il a été estimé que l'obésité augmente les dépenses globales en soins de santé de 42 % dont 80 % d'augmentation liée à la prescription de médicaments comparativement à des sujets non obèse (IMC < 25 kg/m²) (34). Malgré l'abondance des comorbidités, seules l'apnée obstructive du sommeil, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 et la dyslipidémie seront abordées dans ce chapitre.

2.1 Apnée obstructive du sommeil

2.1.1 Pathophysiologie de l'apnée obstructive du sommeil

L'apnée obstructive du sommeil est une complication reconnue de l'obésité (35) et elle augmente le risque de maladie et de mortalité cardiovasculaire (36). La prévalence et la sévérité de l'apnée obstructive du sommeil augmente parallèlement avec celle de l'IMC (37). L'obésité serait responsable de plus de la moitié (58 %) des cas d'apnée obstructive du sommeil (38). Il y a une relation presque linéaire entre l'IMC et la sévérité de l'apnée obstructive du sommeil. Cependant, à sévérité égale d'apnée du sommeil, les femmes ont un IMC supérieur aux hommes suggérant que le surplus de poids nécessaire pour causer l'apnée obstructive du sommeil chez l'homme est moindre (39). L'apnée obstructive du sommeil est caractérisée par des périodes répétées de collapsus complet (apnée) ou partiel (hypopnée) des voies aériennes supérieures résultant respectivement en une alternance d'apnée et/ou d'hypopnée. L'apnée est un blocage complet du passage de l'air pendant au moins 10 secondes. Quant à l'hypopnée, elle est définie comme une diminution d'au moins 50 % de l'amplitude respiratoire pendant au moins 10 secondes. Toutefois, l'hypopnée peut aussi être définie à partir d'une diminution de 30 % de l'amplitude, combinée à une

désaturation supérieure ou égale à 4 % (40). Ces anomalies respiratoires amènent une diminution de la saturation artérielle en oxygène, une hypercapnie et, par conséquent, une activation du système nerveux sympathique (SNS). (41) Les apnées et les hypopnées provoquent des micro-éveils visant à restaurer la perméabilité des voies aériennes. Ceux-ci nuisent à la qualité du sommeil et sont responsables de la somnolence diurne (41). Physiologiquement, les périodes de sommeil se traduisent par une diminution de l'activation des muscles des voies aériennes supérieures ce qui précipite le risque de collapsus. Il est possible de caractériser la sévérité de la maladie avec l'index d'apnée/hypopnée (IAH) en : 1- faible (5-14,9 événements/heure), 2- modérée (15-29,9 événements/heure) et, 3- sévère (≥ 30 événements/heure) (42). Récemment, l'IAH ajusté pour la durée et la sévérité de la désaturation a été proposé pour limiter les variations de l'IAH dû à différentes définitions de l'hypopnée et pour établir avec plus de certitude la sévérité de la maladie (40). Le diagnostic de l'apnée obstructive du sommeil est posé à l'aide de la polysomnographie nocturne. L'obésité affecte la ventilation par une augmentation de la pression abdominale secondaire à l'adiposité viscérale et s'accompagne d'une altération des mouvements du diaphragme et de la cage thoracique (43). Les effets, sur le plan métabolique [IMC, circonférence de taille, triglycéride (TG), cholestérol à lipoprotéine de haute densité (HDL)], des changements des habitudes de vie (alimentation, activité physique) sont limités chez les patients avec apnée du sommeil comparativement à des patients qui n'ont pas ce problème de santé (36). La restriction de sommeil est associée à une augmentation de l'appétit, de la ghréline et une diminution de la leptine ce qui pourrait expliquer que les patients avec apnée du sommeil non traités aient plus de difficulté à perdre du poids (36).

2.1.2 Causes de l'apnée du sommeil

L'apnée du sommeil correspond à des épisodes répétitifs de collapsus des voies aériennes supérieures notamment du pharynx. C'est un déséquilibre entre la force générée par les muscles dilatateurs du pharynx qui maintiennent l'ouverture des voies aériennes et la pression négative inspiratoire intra-luminale contribuant à fermer le pharynx qui est à l'origine de ce collapsus. Le rétrécissement anatomique des voies aériennes supérieures, le contrôle neuromusculaire de la perméabilité du pharynx et le contrôle ventilatoire sont trois causes importantes du collapsus. L'obésité, de par l'infiltration graisseuse locale autour du pharynx, contribue à la diminution du calibre des voies aériennes supérieures. Plusieurs anomalies anatomiques contribuent à l'apnée du sommeil dont les anomalies des parties

molles (voile du palais long et épais, langue volumineuse, rapprochement des piliers postérieurs, hypertrophie des amygdales et des végétations) et celles du squelette osseux du massif maxillo-facial (verticalisation de la mandibule, rétroposition de la mandibule, abaissement de l'os hyoïde, recul du menton). Ces changements anatomiques nuisent à l'efficacité des muscles dilatateurs du pharynx ce qui entraîne un écrasement paradoxal des voies aériennes supérieures lorsqu'elles se contractent (44). Une neuropathie pharyngée peut empêcher les réflexes compensateurs qui visent à éviter le collapsus d'avoir lieu. Cette neuropathie peut être due à des lésions de dénervations induites par l'hypoxie intermittente et aux vibrations dues aux ronflements.

2.1.3 Association avec les altérations du bilan lipidique

L'hypoxie intermittente par son effet inducteur sur l'inflammation du tissu adipeux stimule la lipolyse et entraîne une augmentation des chylomicrons et des particules de cholestérol nommées lipoprotéine de faible densité (LDL) circulants ce qui a un effet pro-athérogénique. Ceci pourrait expliquer la corrélation directe entre les niveaux de cholestérol et de TG et une corrélation inverse avec le HDL et la sévérité de l'apnée du sommeil (45). Il y aurait une relation dose-réponse entre la sévérité de l'apnée du sommeil et la dyslipidémie notamment une association entre l'IAH et les HDL (46). Le lien entre le bilan lipidique et la sévérité de l'apnée obstructive du sommeil pourrait toutefois être atténué par certains facteurs comme l'âge, le sexe et la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (39). Ainsi, selon Coughlin, les HDL sont plus bas et le ratio cholestérol total/HDL plus élevée chez les patients avec apnée obstructive du sommeil comparativement à des témoins, mais il n'y aurait pas de différence pour le cholestérol total et le LDL (47). Après 6 mois d'utilisation, la ventilation à pression positive continue (CPAP) est associée à une diminution des LDL et une augmentation des HDL qu'il y ait ou non une perte de poids (aucun changement du cholestérol total et des TG) (48).

2.1.4 Traitements de l'apnée du sommeil

Les traitements de l'apnée du sommeil comprennent la ventilation à pression positive, les prothèses dentaires, les chirurgies (la trachéotomie étant la seule ayant démontré des résultats positifs de façon consistante), la perte de poids et d'autres traitements moins utilisés (49). Il n'existe aucune approche pharmacologique pour le traitement de cette condition. Il est toutefois recommandé d'éviter les benzodiazépines, car cette classe de

médicaments a pour effet de réduire le tonus musculaire des voies aériennes supérieures ce qui pourrait aggraver et/ou précipiter l'apnée (49).

Le CPAP est le traitement le plus utilisé et le plus efficace pour l'apnée obstructive du sommeil (49). Il permet la réduction quasi complète de l'IAH ayant pour conséquence de diminuer la somnolence diurne (43). Un traitement devrait être envisagé pour tout patient symptomatique (ex : somnolence diurne) diagnostiqué avec apnée obstructive du sommeil afin de le soulager et de diminuer son risque cardiovasculaire. Pour les patients avec apnée obstructive du sommeil n'ayant pas de symptômes, les bénéfices du traitement sont incertains vu le peu d'étude à ce sujet (50, 51). Un essai multicentrique randomisé récent à comparer l'utilisation du CPAP avec les soins de santé usuels aux soins de santé usuels seuls (sans CPAP) chez des adultes de 45 à 75 ans (IMC moyen 29 kg/m²) avec apnée obstructive du sommeil et une maladie coronarienne ou cérébrovasculaire (52). Dans cette étude, après un suivi moyen de 3,7 ans, il n'y avait pas de différence significative concernant l'incidence d'événements cardiovasculaires (52). Toutefois, il est important de mentionner que le CPAP était utilisé en moyenne 3,3 heures par nuit par les participants. La faible observance au traitement remet donc en question les résultats obtenus. Après 6 mois d'utilisation, chez des patients ayant un IAH > 20, le CPAP était associé à une diminution du tissu adipeux viscéral, lequel est néfaste au niveau cardio-métabolique, indépendamment des changements au niveau du poids (48). Le traitement à l'aide du CPAP et de la pression positive à 2 niveaux (BiPAP) pourrait aussi améliorer certains facteurs de risque associés dont les niveaux de cholestérol total, de LDL et de TG élevés (45, 46). Toutefois, le CPAP est associé à certains effets indésirables pouvant limiter l'observance à son utilisation dont : 1- l'irritation de la peau, 2- la sécheresse des voies aériennes, 3- la claustrophobie et, 4- un inconfort général (49). Pour cette raison, le changement des habitudes de vie menant à la perte de poids (saines habitudes alimentaires et exercice) peut être recommandé comme traitement complémentaire au CPAP ou alternatif pour des patients intolérants au CPAP (43). La perte de poids induite par les changements des habitudes de vie permet une amélioration (réduction de l'IAH) mais non une résolution de l'apnée du sommeil (37). Il y a une corrélation inverse entre l'IMC et l'IAH et le faible nombre de pas effectués par les patients atteints d'apnée obstructive du sommeil. Les patients plus sévèrement atteints par la maladie sont donc moins actifs [nombre de pas par jour et nombre de minutes à > 3 METs (*Metabolic Equivalent of Task*)] (53). Dans une étude randomisée chez des patients obèses et sédentaires avec IAH ≥ 15, sans traitement pour l'apnée obstructive du sommeil, les patients du groupe activité physique (150 minutes/semaine

d'activité physique modéré pendant 12 semaines) ont eu une diminution plus importante de leur IAH ($7,6 \pm 2,5$ événements/heure) et une plus grande proportion de patients ont eu une diminution de ≥ 20 % de leur IAH comparativement aux patients du groupe témoin, et ce sans perte de poids (54). L'activité physique serait donc une option thérapeutique à envisager d'autant plus qu'elle sera bénéfique pour d'autres problèmes de santé comme l'hypertension artérielle fréquemment rencontrée chez les patients avec apnée obstructive du sommeil. Dans une récente méta-analyse, des interventions amenant une perte de poids étaient associées à une diminution de l'IAH de 11 événements/heure. Cependant l'hétérogénéité était élevée entre les études (35). Dans une étude randomisée chez des patients avec diabète de type 2 et obésité (IAH moyen initial de 23,2 événements/heure), une perte de poids moyenne de 10,8 kg à 1 an permettait une diminution de l'IAH de 9,7 événements/heure et engendrait 3 fois plus de résolution de la maladie comparativement au groupe témoin. L'IAH initial et la perte de poids étaient les plus forts prédicteurs de l'IAH après 1 an, mais leur effet était modeste (42). La perte de poids réduit la pression sur les voies aériennes supérieures ainsi que la propension au collapsus (37).

2.2 Hypertension artérielle (HTA)

2.2.1 Pathophysiologie de l'hypertension artérielle

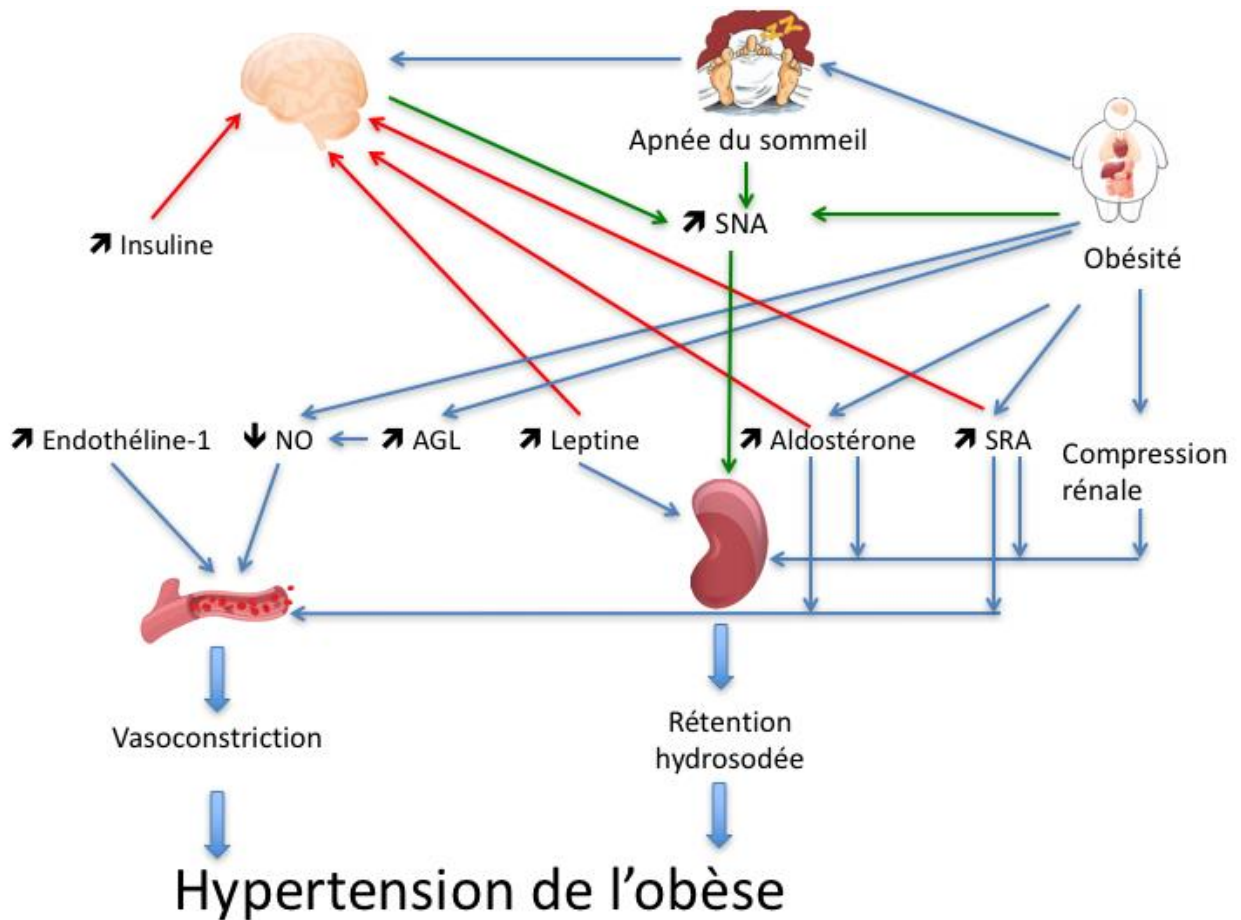
L'HTA est une augmentation de la pression exercée par le sang contre la paroi des vaisseaux artériels à un niveau qui confère un risque pour la santé. Pour l'objet de cette section, l'HTA réfère à l'hypertension artérielle systémique. De manière quantitative, il est considéré élevé une tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg (millimètre de mercure) et diastolique ≥ 90 mm Hg (55, 56). L'HTA est un facteur de risque reconnu de maladie cardiovasculaire, d'AVC et de maladie rénale (55, 57). En 2015, la prévalence mondiale de l'HTA standardisée pour l'âge était de 24,1 % chez l'homme et de 20,1 % chez la femme (9). Quant à la prévalence de l'HTA chez les Canadiens avec obésité, elle était de 32,7 % (58). Les études épidémiologiques ont démontré de façon incontestable qu'une tension artérielle élevée est associée à une augmentation des événements cardiovasculaires fatals et non fatals (57, 59, 60). Au niveau mondial, c'est la tension artérielle systolique qui est le plus fort prédicteur du risque cardiovasculaire (61). La prévalence élevée de l'HTA est possiblement secondaire au vieillissement de la population et à la prévalence de l'obésité

(55). L'obésité et le surpoids augmentent le risque de développer de l'HTA (57). Indépendamment de l'âge, la tension artérielle systolique augmente de 1 mm Hg pour chaque augmentation d'IMC de 1,7 kg/m² chez l'homme et de 1,25 kg/m² chez la femme (62). La relation entre l'IMC et la tension artérielle systolique et diastolique est presque linéaire (63). L'HTA de la personne avec obésité est causée par l'augmentation du volume sanguin, qui est proportionnel à la quantité de masse corporelle. Cette augmentation du volume sanguin se traduit par une augmentation du débit cardiaque favorisant ainsi une élévation de la tension artérielle systolique. Le débit sanguin augmenté chez la personne avec obésité, s'explique non seulement par l'augmentation du tissu adipeux (63), mais surtout par celle du muscle squelettique (31). L'obésité prédispose à l'HTA en raison d'anomalies hémodynamiques et métaboliques concomitantes entraînant à la fois une augmentation du volume circulant (63) et une diminution inadéquate des résistances systémiques.

2.2.2 Causes de l'hypertension artérielle

La majorité des adultes hypertendus, soit environ 95 %, ont une HTA primaire aussi appelée essentielle dont on ne connaît pas la cause exacte (55). L'autre 5 % de patients ont, quant à eux, une HTA dont la cause est connue et associée à une autre maladie comme l'insuffisance rénale chronique, la sténose des artères rénales, l'hyperaldostéronisme, le phéochromocytome ou l'apnée obstructive du sommeil (55). La prise de certains médicaments tels les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la pseudoéphédrine et certains antidépresseurs peut également augmenter transitoirement la tension artérielle systolique (55). Une proportion importante des cas d'HTA chez l'homme et chez la femme est attribuée à l'obésité (64). Toutefois, cette relation entre l'HTA et l'obésité peut être modifiée par divers facteurs comme la distribution du tissu adipeux, la durée de l'obésité et des facteurs génétiques (63). La sédentarité augmenterait aussi le risque de développer l'HTA (63). L'obésité et l'accumulation de tissu adipeux qui lui est associée, contribuent tous deux au développement de l'HTA par plusieurs mécanismes. Un gain de poids de 10 kg est associé avec une élévation de 3,0 mm Hg et de 2,3 mm Hg pour la tension artérielle systolique et diastolique respectivement (31). L'excès de poids augmente la réabsorption du sodium de diverses façons et cause une activation du SNS, ces deux grands mécanismes menant à l'HTA tel qu'illustré par la figure ci-dessous.

Figure 1 : Physiopathologie de l'hypertension chez le patient avec obésité



Source : Traduite et adaptée de Wenzel UO et al. 2013 (65), Segura J et al. 2007 (66), Rahmouni K et al. 2005 (67) et Wofford MR et al. 2004 (63)

L'apnée obstructive du sommeil et l'HTA sont deux problèmes de santé fréquemment concomitants. Indépendamment de l'âge et de l'IMC, l'apnée obstructive du sommeil est associée avec une augmentation de la tension artérielle systolique et diastolique (47). D'ailleurs, l'apnée obstructive du sommeil serait la cause la plus fréquente d'HTA résistante (68).

2.2.3 Traitements de l'hypertension artérielle

La cible de traitement de l'HTA est une tension artérielle systolique < 140 mm Hg et diastolique < 90 mm Hg. Le contrôle plus étroit de la tension artérielle avec une cible de

traitement < 120/80 mm Hg pourrait être bénéfique (69) chez certains patients à haut risque, mais demeure un sujet de controverse (56). Chez les individus de 80 ans et plus, une tension artérielle systolique jusqu'à 150 mm Hg serait acceptable (55) et certains experts appuieraient cette recommandation à partir de 60 ans (56). Le traitement de l'HTA comporte le changement des habitudes de vie et le traitement pharmacologique les deux devant être utilisés en combinaison afin de potentialiser l'efficacité du traitement (55). Le changement des habitudes de vie, utilisé comme traitement initial ou complémentaire selon la sévérité de l'HTA, est complexe et inclut des modifications dans le régime alimentaire, la perte de poids, l'activité physique et la cessation tabagique. La perte de poids, l'activité physique et le traitement pharmacologique feront l'objet de cette section.

La perte de poids est efficace en prévention primaire de l'HTA pour diminuer la tension artérielle chez la plupart des patients hypertendus (70). Une perte de poids de 10 kg permettrait une diminution de 6 mm Hg et de 4,6 mm Hg pour la tension artérielle systolique et diastolique respectivement. Le bénéfice de la perte de poids sur la réduction de la tension artérielle n'est pas défini et n'est pas toujours directement proportionnel à la quantité de poids perdu, d'où l'importance d'inclure une pratique régulière de l'activité physique aux changements des habitudes alimentaires. Parmi les changements des habitudes vie ayant démontré leur efficacité, la perte de poids, secondaire aux changements des habitudes alimentaires et/ou à la pratique d'activité physique, est le changement le plus efficace pour diminuer la tension artérielle (71). Au-delà de la perte de poids, la pratique régulière de l'activité physique, au moins 30 minutes par jour la plupart des jours de la semaine, est recommandée pour diminuer la tension artérielle (72). L'ampleur de l'effet et l'efficacité varie d'une étude à l'autre, mais il est clair que l'activité physique doit être incluse comme adjuvant dans le traitement de l'HTA. En moyenne, on reconnaît que l'activité physique de type aérobie diminue la tension artérielle systolique et diastolique de 2 à 5 mm Hg et de 1 à 4 mm Hg respectivement (73). L'effet hypotenseur de l'activité physique serait au moins en partie dû à une diminution des résistances vasculaires systémiques via une diminution de l'activité du SNS et du système rénine-angiotensine et une amélioration de la sensibilité à l'insuline (72). L'effet hypotenseur de l'activité physique dure entre 24 et 48 h (74, 75).

Chez les patients hypertendus obèses particulièrement en présence de résistance au traitement anti-hypertenseur, on devrait rechercher la présence d'apnée obstructive du sommeil et la prendre en charge adéquatement si elle est présente (68). Plusieurs causes peuvent expliquer le faible pourcentage de patients atteignant les cibles attendues de tension artérielle (< 140/90 mm Hg) (76) notamment la faible observance par les patients et

l'utilisation d'une monothérapie plutôt que d'une combinaison d'agents antihypertenseurs. Lorsque la tension artérielle est $\geq 160/100$ mm Hg, on devrait commencer d'emblée un traitement pharmacologique avec 2 médicaments simultanément aux changements des habitudes de vie (55). Le choix du médicament va dépendre de l'âge, l'ethnie et la présence d'autres maladies (Tableau 1). La présence d'effets indésirables notamment au point de vue cardio-métabolique peut influencer le choix d'un anti-hypertenseur surtout chez les patients présentant d'autres problèmes de santé dont le diabète. Par exemple, le métoprolol est associé à un gain de poids alors que le carvedilol n'a pas cet effet et a une tendance à réduire le poids (77). Le blocage pharmacologique de l'activité adrénergique réduit la tension artérielle de façon plus efficace chez les patients obèses puisque l'obésité entraîne une activité du SNS plus grande (63, 70). Il faut éviter la combinaison IECA (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et ARA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), car bien que ces deux médicaments pris séparément aient un effet protecteur au niveau rénal, leur combinaison peut altérer la fonction rénale (55). En cas d'insuffisance cardiaque systolique, on veillera à éviter les bloquants des canaux calciques de type non-dihydropyridine (vérapamil, diltiazem) qui pourrait aggraver l'état du patient (55).

Tableau 1 : Choix de l'antihypertenseur en fonction de la condition de santé du patient

Patients	1 ^{ère} ligne de traitement	Ajout d'un 2 ^{ème} médicament si nécessaire pour atteindre la cible <140/90 mm Hg	Ajout d'un 3 ^{ème} médicament si nécessaire pour atteindre la cible <140/90 mm Hg
L'hypertension artérielle est la seule ou la principale maladie			
Noirs: de tout âge	BCC ou diurétique thiazidique	IECA ou ARA	Combinaison de BCC + IECA ou ARA + diurétique thiazidique
Nationalité autre que noire : < 60 ans	IECA ou ARA	BCC ou diurétique thiazidique	
Nationalité autre que noire : ≥ 60 ans	BCC ou diurétique thiazidique	IECA ou ARA	
L'hypertension artérielle est associée avec d'autres maladies			
HTA et diabète	IECA ou ARA*	BCC ou diurétique thiazidique	L'autre médicament alternatif de 2 ^{ème} ligne (BCC ou diurétique thiazidique)
HTA et insuffisance rénale chronique	IECA ou ARA		
HTA et maladie coronarienne	B-bloqueur + IECA ou ARA		
HTA et ATCD d'AVC	IECA ou ARA		
HTA et insuffisance cardiaque	Les patients insuffisants cardiaques symptomatiques devraient recevoir : IECA ou ARA + β-bloqueur + diurétique + spironolactone		

*Chez les patients de race noire, il est acceptable de commencer avec un BCC ou un diurétique thiazidique

HTA : hypertension artérielle, ATCD : antécédent

BCC : bloquant des canaux calciques

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Source : Traduit et adapté de Weber MA et al. 2014 (55)

Une récente méta-analyse, rapporte que pour un traitement en monothérapie, la majorité des antihypertenseurs parviennent à diminuer la moyenne de tension artérielle de 10 à 15 mm Hg et de 5 à 10 mm Hg pour la systolique et la diastolique respectivement (78). Les combinaisons d'anti-hypertenseurs suivantes permettaient les diminutions de tension artérielle systolique les plus importantes soient de > 20 mm Hg : olmesartan/amlodipine, olmesartan/hydrochlorothiazide (hctz), félodipine/métoprolol et valsartan/hctz (78). Globalement, le sexe féminin et un IMC > 25 kg/m² étaient associés à une plus grande diminution de la tension artérielle systolique et diastolique. Il est à noter que l'hétérogénéité était élevée pour plusieurs médicaments et donc que la méta-analyse ne permet pas de conclure hors de tout doute à la supériorité d'un anti-hypertenseur. Les thiazides peuvent entraîner de l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie, l'hypokaliémie, l'hyponatrémie, l'hyperuricémie et l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, tous des effets à prendre en compte lors du choix de traitement (79, 80). Les diurétiques sont plus efficaces lorsque combinés avec un IECA ou un ARA (55).

Bref, de nombreux médicaments sont disponibles et peuvent être utilisés seul ou en combinaison pour permettre un contrôle adéquat de la tension artérielle. Toutefois, la majorité des patients hypertendus n'atteignent pas les cibles et il y a encore beaucoup de travail à faire pour un meilleur contrôle de l'hypertension artérielle tant au niveau du patient que du prescripteur.

2.3 Diabète de type 2

2.3.1 Pathophysiologie du diabète de type 2

Dans cette section, l'usage du mot diabète réfèrera exclusivement au diabète de type 2 lequel correspond à 90 à 95 % de l'ensemble des cas de diabète (81). Le métabolisme du glucose est normalement contrôlé par une boucle de rétrocontrôle entre les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas et les tissus sensibles à l'insuline. Ces derniers influencent le degré de la réponse des cellules bêta (82). L'insuline agit au foie en supprimant la production de glucose et agit dans le muscle et le tissu adipeux pour stimuler l'entrée de glucose, d'acides aminés et d'acides gras (82). Le diabète de type 2 survient suite à une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas et/ou à une dysfonction dans l'activité de l'insuline (insulinorésistance) (83). L'insulinorésistance précède la dysfonction de la cellule bêta dans la très grande majorité

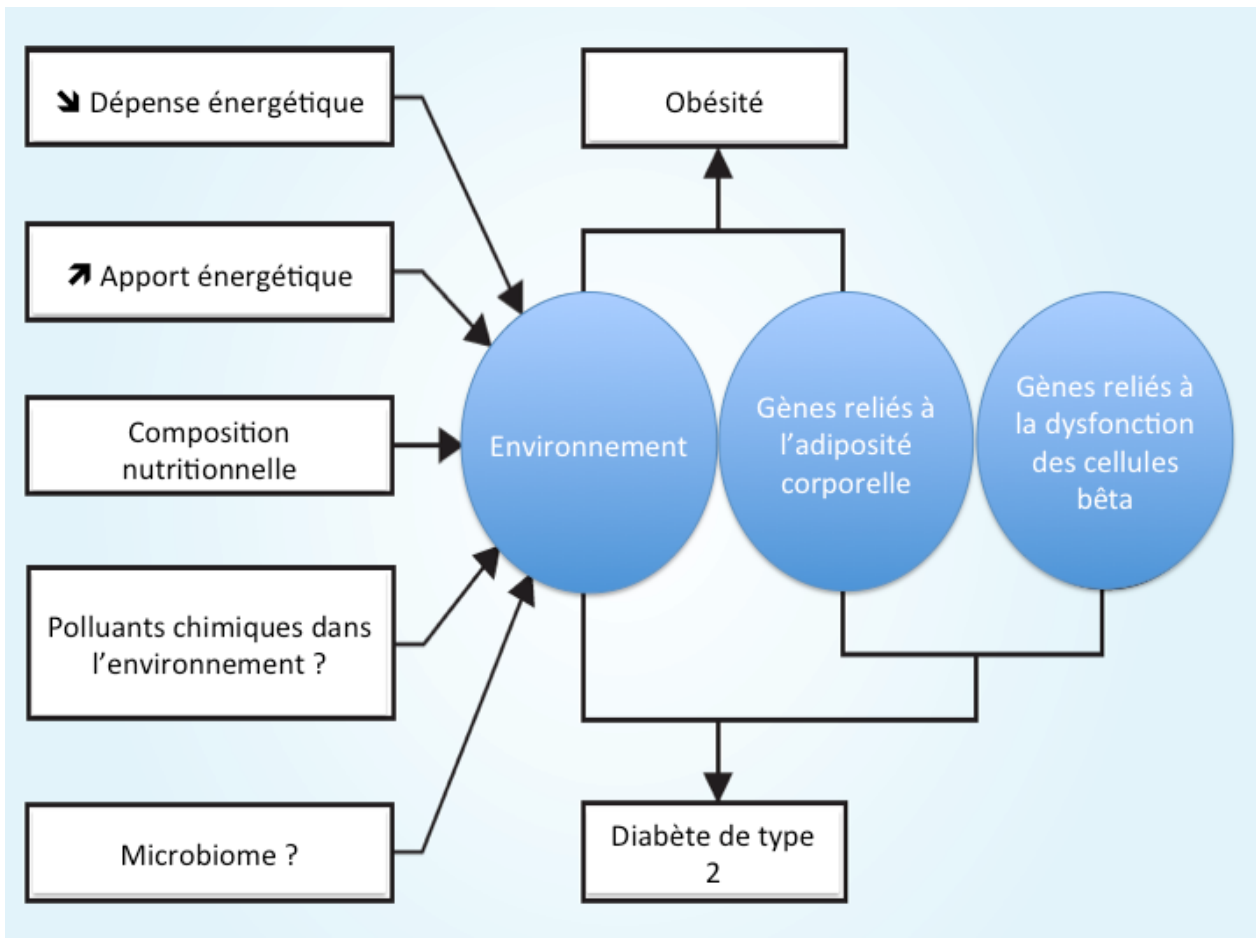
des cas de diabète de type 2. L'insuffisance de sécrétion et l'insulinorésistance co-existent souvent chez le même patient et il est souvent difficile de savoir laquelle des deux anomalies est la principale responsable de l'hyperglycémie (81). En présence de résistance à l'insuline, les cellules bêta augmentent la sécrétion d'insuline pour préserver une tolérance normale au glucose (82). La résistance à l'insuline fait que cette dernière est moins efficace et permet donc une entrée moindre de glucose au niveau hépatique et périphérique (84). Ainsi, le patient avec diabète de type 2 aura souvent des niveaux d'insuline plus élevés qu'un individu sain, mais qui sont insuffisants pour contrecarrer la diminution de l'activité de l'insuline (81). C'est seulement lorsque les cellules bêta ne sont plus capables de compenser par une plus grande production d'insuline que la glycémie s'élève et qu'il y aura apparition du diabète (82). L'insulinorésistance constitue une altération de l'action de l'insuline sur les tissus sensibles à l'insuline menant à une diminution de la disponibilité du glucose aux muscles et une augmentation de la néoglucogenèse hépatique. Le résultat est une hyperglycémie postprandiale et à jeun (85). Par conséquent, le diabète se caractérise par une hyperglycémie chronique sur laquelle repose le diagnostic. Les critères diagnostics au Canada (83) et aux États-Unis (81) sont : 1) une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L, 2) une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ %, 3) une glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose $\geq 11,1$ mmol/L ou, 4) une glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L. En l'absence d'une hyperglycémie symptomatique, un seul résultat anormal est insuffisant pour poser le diagnostic et il faut faire une épreuve de confirmation (glycémie à jeun, HbA_{1c} , glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose) un autre jour (83). L'intolérance au glucose ou le prédiabète (glycémie à jeun : 6,1 à 6,9 mmol/L ou HbA_{1c} : 6,0 à 6,4 % ou glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose : 7,8 à 11,0 mmol/L) n'est pas une maladie en soit, mais est un important facteur de risque d'évolution vers le diabète. Le plus souvent le diabète de type 2 est asymptomatique et pourra évoluer pendant plusieurs années avant d'être diagnostiqué d'où l'importance du dépistage (81).

2.3.2 Causes du diabète de type 2

La prévalence croissante de l'obésité s'accompagne parallèlement d'une augmentation de la prévalence du diabète (82, 85). La prévalence mondiale du diabète était de 8,5 % de la population adulte en 2014 (86) et elle était de 23 % chez les patients obèses sévères en 2010 (87). En 2014, 14,6 % des Canadiens obèses étaient diabétiques (88). Plus de 80 % des cas de diabète de type 2 sont attribuables au surpoids ou à l'obésité avec 52 % des

patients diabétiques qui sont obèses et 8 % qui sont obèses sévères (89). Les patients obèses ont 7 fois plus de risque de développer le diabète de type 2 comparativement à des sujets de poids normal (4). L'obésité en soi cause un certain degré de résistance à l'insuline (81, 90) qui serait en partie dû à l'activation du SNS chez la personne avec obésité (85). Le surpoids est l'un des plus importants prédictors de développement du diabète de type 2 avec la glycémie à jeun élevé et une glycémie élevée après une charge de glucose (91). Bien que de nombreux gènes aient été identifiés dans la genèse du diabète (82), l'âge, l'obésité, l'inactivité physique et une histoire de diabète gestationnelle demeurent les facteurs de risque les plus importants de développer cette maladie (81). C'est l'ensemble des facteurs menant à la prise de poids, la répartition de l'adiposité et la dysfonction des cellules bêta du pancréas qui conduisent à l'apparition du diabète (82). L'étiologie de la diminution du nombre et de la fonction des cellules bêta est multifactorielle et inclut notamment la gluco-lipotoxicité (82). D'autres facteurs présentement à l'étude dont le microbiome pourraient aussi entrer dans l'équation, mais leur rôle reste à confirmer.

Figure 2 : Causes du diabète de type 2



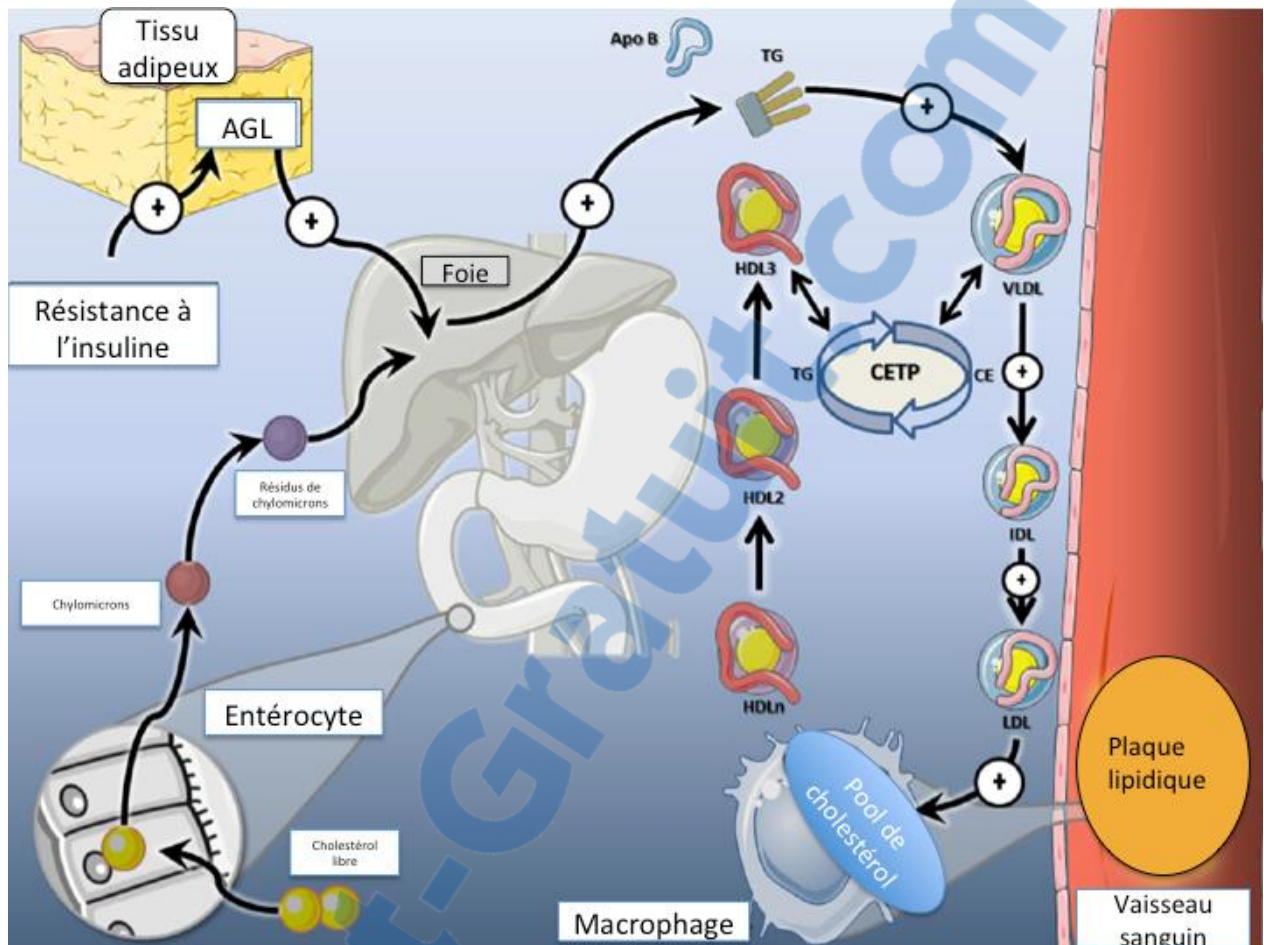
Source : Traduite et adaptée de Kahn SE et al. 2014 (82)

L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline sont reliées à de nombreuses complications cardiovasculaires dont la maladie coronarienne, l'AVC, la maladie artérielle périphérique, la cardiomyopathie et l'insuffisance cardiaque (92). L'hyperglycémie chronique et l'augmentation des acides gras libres favorisent le stress oxydatif dans les cellules bêta ce qui pourrait être en cause dans la diminution de la sécrétion d'insuline (85). Pour un même IMC, les patients diabétiques ont plus de tissu adipeux viscéral (93). Le tissu adipeux viscéral conduit à une dysfonction des adipocytes, laquelle cause une élévation des acides gras libres en circulation menant ultimement à la résistance à l'insuline reliée à l'obésité (85). La résistance à l'insuline survient souvent lorsque les niveaux d'acides gras libres ou de TG sont trop élevés (90, 94). L'augmentation des TG intra-musculaires est également un puissant marqueur de la résistance à l'insuline et l'IMC corrèle de façon significative avec le contenu en TG intra-musculaire (94).

2.3.3 Association avec les altérations du bilan lipidique

Les niveaux de HDL et de TG corréleront significativement avec la résistance à l'insuline et ce indépendamment du degré d'obésité (95). La dyslipidémie diabétique est caractérisée par des altérations quantitatives et qualitatives du bilan lipidique. En effet, une augmentation des TG, une prédominance de petits LDL denses et un faible niveau de HDL sont parmi les caractéristiques les plus importantes de la dyslipidémie diabétique (96). Le diabète de type 2 s'accompagne également d'une augmentation du nombre et de la taille des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et d'une diminution de la taille des LDL et des HDL (96-98). La résistance à l'insuline est également associée avec des particules HDL plus petites (97). L'augmentation des TG plasmatiques, transportés principalement par les VLDL larges, est nécessaire, mais insuffisante pour promouvoir le cycle d'échange des lipides et la lipolyse qui mène aux sous-classes de petits LDL et de petits HDL. Le processus commence via la *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), une protéine de transfert, par laquelle les TG des VLDL sont échangés dans un ratio 1:1 avec des molécules d'ester de cholestérol provenant des particules LDL et HDL. Lorsque ces dernières sont dépouillées en ester de cholestérol et riches en TG, elles deviennent un substrat pour la lipase hépatique (LH) laquelle produit alors des particules plus petites et plus denses (97). L'activité de la LH est augmentée chez les diabétiques (97). L'obésité contribue à la résistance à l'insuline et au diabète, il est donc compréhensible que la dyslipidémie de l'obèse et la dyslipidémie diabétique soit semblable (96). Pour plus de détails sur la dyslipidémie de l'obèse, reportez-vous à la section 2.4.1.

Figure 3 : Pathogénèse de la dyslipidémie diabétique



HDLn : HDL naissants
 AGL : Acides gras libres
 CE : *Cholesteryl ester*
 CETP : *Cholesteryl ester transfer protein*

Source : Traduite et adaptée de Stahl BE et al. 2015 (99)

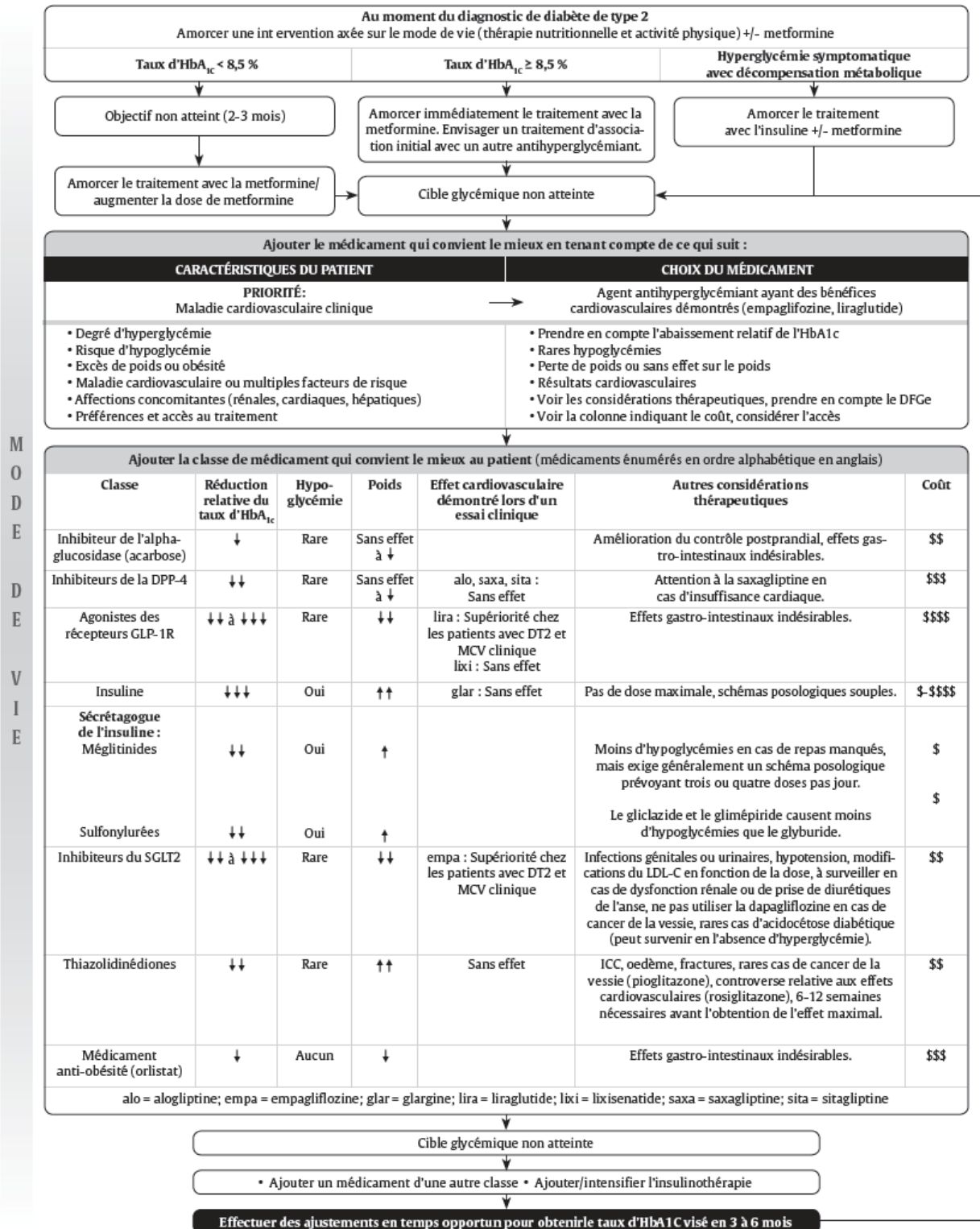
2.3.4 Traitements du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est en grande partie causé par de mauvaises habitudes de vie et un surplus de poids (81). Par conséquent, le changement des habitudes de vie constitue un point crucial dans la prise en charge de cette maladie chronique. Les changements alimentaires sont nécessaires dans le contrôle de la glycémie et comme stratégie pour favoriser la perte de poids et le maintien d'un poids « santé ». L'alimentation améliore le contrôle de la glycémie et pourrait diminuer l'HbA_{1c} de 1,0 à 2,0 % dépendamment de la durée du diabète (100). De nombreux types de modulation alimentaire ont été étudiés en

lien avec le traitement du diabète, mais seules les recommandations générales applicables à tous les patients avec diabète de type 2 seront abordées ici. Les patients avec diabète de type 2 devraient avoir une alimentation qui respecte le guide alimentaire canadien correspondant à 45 à 60 % de l'apport énergétique total provenant des glucides. Les glucides devraient provenir d'aliment à faible indice glycémique et à haute teneur en fibres (101). La régularité dans la quantité et le type de glucides et la répartition des glucides au cours de la journée sont particulièrement importantes pour les patients traités à l'insuline (102, 103). Une restriction calorique est recommandée pour les patients diabétiques avec un surplus de poids afin de favoriser la perte de poids (91, 101, 104). Une perte de poids de 5 à 10 % permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline et le contrôle de la glycémie chez les patients avec diabète de type 2 et ceux prédisposés à développer le diabète (91, 101, 104). Chez les patients diabétiques en surpoids ou obèses, la perte de poids permet une amélioration du métabolisme du glucose de 80 % (105). Lorsqu'accessible, les conseils d'une nutritionniste permettront d'optimiser et d'individualiser les recommandations (100). Les changements alimentaires sont à combiner avec l'activité physique de façon régulière puisque ces deux habitudes de vie combinées sont efficaces autant pour la perte de poids que le contrôle du diabète (104, 106) et de la glycémie (84, 89). La glycémie a tendance à baisser après l'exercice, car l'utilisation du glucose et la sensibilité à l'insuline augmentent (106). En raison des bienfaits qu'elle procure (89), il est recommandé de pratiquer un minimum de 150 minutes d'activité physique aérobie d'intensité modérée hebdomadairement réparti sur au moins 3 jours (106, 107). Les séances doivent durer au minimum 10 minutes consécutives. De plus, les patients avec diabète de type 2 ne devraient pas rester inactifs plus de deux jours de suite, car l'effet de l'entraînement sur la glycémie dure moins de 72 h (106). Les bénéfices de l'activité aérobie sont encore plus grands si on y ajoute des exercices en résistance au moins deux fois par semaine (106). Si possible, les patients diabétiques devraient être encouragés à participer à des programmes d'exercices supervisés puisque ceux-ci ont démontré les bénéfices d'un meilleur contrôle de la glycémie (106), d'une diminution du nombre d'anti-hyperglycémiantes et des doses d'insuline de même qu'une perte de poids modeste, mais soutenue (107, 108). La prescription par le médecin d'augmenter le nombre de pas par jour permet de réduire l'HbA_{1c} (0,38%) et la résistance à l'insuline (HOMA-IR 0,96) chez des patients diabétiques ou hypertendus en surpoids ou obèses et ce malgré une augmentation moyenne d'aussi peu que 1200 pas/jour (109). L'HbA_{1c} lors du diagnostic du diabète déterminera si on amorce tout de suite un traitement pharmacologique ou si on débute d'abord par un changement des habitudes de vie pour

une durée de 2 à 3 mois. On vise une glycémie à jeun entre 4 et 7 mmol/L pour atteindre une $HbA_{1c} \leq 7\%$. Chez certains patients on visera une $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ afin de réduire davantage le risque de néphropathie ou de rétinopathie, mais il faut considérer le risque accru d'hypoglycémie avec les stratégies de traitement plus agressives. À l'inverse on visera une HbA_{1c} entre 7,1 et 8,5 % chez des patients plus âgés avec une espérance de vie limitée ou un risque élevé d'hypoglycémie. Si les cibles glycémiques ne sont pas atteintes après 2 à 3 mois de changement des habitudes de vie ou de traitement avec la metformine, on ajoutera un autre médicament en fonction des caractéristiques cliniques du patient (Figure 4).

Figure 4 : Algorithme de traitement du diabète de type 2



Source : Traduite de Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert, Committee. 2016 (110)

La dernière mise à jour des lignes directrices canadiennes recommande l'usage d'agent anti-hyperglycémique ayant des bénéfices démontrés sur la survenue d'évènements cardiovasculaires (empagliflozine et liraglutide) chez les adultes diabétiques avec maladie cardiovasculaire pour qui les cibles glycémiques ne sont pas atteintes (110). Ce changement dans le traitement des lignes directrices est dû aux résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event trial in type 2 diabetes mellitus patients*) qui a démontré une diminution de la mortalité cardiovasculaire, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la mort de toute cause chez les patients traités avec l'empagliflozine [inhibiteurs de la SGLT2 (sodium/glucose co-transporteur 2)] (111). Les autres changements sont également dû à l'étude LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) qui a montré une réduction du taux de 1^{er} évènement de mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et un plus faible risque de mortalité cardiovasculaire, de décès de toute cause et d'évènements microvasculaires chez les patients avec diabète de type 2 qui prenaient de la liraglutide [agoniste de la GLP-1 (Glucagon-like peptide-1)] comparativement au placebo (112).

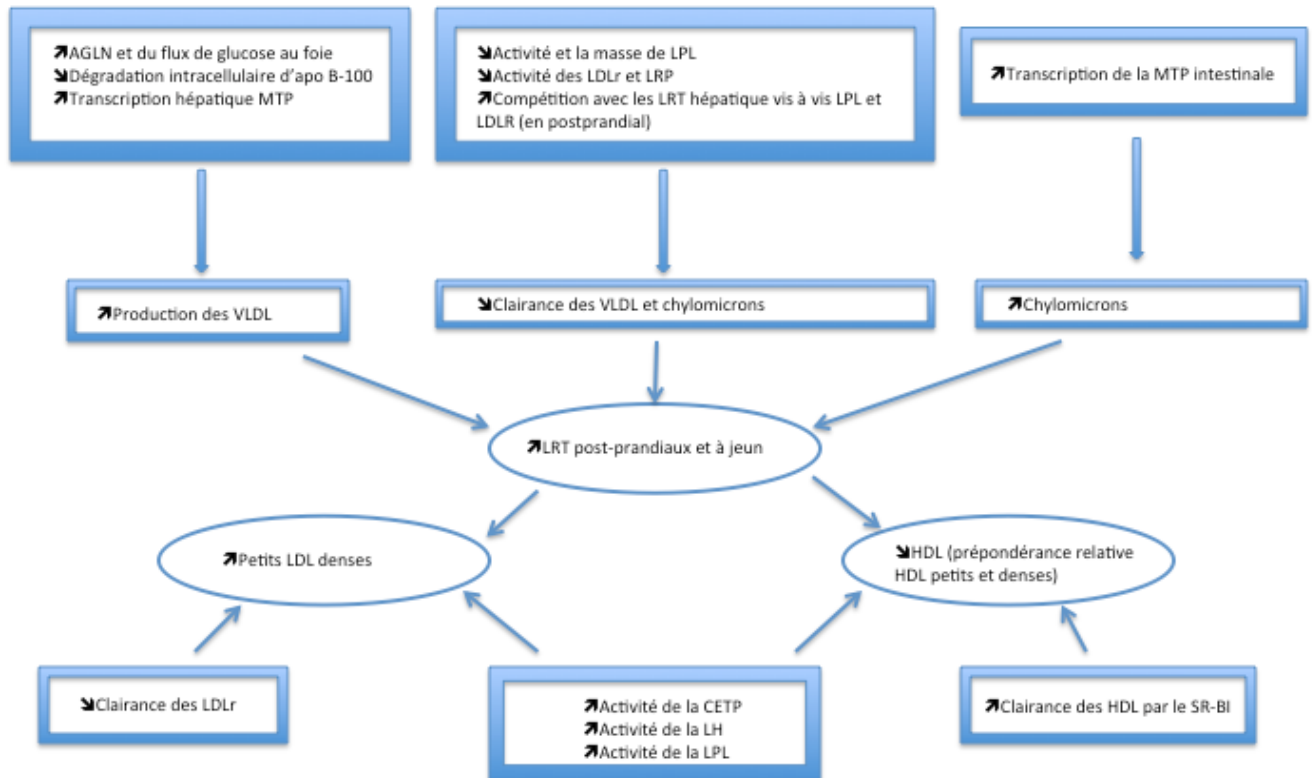
2.4 Dyslipidémie

2.4.1 Définition de la dyslipidémie et de la dyslipidémie de l'obèse

La dyslipidémie est un terme général qui désigne une anomalie du taux de lipides dans le sang. Elle peut décrire un niveau anormal des TG, des LDL, du cholestérol total ou des HDL. Il est à noter que dans les études, l'emploi du terme dyslipidémie désigne toute anomalie du bilan lipidique ce qui amène une hétérogénéité quant aux résultats rapportés. Par exemple, la dyslipidémie peut référer à une hypertriglycémie, une hypercholestérolémie ou la combinaison des deux. Seulement 20 % des dyslipidémies sont de cause génétique. Le reste (80 %) est causé par de mauvaises habitudes de vie lesquelles mènent, entre autres, à l'obésité (113). L'obésité est, pour la plupart du temps, associée avec une augmentation des TG alors que la perte de poids est associée à une diminution des TG. L'obésité est également associée à une diminution des HDL. L'augmentation des niveaux de LDL chez le patient avec obésité n'est pas toujours présente, toutefois un changement qualitatif délétère caractérisé par un profil de LDL petits et denses est souvent

associé à l'obésité (114). L'augmentation de l'IMC est associée avec une augmentation des HDL_{3b} et une diminution des HDL_{2b} (115).

Figure 5 : Pathogénèse de la dyslipidémie du patient avec obésité



- LDLr : LDL récepteurs
- TRL : Lipoprotéine riche en TG
- LH : Lipase hépatique
- AGLN : Acides gras libres non-estérifiés
- MTP : *microsomal TG transfer protein*
- LRP : *LDL receptor-related protein*
- SR-BI : *Scavenger-receptor BI*
- CETP : *Cholesteryl ester transfer protein*
- LPL : Lipoprotéine lipase

Source : Traduite et adaptée de Howard BV et al. 2003 (114)

Tableau 2 : Causes et conséquences de la dyslipidémie du patient avec obésité

Dyslipidémie de l'obèse	Causes	Conséquences
TG élevé	Résistance à l'insuline Altération de la fonction de la LPL et d'autres enzymes lipolytiques Augmentation de la sécrétion hépatique de VLDL Augmentation du substrat d'acide gras libre dû à une augmentation de l'efflux du tissu adipeux dans la circulation et hyperglycémie	Promotion directe ou indirecte d'autres lipides athérogènes (HDL bas, apo-B augmenté, petits LDL denses) Dysfonction endothéliale Dysfonction des cellules bêta et altération du métabolisme du glucose Pancréatite si TG très élevé
HDL bas	Augmentation de l'activité de la CETP Petites particules de HDL	Transport inverse du cholestérol moins efficace Diminution de l'effet anti-inflammatoire et anti-oxydatif des HDL Diminution de la fonction anti-athérogène des HDL
Apo-B augmenté	Augmentation de la production des apo-B Diminution de la dégradation des apo-B	Augmentation du nombre de lipoprotéines athérogènes contenant de l'apo-B Augmentation de l'athérogénèse
Petits LDL denses	Augmentation de l'activité de la CETP Altération de la fonction des récepteurs hépatiques des LDL	Augmentation de la vulnérabilité des LDL à l'oxydation et à la glycation Augmentation de la tendance des LDL à pénétrer l'endothélium vasculaire Augmentation de l'athérogénèse

Source : Traduite et adaptée de Repas T et al. 2011 (116)

La surproduction hépatique de VLDL semble être la première étape cruciale problématique dans l'obésité et dans la résistance à l'insuline (114). Une surproduction hépatique de VLDL initie une séquence d'évènements résultant en une augmentation de la formation de LDL petits et denses à haut potentiel athérogène. Une autre étape clé est la régulation de la sécrétion des VLDL par le taux de dégradation de l'apolipoprotéine B-100 (apoB-100). Chez les individus obèses ou résistants à l'insuline, l'incapacité à supprimer la dégradation de l'apoB-100 amène un déséquilibre (Figure 5). De plus chez ces patients, il y a une diminution de la clairance des lipoprotéines riches en TG laquelle amène une diminution des HDL par une diminution du transfert des apolipoprotéines, des phospholipides et des lipoprotéines riches en TG vers le compartiment des HDL (114). L'excès de tissu adipeux viscéral, indépendamment de l'IMC, est associé avec une constellation d'anomalies métaboliques telles que la résistance à l'insuline, une augmentation des TG, des LDL et de l'apo-B, des HDL bas et une augmentation de la proportion des LDL petits et denses, tous des éléments de la dyslipidémie athérogène (117, 118).

Il y a une limite à la taille qu'un adipocyte peut atteindre. S'il y a continuellement une balance énergétique positive, il y aura par conséquent une augmentation des acides gras déversés dans le plasma ce qui fournira un substrat disponible pour la synthèse des TG dans d'autres tissus comme le foie, le muscle squelettique et le myocarde. Cette déposition de gras dans d'autres tissus se nomme la graisse ectopique, laquelle conduit à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2 (26). Lorsque l'apport énergétique dépasse les besoins énergétiques et la capacité de stockage en glycogène, les lipides et les glucides alimentaires sont d'abord convertis et emmagasinés sous forme de TG dans le tissu adipeux blanc et, plus tard, dans d'autres tissus comme le foie (119). La grande activité lipolytique du tissu adipeux viscéral contribue à acheminer une plus grande quantité d'acides gras libres non-estérifiés au foie ce qui contribue à la formation de VLDL riches en TG (120). L'obésité viscérale est caractérisée par des HDL bas et des petits LDL et denses (16) lesquels ont une plus grande habileté à infiltrer l'espace sous-endothéliale (121). En plus d'avoir de faible niveau de HDL, ceux-ci sont plus petits et denses, leur effet protecteur pouvant donc être diminué, mais une controverse subsiste quant au lien avec la taille et la fonctionnalité des HDL. Dans l'obésité viscérale, les HDL sont diminués par l'action successive de la CETP et de la LH (120). Comparativement à des sujets de poids normal (IMC 18-25 kg/m²), les patients obèses (IMC 30-45 kg/m²) ont des niveaux augmentés de VLDL, des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), de LDL de même qu'une plus grande résistance à l'insuline. Ainsi, il est donc sans équivoque, que l'obésité augmente la concentration d'apoB-100 (114, 118, 122)

puisque les 3 lipoprotéines (VLDL, IDL, LDL) contenant de l'apoB-100 sont augmentées. De plus, la contribution des VLDL larges au VLDL total (118), des petits LDL à la concentration totale de LDL (122) et des petits HDL à la concentration totale de HDL est plus grande chez les personnes obèses que chez les personnes de poids normal (118, 122). Il s'avère donc que, même en l'absence d'anomalie cliniquement significative de l'homéostasie du glucose et des lipides sanguins, l'obésité est associée avec une augmentation de la concentration des lipoprotéines pro-athérogéniques (118). La glycémie à jeun, l'insuline, la concentration de TG, l'intolérance au glucose et la résistance à l'insuline sont des facteurs qui influencent la distribution et la taille des VLDL (118). Dans le métabolisme lipidique, les VLDL sont les précurseurs qui mènent ensuite successivement à la formation des IDL et des LDL. La taille des IDL et des LDL serait elle-même influencée par leur précurseur, soit les VLDL. L'obésité est caractérisée par une surproduction hépatique de VLDL (qui contiennent de l'apoB-100), une diminution du catabolisme des lipoprotéines contenant de l'apoB-100 (VLDL, IDL, LDL) et une augmentation du taux de renouvellement des apoA-I contenu dans les HDL (118). Chez les patients obèses sévères ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), le cholestérol total et les TG sont fréquemment augmentés ce qui est souvent associé avec la résistance à l'insuline (123). La résistance à l'insuline influence négativement le bilan lipidique (124). Pour plus de détails reportez-vous à la section 2.3.3. Étant donné que l'obésité, plus particulièrement le tissu adipeux viscéral, contribue à la résistance à l'insuline, et qu'obésité et diabète co-existent fréquemment, il n'est pas étonnant de constater la similitude entre la dyslipidémie de l'obèse et la dyslipidémie diabétique. Ces changements sont dû à une augmentation des acides gras libres circulants secondaire à la résistance à l'insuline et aggravés par une augmentation des adipokines inflammatoires (122, 125). L'augmentation des acides gras libres favorise la production hépatique de TG, qui en retour stimule la sécrétion d'apo-B et de VLDL. Le VLDL transportant des TG échange son contenu avec les particules de HDL transportant de l'ester de cholestérol via l'action de la CETP. Cet échange amène une augmentation des résidus de VLDL et des HDL appauvris en cholestérol et riche en TG. Ces derniers sont hydrolysés par la LH ou la lipoprotéine lipase (LPL) ce qui permet à l'apoA-I d'être filtré et dégradé par le rein (125).

La dyslipidémie la plus fréquemment rencontrée chez l'obèse est caractérisée par une hypertriglycémie, une diminution des HDL et une augmentation des LDL (126-129).

2.4.2 Facteurs influençant le bilan lipidique

2.4.2.1 *Tabac*

Le tabac est un important facteur de risque pour plusieurs problèmes de santé et en 2013-2014, on retrouvait encore 18 % des femmes et 23 % des hommes qui fumaient au Québec (130). Comparativement à des non-fumeurs, les fumeurs ont des niveaux sériques de cholestérol total, de LDL, de TG (131-134) et de VLDL (124) supérieurs et des niveaux de HDL (131-134) et d'apoA-1 inférieurs (124). Le faible ratio HDL/LDL chez les fumeurs indique un état élevé d'athérogénéité (135). Le tabagisme réduit l'activité de la LPL (134) dans le tissu adipeux laquelle travaille à décomposer et éliminer les TG du sang. Il en résulte que l'excès de TG en circulation favorise la formation de VLDL et de LDL petits et denses, les deux étant susceptibles de perpétuer le développement de la plaque athérosclérotique (135). Le tabagisme est aussi associé avec une augmentation de l'activité de la LH ce qui conduit à la production de petits LDL denses athérogènes et de petits HDL denses lesquels ont des propriétés protectrices anti-athérogènes diminuées (135). Le tabagisme, en particulier la nicotine, augmente la relâche de catécholamines (134) causant une augmentation des acides gras libres en circulation ce qui pourrait augmenter les concentrations de VLDL et de LDL et diminuer les concentrations de HDL (133). Le tabagisme réduit la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT), l'enzyme responsable de l'estérification du cholestérol libre et de l'augmentation de la taille des HDL ce qui fait que moins de cholestérol est transporté au foie pour le catabolisme (133, 135). La nicotine augmente la lipolyse c'est-à-dire le relargage d'acides gras libres dans la circulation et la production de lipoprotéines, en particulier les LDL, lesquels sont pro-athérogènes (134). Chez les patients coronariens exposés à la fumée secondaire, les niveaux de HDL sont plus bas et les niveaux de LDL et d'apo-B sont plus élevés comparativement à ceux non exposés (136). Également, le tabac augmente l'oxydation des LDL (124). De façon très intéressante, après aussi peu que 8 semaines de cessation tabagique, on note une augmentation de la quantité de HDL total, de HDL cholestérol et de particules HDL larges et une diminution des LDL (134). Même si la cessation tabagique entraîne un gain de poids, certains auteurs rapportent tout de même un bénéfice sur les HDL (133), puisqu'ils reviennent à des niveaux comparables aux non-fumeurs (134).

2.4.2.2 *Alcool*

L'effet de l'alcool sur la mortalité est non-linéaire et il est maintenant reconnu qu'elle suit une courbe en « J » (137). Jusqu'à 2 consommations par jour chez la femme et 4 chez

l'homme serait associées à une plus faible mortalité qu'aucune consommation. Le risque le plus faible serait observé avec ½ consommation par jour. Parmi les mécanismes proposés pour expliquer cette association, on retrouve une augmentation des HDL (138). Lorsqu'on compare les non consommateurs vs. les consommateurs d'alcool, les niveaux de HDL sont plus élevés chez les consommateurs et ce peu importe l'âge ou le sexe (139). Les HDL sont toutefois plus élevés avec une faible consommation d'alcool (< 30g d'éthanol par jour [ce qui correspond à 2 consommations]) (140) que chez ceux ayant une consommation modérée ou élevée (> 30g d'éthanol par jour) (139). La consommation d'alcool augmenterait les HDL par l'augmentation de leur production hépatique, du taux de transport de l'apoA-I et de l'apoA-II, de l'efflux de cholestérol cellulaire, de l'estérification du cholestérol plasmatique et par la diminution de la CETP (141). En ce qui concerne l'effet de l'alcool sur le cholestérol total, une étude observationnelle a montré une différence entre les sexes et l'âge. Chez les hommes, les niveaux de cholestérol total étaient supérieurs chez les consommateurs comparativement au non-consommateurs pour les sujets dans la vingtaine. Toutefois, l'inverse a été observé à partir de la trentaine (139). Chez les femmes, les niveaux de cholestérol total étaient inférieurs chez les consommatrices comparativement au non-consommatrices dans la tranche d'âge entre la vingtaine et la quarantaine (139). Toutefois, l'inverse était rapporté pour la tranche d'âge de la soixantaine (139). Les résultats d'une récente revue de la littérature suggèrent aussi une relation en « J » entre la consommation d'alcool et les TG. La triglycéridémie est inférieure chez les sujets qui boivent entre 10 et 20 g d'alcool par jour (142). À l'inverse, la consommation d'alcool concomitamment à un repas augmente et prolonge la triglycéridémie post-prandiale. L'effet de l'alcool sur les TG serait médié, au moins partiellement, par son effet sur la LPL. La LPL est responsable de l'hydrolyse des TG en lipoprotéines riche en TG et constitue le facteur limitant de l'élimination des TG au niveau plasmatique (142). L'activité de la LPL augmenterait suite à une consommation d'alcool modérée à long terme ce qui expliquerait l'effet hypotriglycéridémiant. D'autre part, la consommation aiguë d'alcool exerce un rétrocontrôle négatif sur l'activité de la LPL (142). Une étude prospective de cohorte a observé qu'une consommation faible à modérée d'alcool (défini comme <210 g d'alcool/semaine chez les hommes et <105 g d'alcool/semaine chez les femmes) augmentait les HDL₂ et diminuait les TG, le cholestérol total, les LDL, l'apo-B et les LDL petits et denses (141). La relation entre la consommation d'alcool et le bilan lipidique n'étant pas linéaire, une consommation d'alcool supérieure ne se traduit pas nécessairement par des bénéfices additionnels. Étant donné que la majorité des études sur le sujet sont observationnelles et considérant les biais

inhérents à l'évaluation de la quantité d'alcool via des questionnaires, plusieurs incertitudes persistent dans la littérature (141). Par exemple une méta-analyse d'études interventionnelles (2011) n'a pas démontré d'impact significatif de l'alcool sur les triglycérides (143).

2.4.2.3 Alimentation

Les fibres solubles, qui incluent notamment le son d'avoine et le psyllium, diminuent modestement les LDL et le cholestérol total selon une méta-analyse (144). L'effet serait plus marqué pour les patients hypercholestérolémiques, mais l'hétérogénéité des études rapportées était élevée. Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer l'effet des fibres solubles; la liaison aux acides biliaires ou au cholestérol lors de la formation intraluminaire de micelles et l'inhibition de la synthèse d'acide gras hépatique par des produits de fermentation (144). Une méta-analyse plus récente portant sur l'effet de l'avoine bêta-glucan a conclu qu'à une dose de 3 g ou plus par jour, il y avait une diminution des LDL et du cholestérol total de 0,25 mmol/L et 0,30 mmol/L respectivement (145). Une fois encore l'hétérogénéité entre les études est significative. Plusieurs études se sont intéressées à l'effet des oméga-3 sur le bilan lipidique, mais les résultats sont variables principalement en raison du type d'oméga-3, de la dose utilisée et de la valeur initiale des TG. Les polyinsaturés oméga-3 en supplément diminuent les TG (25 à 35 %) et augmentent légèrement les LDL (5 à 10 %) et les HDL (1 à 3 %) (146). Globalement 3 à 4 g d'EPA (acide eicosapentaénoïque) et de DHA (acide docosahexaénoïque) diminueraient les TG de 20 à 50 % dépendamment des valeurs initiales (147, 148). Les polyinsaturés oméga-3 pourraient augmenter la taille des HDL et des LDL (121). Les oméga-3 provenant de poisson ou d'huile de poisson, diminueraient les TG plasmatiques et la synthèse de VLDL et d'apo-B (149). La consommation régulière de poisson est reliée à une diminution des VLDL de larges et de moyennes tailles. Plus particulièrement, le DHA est associé à de plus faibles niveaux de TG (150). Trois mécanismes sont proposés pour expliquer l'effet des oméga-3 sur les TG : 1) une diminution de la synthèse des acides gras hépatiques, 2) une augmentation de la synthèse des phospholipides et, 3) une diminution de l'activité de la diacylglycérade acyltransférase (DGAT), enzyme responsable de la synthèse des TG (148). L'ampleur de l'effet des oméga-3 sur les TG dépend de la dose quotidienne d'oméga-3 et de la valeur initiale de TG. La taille des particules LDL est influencée par l'apport total en protéine et en gras (150). Une augmentation de l'apport en gras saturé dans l'alimentation conduit à une augmentation du cholestérol total et des LDL. Cette augmentation des LDL pourrait être le résultat d'une régulation à la baisse des récepteurs LDL (151) dû au gras saturé et une

augmentation de la production des petits VLDL, précurseurs des LDL (121). Les acides gras « trans » augmentent les LDL et diminuent les HDL (121). Une alimentation riche en acide gras « trans » et saturé constitue le plus fort déterminant alimentaire responsable de niveaux élevés de LDL (92). Lorsque comparé à une alimentation dépourvue en cholestérol, l'alimentation riche en cholestérol augmenterait le cholestérol plasmatique (151). Il y aurait probablement une valeur cible au-dessus de laquelle une augmentation de l'apport alimentaire en cholestérol n'augmenterait pas davantage le cholestérol total (151). Cette valeur varie possiblement d'un individu à l'autre. Seulement 40 % du cholestérol ingéré est absorbé et le reste est éliminé dans les selles. De plus, le corps possède plusieurs mécanismes de protection contre une trop grande ingestion de cholestérol alimentaire ce qui permet de diminuer son absorption au besoin notamment via les gènes ABCG (*ATP-Binding cassette transporter class G*) (151). Les TG à chaîne moyenne sont susceptibles d'aider à gérer les maladies métaboliques via une modification du microbiote intestinale. Il est entre autres possibles qu'un microbiote en « santé » contribue au concept d'obèse métaboliquement sain (119). Une fois absorbé, la majorité des TG à chaîne moyenne est transportée par le système porte directement au foie avec une mobilisation minimale des chylomicrons alors que les acides gras à chaînes longues doivent être emballés dans les chylomicrons avant de pouvoir être transporté dans le système lymphatique (119). Les aliments à index glycémique élevé augmentent les TG et la concentration de LDL petits et denses et diminuent la concentration des HDL (121). Les aliments à index glycémique élevé auraient un effet hypertriglycéridémiant via une diminution de la clairance des particules contenant de l'apo-B associé avec une diminution de l'activité de la LPL et/ou une diminution de la concentration de l'apo-CIII. L'index glycémique est la mesure de la réponse glycémique post-prandiale suite à l'ingestion de glucides. Plus un aliment a un index glycémique élevé plus sa capacité à faire augmenter la glycémie après son ingestion est élevée (152). À l'inverse selon une méta-analyse regroupant 4 études, les aliments à index glycémique faible diminuerait le cholestérol total et les LDL (152). La synthèse d'acide gras et la sécrétion de TG peuvent être augmentées par une alimentation riche en glucides (121). Or, le fructose n'a aucun effet sur les LDL, non-HDL, apo-B, TG et HDL lorsqu'il remplace d'autres sources de glucides à calorie égale (153), mais augmente les LDL denses et les LDL oxydés (122). Toutefois, lorsque le fructose est consommé dans le cadre d'une alimentation en surplus énergétique, il augmente l'apo-B et les TG, mais cet effet n'est pas différent de celui attendu par une surconsommation de n'importe quel glucide (153). La perte de poids aurait un effet plus puissant sur la dyslipidémie athérogène que l'alimentation

(121). Une récente méta-analyse a conclu que le végétarisme réduit significativement le cholestérol total (0,36 mmol/L), les LDL (0,34 mmol/L), les HDL (0,10 mmol/L) et les non-HDL (0,30 mmol/L), mais n'affecte pas de façon significative les TG. L'IMC moyen des participants variait entre 24 et 35 kg/m² (154). Le régime végétarien est faible en cholestérol, en gras total et en acides gras saturés conduisant à une plus faible absorption du cholestérol ce qui pourrait expliquer une partie du mécanisme d'action de ce type d'alimentation. De plus, le végétarisme inclut souvent une plus grande quantité de phytostérols lesquels diminuent l'absorption du cholestérol intestinal. Les analyses de sous-groupes montraient une réduction moins importante du cholestérol total, des LDL et des non-HDL chez les patients obèses (IMC de ≥ 30 kg/m²). Quant aux protéines de soya, elles n'auraient pas de bénéfice sur les HDL, le cholestérol total et les TG (92).

2.4.2.4 Sexe

Comparativement aux hommes de même âge, les femmes pré-ménopausées ont des niveaux de cholestérol total et de TG plus bas et des niveaux de HDL plus élevés (97). De plus, la prévalence de LDL petits et denses est plus grande chez les hommes. Les hommes ont des niveaux de TG, de LDL et d'apo-B plus élevés tandis que les femmes ont des niveaux plus élevés de HDL et d'apoA-I (97). Les hommes ont également des niveaux de VLDL plus élevés et ceux-ci sont de plus grande taille. Comparativement aux hommes, les femmes ont un profil plus favorable des sous-classes de lipoprotéines avec des LDL et des HDL plus larges (97). Chez les femmes, l'âge est inversement associé avec la concentration de HDL large. Tout comme la différence entre les hommes et les femmes par rapport à leur risque de maladie cardiaque s'amenuise avec l'âge, la différence entre les sexes pour la taille des particules HDL diminue (de presque 50 %) aussi avec l'âge (97). L'activité de la LH est deux fois plus grande chez les hommes que chez les femmes et est généralement inversement corrélée avec la taille des particules LDL et HDL (97). Les hommes ont des niveaux plus élevés de HDL_{3c} et de HDL_{3b} et des niveaux plus faibles de HDL_{2b} et HDL_{2a} et des particules HDL_{3a} de plus larges diamètres (115). La divergence entre les hommes et les femmes pour les HDL survient après la puberté. Après la ménopause, le cholestérol total, les TG et les concentrations de HDL_{3b} augmenteraient (115). Le passage à la ménopause, indépendamment de l'âge, est associé à un cholestérol total, des LDL et des TG plus élevés (155). La baisse d'estrogènes à la ménopause pourrait faire partie de l'explication de ces changements du bilan lipidique. De faibles doses d'estrogènes provoqueraient une augmentation des HDL, de l'apoA-I et de l'apoA-II et une diminution des LDL. L'action des

estrogènes au niveau hépatique augmenterait le catabolisme et la clairance des LDL en augmentant la quantité de récepteurs LDL dans les hépatocytes. Les estrogènes diminuent également le catabolisme des HDL, favorisent la sécrétion biliaire de cholestérol et augmentent l'estérification du cholestérol (155). Ainsi, la diminution physiologique des estrogènes endogènes à la ménopause pourrait expliquer les changements dans le bilan lipidique. Toutefois, l'effet du traitement hormonal de substitution sur le bilan lipidique est controversé suggérant que les estrogènes endogènes et exogènes n'agiraient peut-être pas de la même façon ou avec le même impact (155). La redistribution du tissu adipeux avec la ménopause contribue à une production plus importante d'apo-B, de TG et de petits LDL denses et une diminution des HDL₂ ayant un rôle anti-athérogénique (156). L'association inverse entre les niveaux de HDL et le risque de maladies cardiaques serait plus forte chez les femmes que chez les hommes (97). Chez les hommes avec obésité, le bilan lipidique serait davantage altéré que chez les femmes (157). Les hommes avec obésité sévère auraient des niveaux de TG plus élevés que les femmes. Pour leur part, les femmes avec obésité sévère auraient des niveaux plus élevés de HDL que les hommes (157).

2.4.2.5 Médicaments

2.4.2.5.1 Médicaments pour le diabète

La metformine, un agent anti-hyperglycémiant de 1^{ère} ligne dans le traitement du diabète de type 2, est associée avec une faible augmentation ou aucun effet (99) sur les HDL, une diminution modeste ou aucun effet sur les TG (158) et une diminution du cholestérol total, des LDL (159) et des acides gras libres (160). Les thiazolinediones, des agonistes de la PPAR- γ (*Peroxisome proliferator-activated-receptor-gamma*), augmentent les LDL, les non-HDL et les HDL (159) et diminuent les TG (160). Plusieurs études ont démontré des résultats contradictoires quant à l'effet des sulfonylurées sur les TG, les HDL, les LDL et le cholestérol total (159, 161). Les inhibiteurs de la DPP4 (*dipeptidyl peptidase 4*) sont réputés pour avoir des effets modestes sur le bilan lipidique incluant une réduction du cholestérol total et des TG (161). Les études contre placebo suggèrent que les inhibiteurs de la SGLT2 entraînent de faible augmentation des LDL, des HDL (159) et un effet contradictoire sur les TG (160). Le liraglutide, un agoniste de la GLP-1, amène une diminution significative des TG (160). L'acarbose, un inhibiteur de l'alpha-glucosidase, est associée avec une réduction des TG et des LDL et une augmentation des HDL (99, 159). La bromocriptine QR diminue significativement les acides gras libres et les TG, mais ne change pas les niveaux de LDL et de HDL (159).

2.4.2.5.2 Médicaments cardiovasculaires

Les diurétiques thiazidiques sont associées à une augmentation dose-dépendante des niveaux de cholestérol (159), de LDL (160), de TG (158, 162) et une diminution des HDL (162). L'effet des IECA sur le bilan lipidique est inconstant. Les ARA augmentent significativement les HDL et diminuent les LDL (159). L'hypertriglycémie est l'altération du bilan lipidique la plus fréquente avec les bêta-bloqueurs (160, 163) et est plus prévalente avec les bêta-bloqueurs non-sélectifs (160). Les bêta-bloqueurs de 1^{ère} génération comme le propranolol et le nadolol ont des effets négligeables sur les LDL, mais augmentent les TG et diminuent les HDL (159). Le nébivolol, un bêta-bloqueur de 3^{ème} génération, diminue de façon significative le cholestérol total et les niveaux de LDL et améliore le ratio LDL/HDL (159). Le prazosin augmente les HDL et diminue les TG (164).

2.4.2.5.3 Médicaments pour la perte de poids

Comparativement à un placebo, l'orlistat, un inhibiteur des lipases gastro-intestinales utilisé pour la perte de poids, diminue le cholestérol total, les LDL et le ratio LDL/HDL (165) et est sans effet sur les TG (158). Il est à noter que le rimonabant, aussi utilisé pour la perte de poids, mais ayant été retiré du marché pour ses effets indésirables, avait un effet positif sur les lipides plasmatiques soit une augmentation des HDL (166) et une diminution des TG (158, 166).

2.4.2.5.4 Traitements hormonaux

Les contraceptifs oraux de 2^{ème} génération (lévonorgestrel) augmentent les LDL et les TG et diminuent les HDL (159). Les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération (désogestrel) augmentent les TG, diminuent les LDL et augmentent les HDL dû à un ralentissement du transport des HDL au foie (159). Chez les femmes post-ménopausées, une hormonothérapie de remplacement avec de l'estrogène oral en monothérapie réduit les LDL et augmentent les HDL (159). Cependant, l'estrogène non opposé peut aussi faire augmenter les TG de façon dose-dépendante (160). Chez les patients avec hypothyroïdie, la lévothyroxine entraîne une diminution des LDL, des TG, et de la Lp(a), mais diminue aussi modestement les HDL (160). Les glucocorticoïdes sont associés à une augmentation des LDL, des HDL et des TG (159).

2.4.2.5.5 Antibiotiques, antidépresseurs, anticonvulsivants et suppléments nutritionnels

Le métronidazole réduirait les LDL lors de son utilisation, mais les études incluaient un faible nombre de sujets (160). L'effet des antidépresseurs sur la résistance à l'insuline, le poids et le bilan lipidique varie significativement (160). Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont généralement un effet défavorable sur le bilan lipidique. La paroxétine et la venlafaxine sont connus pour élever les niveaux de LDL (160). Certains anti-convulsivants comme la carbamazépine et la phénytoïne sont connus pour leur effet inducteur du cytochrome P450, une enzyme hépatique dont un des rôles est la biosynthèse du cholestérol. Généralement les anticonvulsivants sont associés avec des niveaux plus élevés de LDL (160). Dans les études observationnelles, la déficience en vitamine D est associée à un profil lipidique défavorable, mais le fait de corriger la déficience ne se traduit pas nécessairement par des améliorations cliniquement significatives sur le bilan lipidique (167). En effet, lorsque les patients déficients en vitamine D sont comparés avec des patients ayant un niveau optimal, ces derniers avaient des niveaux inférieurs de cholestérol total, de LDL et de TG et des niveaux plus élevés de HDL. Cependant, le fait de corriger cette déficience était associé à une augmentation du cholestérol total et des HDL (167). Chez les patients en surpoids et les femmes post-ménopausées, les suppléments de vitamine D sont associés à une augmentation des LDL et une diminution des TG (160).

2.4.3 Traitements de la dyslipidémie

Selon les recommandations canadiennes, les personnes qui devraient être dépistés pour la dyslipidémie sont les hommes ≥ 40 ans, les femmes ≥ 40 ans ou post-ménopausées et les patients présentant l'une des conditions suivantes indépendamment de l'âge : évidence clinique d'athérosclérose, anévrisme de l'aorte abdominale, diabète, HTA, tabagisme actif, stigmates de dyslipidémie (ex : xanthélasma), histoire familiale de maladie cardiovasculaire prématurée, histoire familiale de dyslipidémie, insuffisance rénale chronique, IMC ≥ 30 kg/m², maladie inflammatoire intestinale, virus immunodéficiences humaine (VIH), dysfonction érectile, maladie pulmonaire obstructive chronique et hypertension de grossesse (168).

Les statines constituent le traitement de choix pour diminuer le risque cardiovasculaire (169) et sont indiquées d'emblée pour les patients suivants : athérosclérose clinique, anévrisme de l'aorte abdominal, diabète, maladie rénale chronique et LDL ≥ 5 mmol/L. En prévention primaire, les statines sont indiquées chez les patients ayant un score de Framingham élevé

ou intermédiaire (pour plus de détails sur le score de Framingham veuillez-vous référer au chapitre 3) avec l'une des conditions suivantes : LDL \geq 3,5 mmol/L, apo-B \geq 1,2 g/L, non-HDL \geq 4,3 mmol/L, homme \geq 50 ans ou femme \geq 60 ans avec un facteur de risque additionnel. La cible de traitement avec les statines est une réduction de 50 % du LDL ou un niveau de LDL \leq 2,0 mmol/L. Les cibles de traitements alternatifs sont apo-B \leq 0,8 g/L ou non-HDL \leq 2,6 mmol/L. Chaque réduction de 1 mmol/L de LDL avec l'usage d'un traitement pharmacologique est associée avec un risque relatif entre 0,75 et 0,77 pour les événements cardiovasculaires majeurs (170). Avec une réduction plus agressive des LDL, la réduction du risque de maladie coronarienne est d'autant plus importante (171).

2.4.3.1 Statines

Les statines (lovastatine, pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine, rosuvastatine) sont des inhibiteurs de la HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-co-enzyme A) réductase, l'enzyme catalysant la transformation du HMG-CoA en mévalonate. Il s'agit donc de l'enzyme limitante de la biosynthèse hépatique du cholestérol. Cette inhibition amène une régulation à la hausse des récepteurs de LDL et une diminution des niveaux sériques de LDL. L'effet sur les autres paramètres du bilan lipidique est minimal (169) avec une possible augmentation des HDL de 5 à 15 % et une diminution des TG de 7 à 30 % (125). La diminution des TG serait proportionnelle à la diminution des LDL (158). L'atorvastatine et la rosuvastatine sont les deux molécules les plus utilisées dans cette classe et seront les deux seules abordées dans cette section. Ces deux molécules augmentent le nombre de récepteurs des LDL à la surface des cellules hépatiques ce qui augmente la captation et le catabolisme des LDL (172, 173).

Les doses d'atorvastatine varient entre 10 et 80 mg une fois par jour. La dose initiale recommandée est de 10 ou 20 mg. On observe une diminution de 38, 46, 51 et 54 % des LDL respectivement avec les doses de 10, 20, 40 et 80 mg d'atorvastatine. La réponse au traitement se manifeste en 2 semaines et l'effet maximal est atteint après 2 à 4 semaines. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase (172). Les doses de rosuvastatine varient entre 5 et 40 mg une fois par jour. On observe une diminution de 45, 52, 55 et 63 % des LDL respectivement avec les doses de 5, 10, 20 et 40 mg de rosuvastatine. La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif puissant et compétitif de l'HMG-CoA réductase. Cette molécule inhibe également la synthèse hépatique des VLDL ce qui diminue le nombre total de particules de VLDL et de LDL. Il faut une semaine pour observer une réponse au traitement et la réponse maximale est atteinte en 4 semaines (173). Les

statines pourraient présenter des effets bénéfiques au-delà de leur indication principale pour laquelle elles sont prescrites, d'où son indication chez certains patients à haut risque indépendamment de leur bilan lipidique. Ces effets bénéfiques sont notamment une amélioration de la dysfonction endothéliale, une augmentation de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique, des propriétés antioxydantes, l'inhibition de la réponse inflammatoire, une action anti-thrombotique et la stabilisation de la plaque athérosclérotique (171, 174). L'effet antioxydant est particulièrement intéressant considérant le rôle des LDL oxydés dans l'athérogénèse. Ces effets, combinés à celui recherché de diminution des LDL, contribueraient à l'effet protecteur au niveau cardiovasculaire.

2.4.3.2 Inhibiteur de l'absorption du cholestérol

Lorsqu'une statine à dose maximale est insuffisante ou lors d'une intolérance aux statines, le clinicien peut décider d'utiliser l'Ézétimibe. La dose d'Ézétimibe est de 10 mg une fois par jour. Cette molécule inhibe de façon sélective l'absorption du cholestérol et des stérols végétaux au niveau de l'intestin. La cible moléculaire de l'Ézétimibe est le transporteur NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*), lequel est responsable de l'absorption du cholestérol et des phytostérols dans l'intestin. Le médicament agit au niveau de la bordure en brosse de l'intestin où il inhibe l'absorption du cholestérol ce qui diminue l'apport de cholestérol intestinal vers le foie. Cette réduction provoque une baisse des réserves de cholestérol dans le foie et une augmentation de la clairance du cholestérol sanguin. La prise quotidienne d'Ézétimibe entraîne une diminution de 18 % des LDL. Elle pourrait aussi augmenter les HDL de 1 % et diminuer les TG de 8 % (125) ou 10 % (158). La réduction du LDL induite par l'Ézétimibe conjointement avec l'utilisation d'une statine à la dose la plus faible est semblable voir supérieure à la réduction du LDL obtenue par une statine à dose élevée utilisée en monothérapie (175). L'Ézétimibe entraînerait une augmentation de la synthèse hépatique en réponse à la diminution de l'absorption du cholestérol ce qui pourrait expliquer les effets favorables de la co-administration avec une statine (176).

2.4.3.3 Fibrates

Les fibrates agissent comme agoniste du PPAR-alpha ce qui résulte en une augmentation de la lipolyse et de la clairance des lipoprotéines athérogènes riche en TG, diminuent la disponibilité des acides gras libres pour la synthèse des TG, augmentent la synthèse d'apoA-I et d'apoA-II et augmentent le transport inverse du cholestérol (177). Il s'agit de la classe de médicament hypolipémiant ayant le plus grand effet hypotriglycéridémiant (178).

Le fénofibrate stimule l'élimination hépatique de cholestérol sous forme de sels biliaires, inhibe la biosynthèse des TG et stimule le catabolisme des VLDL en augmentant l'activité de la LPL et en inhibant la biosynthèse du cholestérol par la modulation de l'activité de l'HMG-CoA réductase. Les fibrates diminuent les niveaux de TG et augmentent la taille des LDL (120) causant une réduction significative des TG dans tous les essais cliniques. Les changements du cholestérol total, des LDL et des HDL ne sont pas constants d'études en études. Les LDL diminueraient entre 5 et 20 % avec le fénofibrate (125, 177), les TG entre 20 et 50 % (125) et les HDL augmenteraient entre 10 à 35 % (125). Pour les patients présentant les caractéristiques du syndrome métabolique, une étude a montré que le fénofibrate 160 et 200 mg/jour réduisait les TG de 43 % et 59 % respectivement et les LDL de 6 %. Chez les patients avec diabète de type 2, les fibrates en combinaison avec les statines améliorent de façon plus importante les LDL, les HDL et les TG que les statines seules (177).

2.4.3.4 Niacine

La niacine à libération prolongée est un traitement peu utilisé et son mécanisme d'action est mal compris. Il pourrait agir de plusieurs façons dont par une inhibition partielle de la libération d'acides gras par le tissu adipeux, une augmentation de l'activité de la LPL et un ralentissement de la synthèse hépatique des VLDL et des LDL (179). Par ailleurs, elle inhiberait la DGAT, l'enzyme limitante dans la synthèse des TG (180). La dose initiale est de 500 mg avec une augmentation progressive pouvant atteindre jusqu'à 2000 mg une fois par jour (179). La niacine augmenterait les HDL de 15 à 35 % et diminuerait les LDL de 5 à 25 %, les TG de 20 à 50 % (125) et l'apoB de 10 à 15 % (180). Chez des patients avec maladie cardiovasculaire et qui atteignent les cibles de traitement recommandées pour les LDL, l'ajout de la niacine n'apporte pas de bénéfice additionnel malgré une amélioration significative des HDL et des TG (181). Étant donné les nombreux effets indésirables de la niacine, elle est peu utilisée pour diminuer l'hypertriglycémie. Viljoen (158) suggère un choix judicieux des médicaments traitant les autres comorbidités que la dyslipidémie afin d'éviter ceux ayant un potentiel hypertriglycémiant (158).

2.4.3.5 Chélateurs des acides biliaires

Les chélateurs des acides biliaires pourraient, selon les lignes directrices canadiennes, être utilisés en combinaison avec une dose maximale de statine avec ou sans ezétimibe chez les patients à haut risque chez qui l'atteinte des cibles de traitement n'est pas adéquate

(168). Leur utilisation est donc réservée à un groupe de patient restreint puisque les études randomisées ayant montré leur bénéfice date de l'ère pré-statine (168). Ils agissent en se liant aux acides biliaires au niveau intestinal où ils forment un complexe qui est excrété dans les selles ce qui empêche la réabsorption des sels biliaires (182). L'utilisation du colésévelam résulte en une réduction des niveaux de LDL de 11 à 18 %, une légère augmentation des TG et une légère augmentation des HDL (159).

2.4.3.6 Inhibiteurs de la PCSK9

Les inhibiteurs de la PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin kexin 9*) sont les derniers venus sur le marché et les résultats de leur efficacité sur le pronostic clinique sont grandement attendus. Dans les études de phase I et II, une réduction de 60 à 70 % des LDL a été observée (183). Ce sont des anticorps monoclonaux qui sont administrés par voie sous-cutanée et qui se lient aux PCSK9 circulants. La PCSK9 est sécrétée par les hépatocytes et les anti-PCSK9 inhibent la liaison de la PCSK9 avec le récepteur LDL et augmentent le nombre de récepteurs à la surface des hépatocytes entraînant une diminution des LDL circulants (183). L'étude FOURIER (*Further cardiovascular cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk*), incluant 27 564 patients de 40 à 85 ans, a démontré que l'ajout de l'evolcumab, un anti-PCSK9, à un traitement de statine diminue les LDL à un niveau médian de 0,8 mmol/L et diminue de façon significative le risque d'évènements cardiovasculaires chez les patients après un suivant médian de 2,2 ans (184). Il n'y a pas eu de conséquence associée à de très faibles niveaux de LDL par exemple < 0,5 mmol/L (184).

Conjointement au traitement médical en prévention primaire ou secondaire, il est important d'inclure de saines habitudes de vie incluant une alimentation équilibrée, la pratique de l'activité physique, la cessation tabagique, une consommation modérée d'alcool et de viser une perte de poids (168). L'effet de l'activité physique sur le bilan lipidique sera abordé dans la section 5.6.

Chapitre 3. Évaluation du risque cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires demeurent l'une des principales causes de mortalité. Mondialement, elles sont la cause de 30 % des décès et leurs coûts étaient estimés à 863 milliards de dollars en 2010 (185). L'évaluation du risque cardiovasculaire au moyen d'outils simple permet d'identifier les patients les plus à risque dans le but de mettre en place des traitements préventifs efficaces. Il est utile d'identifier les patients à haut risque puisque ceux-ci comptent pour une importante portion des cas incidents de maladie cardiovasculaire (186). Ce chapitre portera donc sur l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Plusieurs facteurs de risque, traditionnels ou non-traditionnels, sont liés au développement des maladies cardiovasculaires, ces dernières étant le résultat de l'interaction complexe de multiples causes sur de nombreuses années (187). L'évaluation du risque cardiovasculaire est en émergence. C'est un concept important en clinique puisque de nombreux individus avec un faible risque cardiovasculaire à court terme peuvent avoir un haut risque à long terme (188). Dans l'étude de Framingham, en prenant les individus âgés de 50 ans et plus qui n'avaient aucune maladie cardiovasculaire, il a été démontré que l'absence de facteur de risque à cet âge procurait un faible risque de développer une maladie cardiovasculaire au courant de la vie et une survie médiane nettement plus longue (189). Toutefois, l'inverse est tout aussi vrai. Plus de facteurs de risque non maîtrisés sont présents chez un individu donné, plus le risque cardiovasculaire est élevé. La présence de diabète chez les individus sans maladie cardiovasculaire âgé de plus de 50 ans est le facteur de risque qui augmente le plus le risque cardiovasculaire à vie avec un risque à vie de maladie cardiovasculaire de 67,1 % et de 57,3 % pour les hommes et les femmes diabétiques respectivement (189). Un risque à vie de ≥ 39 % est considéré comme élevé (189). Les score de Reynold's (190, 191), de QRISK (192), d'ASSIGN (193), de PROCAM (194), de SCORE (195), de Framingham (196, 197) et l'âge cardiovasculaire (198) sont tous des scores de risques utilisés dans la littérature afin d'évaluer le risque cardiovasculaire. Récemment, le « Pooled cohort risk equation » a également été développé en jumelant plusieurs grandes études de cohorte (199) et permet de calculer le risque à vie de maladies cardiovasculaires. L'évaluation du risque cardiovasculaire est plus valide lorsque l'outil utilisé correspond à la population chez laquelle il a été développé (200). Le score découlant du calcul du risque selon Framingham ou selon l'âge cardiovasculaire, (en anglais : «CLEM : *Cardiovascular life expectancy*

model» ou «HEART AGE») sont les 2 seuls validés pour la population canadienne (201) et seront donc les deux modèles discutés plus en profondeur dans ce chapitre.

3.1 Obésité et risque cardiovasculaire

L'obésité est un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires (202). Plusieurs études ont documenté l'obésité comme un prédicteur indépendant de maladies cardiovasculaires (117). Par ailleurs, l'IMC > 36 kg/m² chez l'homme et > 40 kg/m² chez la femme est associé à une augmentation de la mortalité (202) mais cette association diminue avec l'âge (202). En somme, l'association entre l'obésité et le risque cardiovasculaire est bien connue (203). Chez les patients obèses, le risque de maladies cardiovasculaires dépend du nombre d'années où la personne a été obèse et du degré d'obésité (203). La meilleure façon de prédire le risque de maladie cardiovasculaire est en incluant dans un même modèle à la fois la durée et la sévérité de l'obésité (203).

Récemment, il a été rapporté que les patients obèses sévères, candidats pour une chirurgie bariatrique, sans maladie cardiovasculaire et avec un faible risque cardiovasculaire (< 10 %) à 10 ans, avaient tout de même un risque cardiovasculaire à vie qui était élevée (≥ 39 %) (204). Suivant une chirurgie bariatrique de type dérivation gastrique Roux-en-Y, les individus de 50 ans et plus avec au moins un facteur de risque de maladies cardiovasculaires avaient un risque cardiovasculaire à vie entre 39 à 70 % malgré un risque à 10 ans < 10 % (188). Par ailleurs, la chirurgie bariatrique de type dérivation gastrique Roux-en-Y était associée à une diminution du score de Framingham à 12 mois suivant la chirurgie contrairement à des témoins obèses sévères pour lesquels il n'y a pas de changement de poids (205).

3.2 Score de risque de Framingham (SRF)

L'étude de Framingham est une étude prospective de 5209 hommes et femmes adultes de la ville de Framingham qui n'avait pas d'évidence de maladies cardiovasculaires au début de l'étude. Cette cohorte a été évaluée tous les deux ans depuis 1948 (196). Avec l'étude de Framingham, il a été proposé que d'utiliser un seul facteur de risque pour évaluer le risque de maladies cardiovasculaires était insuffisant et que la méthode la plus sensible et

la plus efficiente était de regrouper les principaux facteurs de risque contribuant aux maladies cardiovasculaires dans un score global (196). Le score de Framingham a donc été développé à partir de cette étude populationnelle qui s'est déroulée dans la ville de Framingham au Massachusetts (187). Le score de risque de Framingham a été largement validé (197) et permet de prédire le risque d'événements coronariens, d'AVC ou d'ischémie transitoire aiguë (201). Il est bien établi et permet au clinicien de calculer la probabilité d'avoir un événement cardiovasculaire dans les 10 prochaines années en fonction des facteurs de risque suivants : sexe, âge, cholestérol total, HDL, tension artérielle systolique, l'usage d'un traitement antihypertenseur, le statut tabagique et la présence de diabète (198). Un risque de Framingham < 10 %, entre 10 à 19 % et \geq 20 % est respectivement considéré arbitrairement comme faible, intermédiaire et élevé (168). Au Canada, selon un sondage auprès des médecins en 1^{ère} ligne, le score de Framingham est l'outil le plus utilisé (69 % des répondants) pour évaluer le risque cardiovasculaire et par conséquent, pour la prise de décision quant à l'initiation d'un traitement en prévention primaire (206). Des lacunes dans la compréhension et dans l'utilisation de ce modèle persistent toutefois au niveau des médecins en 1^{ère} ligne (206). Quant au score de PROCAM et au score Reynolds, ils sont utilisés de façon négligeable (1,5 %) (206). Aux États-Unis, selon un sondage auprès des médecins, la plupart (80 % des répondants) reconnaissent l'importance de l'évaluation du risque cardiovasculaire, mais seulement 41 % l'utilisent en pratique (207), principalement (69%) pour guider la prescription de médication hypolipémiante (207). Malgré la recommandation d'évaluer le risque cardiovasculaire dans de nombreux guides de pratique (192), plusieurs barrières subsistent quant à l'utilisation du calcul du risque cardiovasculaire chez les professionnels de la santé (208).

Le risque d'événements cardiovasculaires, tel qu'estimé par le score de Framingham, est doublé en présence d'antécédents familiaux d'événements cardiovasculaires précoces (206) ce qui correspond au score de Framingham modifié. Toutefois, le score de Framingham n'est pas validé chez les 75 ans et plus (201) et a été critiqué notamment en lien avec une sous-estimation du risque cardiovasculaire pour certains groupes de patients notamment pour les femmes et certains groupes ethniques (206). De plus, comparativement au risque à vie, le risque de Framingham ne permet pas d'identifier des patients asymptomatiques qui ont un faible risque à court terme, mais qui pourrait bénéficier d'un traitement en prévention primaire notamment la prise d'une statine (200). Les dernières lignes directrices canadiennes se basent sur le calcul du risque de Framingham pour

l'initiation d'un traitement hypolipémiant ainsi que les cibles de traitement une fois celui-ci instauré (168).

3.2.1 Score de Framingham et obésité

Bien que le score de Framingham ne soit pas spécifiquement validé pour une population obèse, il s'agit d'un outil qui peut résumer les changements dans les multiples facteurs de risque pour un même patient au fil du temps (209). Son utilité pour déterminer l'initiation ou non d'un traitement est donc discutable. Or, son usage comme outil pour motiver le patient à initier un changement des habitudes de vie et pour suivre l'évolution des facteurs de risque peut être intéressant en première ligne. Très peu d'études ont évalué le risque de Framingham dans un contexte d'obésité sévère, mais dans ces quelques études, l'exercice permettait une diminution du risque (210, 211).

3.3 Âge cardiovasculaire

L'âge cardiovasculaire a été publié après le score de Framingham et a été développé spécifiquement pour aider les individus à mieux comprendre leur risque cardiovasculaire afin de les motiver à changer leurs habitudes de vie. Les paramètres nécessaires au calcul de l'âge cardiovasculaire sont les suivants : âge, sexe, grandeur, poids, circonférence de taille, histoire familiale et l'âge du début de la maladie cardiovasculaire, présence ou non de diabète, statut tabagique, cholestérol total, HDL, tension artérielle systolique et la prise de médicament antihypertenseur (198). L'utilisation de l'âge cardiovasculaire comme outil d'informations au patient semble être plus efficace sur la diminution du risque cardiovasculaire à 1 an comparativement au score de Framingham (198). L'âge cardiovasculaire représente l'âge chronologique d'une personne ayant le même risque cardiovasculaire, mais avec des facteurs de risque modifiable dans l'étendu des valeurs normales. Il est suggéré que la perception du risque a un rôle important à jouer dans les comportements en lien avec la santé. Elle serait plus élevée avec l'âge cardiovasculaire comparativement au score de Framingham ce qui augmenterait l'intention pour le patient de changer les mauvaises habitudes de vie (198). Lorsque le risque est faible, par exemple 5 % sur 10 ans, les patients ont tendance à sous-estimer le risque ce qui se traduit en une fausse tranquillité d'esprit. À l'opposé, le concept d'âge cardiovasculaire est plus concret et facile à comprendre pour les individus (212) ce qui semble amener un impact émotionnel

plus grand et induit des changements de comportements (198). On peut également calculer l'âge cardiovasculaire (CLEM) à l'aide de l'âge, du sexe, de la tension artérielle systolique et diastolique, du statut tabagique, de la présence de diabète, du ratio cholestérol total/HDL ou LDL/HDL et d'un antécédent de maladie cardiovasculaire. L'âge cardiovasculaire permet de prédire un événement coronarien fatal ou un AVC fatal (201).

Pour conclure, plusieurs modèles d'évaluation du risque cardiovasculaire ont été élaborés dans les dernières décennies afin de permettre d'identifier les patients à plus haut risque et afin d'établir une prise en charge optimale des habitudes de vie et sur le plan pharmacologique si nécessaire. Les deux modèles actuellement validés pour la population canadienne sont le score de Framingham et l'âge cardiovasculaire. Ces modèles ne sont pas spécifiquement validés chez l'obèse, mais certaines études l'ont tout de même utilisé comme mesure d'efficacité de certaines interventions.

3.4 Autres scores d'évaluation du risque cardiovasculaire

Même si le score de Framingham et l'âge cardiovasculaire sont les deux validés au Canada, nous avons énumérés quelque score que nous détaillerons brièvement ici.

3.4.1 Score de risque PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster)

Le modèle PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) prend en compte 8 facteurs de risques indépendants qui sont en ordre d'importance : âge, LDL, tabac, HDL, tension artérielle systolique, histoire familiale d'infarctus du myocarde prématuré, diabète et TG (194). Il s'agit d'une méthode simple d'évaluation du risque d'évènement cardiovasculaire aigu (infarctus fatal ou non fatal ou décès aigu d'origine cardiovasculaire). Il est toutefois important de mentionner que l'étude comportait uniquement des hommes; ceux-ci étant âgés entre 35 et 65 ans. Les femmes ont été ajoutées par la suite au modèle, mais seulement pour la tranche d'âge de 45 à 65 ans ce qui limite son utilisation. Par ailleurs, cette étude dont le score est dérivé, a été réalisé en Allemagne et n'est donc pas validé pour la population canadienne (194).

3.4.2 Score de risque de Reynold's

Le score de risque de Reynold's comprend une version longue (modèle A) et une version simplifiée (modèle B) pour calculer le risque cardiovasculaire des gens en bonne santé et qui n'ont pas de diabète. Il a été développé en évaluant une cohorte de 24 558 femmes américaines en bonne santé qui ont été suivies 10 ans pour déterminer l'incidence d'évènements cardiovasculaires défini comme un composé d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'angioplastie, de pontage ou de décès de cause cardiaque. Cet outil est valide seulement pour les femmes et tient compte de facteurs différents des autres outils d'évaluation du risque cardiovasculaire qui ont tendance à mal classer le risque des femmes. Selon les auteurs, le calcul du risque de Reynold's permet de reclasser 40 à 50 % des femmes par rapport au risque obtenu avec d'autres outils de calcul (190). La version simplifiée (modèle B) du calcul de Reynold's tient compte de l'âge, la tension artérielle systolique, le statut tabagique, le HDL, le cholestérol total, la hsCRP (protéine C réactive hautement sensible) et l'histoire familiale d'infarctus avant l'âge de 60 ans (190). Les patients diabétiques ne devraient pas utiliser le score de Reynold's car ils sont d'emblée considérés à haut risque (213). Une version a également été adaptée pour les hommes en étudiant 10 724 Américains non-diabétiques de 50 ans et plus en bonne santé pour une période moyenne de 10 ans afin de répertorié l'incidence d'infarctus du myocarde, d'AVC, de revascularisation coronarienne et de décès cardiovasculaire (191). L'ajout de la hsCRP et des antécédents familiaux avant 60 ans améliore la précision de l'estimation du risque (191).

3.4.3 Le score de risque SCORE

Le SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) permet de calculer le risque d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans chez les Européens âgés de 40 à 65 ans. L'étude ayant mené à l'élaboration de SCORE regroupait 205 178 hommes et femmes (195). Les facteurs de risque pris en compte dans le calcul SCORE incluent : l'âge, le sexe, le statut tabagique, la tension artérielle systolique et soit le cholestérol total ou le ratio cholestérol total /HDL (195).

3.3.4 Le score de risque QRISK

Le QRISK a été élaboré à partir d'une cohorte de 1,28 millions de patients âgés entre 35 et 74 ans non-diabétiques et exempt de maladie cardiovasculaire. L'issue était la présence d'un 1^{er} évènement cardiovasculaire : infarctus du myocarde, maladie coronarienne, AVC

et ischémie cérébrale transitoire (192). Les facteurs de risque incluent dans le modèle sont les suivants : l'âge, le sexe, le statut tabagique, la tension artérielle systolique, le ratio cholestérol total/HDL, l'IMC, l'antécédent familial de maladie cardiovasculaire avant 60 ans chez un parent du 1^{er} degré, la défavorisation sociale et la prise d'antihypertenseur (192). Le QRISK surestimerait le risque à 10 ans de seulement 0,4 % comparativement à 35 et 36 % respectivement pour Framingham et ASSIGN (192).

3.3.5 Le score de risque ASSIGN

Le score ASSIGN a été élaboré grâce au suivi de 6540 hommes et 6757 femmes âgés entre 30 et 74 ans et exempt de maladie cardiovasculaire au début de l'étude. Les issues cliniques étaient le décès cardiovasculaire et l'incidence de maladie coronarienne ou cérébrovasculaire ou une intervention des artères coronaires (pontage ou tuteur) (193). Ce score inclut une mesure quantitative du tabagisme, un indice de défavorisation sociale, l'histoire familiale de maladie cardiovasculaire, le sexe, le cholestérol total, les HDL, la tension artérielle systolique et la présence ou non de diabète (193).

Chapitre 4. Chirurgie bariatrique

4.1 Rôle de la chirurgie bariatrique dans la prise en charge de l'obésité sévère

Comme mentionné au chapitre 1, les causes de l'obésité sont complexes et multifactorielles ce qui explique les nombreux défis reliés à la prise en charge de l'obésité. Le traitement de l'obésité se divise en trois grandes catégories, 1) soit le changement des habitudes de vie, 2) le traitement pharmacologique et, 3) le traitement chirurgical (214).

4.1.1 Le changement des habitudes de vie

Un programme intensif d'activité physique jumelé à la modification des habitudes alimentaires a permis à 78 %, 30 % et 10 % des participants obèses sévères de perdre au moins 5 %, 10 % et 20 % de leur poids initial respectivement (215). Quant à la chirurgie bariatrique, elle permet à 1 an une perte de poids moyenne entre 20 % et 38 % selon le type de chirurgie (188, 216). Avec un suivi à 2 ans, Ryan et al. ont montré une perte de poids de $4,9 \% \pm 0,8 \%$ chez les patients randomisés dans le groupe médical avec prise en charge intensive (diète, approche comportementale, activité physique et pharmacothérapie de l'obésité) comparativement à ceux randomisés dans le groupe témoin ($0,2 \% \pm 0,3 \%$) (217). Or, à 2 ans, parmi les 200 patients randomisés dans le groupe traitement médical intensif, 31 % ont maintenu une perte de poids d'au moins 5 % de leur poids initial, 21 % ont maintenu une perte de poids d'au moins 10 % de leur poids initial et 7 % ont maintenu une perte de poids d'au moins 20 % de leur poids initial (217). Toutefois, si uniquement les patients (n = 101) ayant complétés l'étude sont inclus dans l'analyse, 61 %, 41 % et 21 % des patients avaient respectivement obtenu une perte de poids de 5 %, 10 % et 20 % de leur poids initial. Habituel aux études de modifications des habitudes de vie dans un contexte d'obésité sévère, le taux d'abandon est élevé et touche près de 50 % des participants, tel que mentionné dans l'étude précédente. Une autre problématique à noter avec le changement des habitudes de vie est le regain de poids à long terme. Par ailleurs, l'utilisation drastique de remplacements de repas liquides, telle que fréquemment effectuée dans les études, n'est aucunement réaliste dans une perspective à long terme. La chirurgie bariatrique est donc l'option de choix pour une perte de poids à long terme lorsque disponible. Au Canada et aux

États-Unis, en 2008, c'est plus de 220 000 chirurgies bariatriques qui ont été pratiquées (218).

4.1.2 Traitement pharmacologique

Il y a peu de médicaments disponibles sur le marché pour le traitement de l'obésité et ceux-ci ont une efficacité modeste (perte de poids moyenne comparativement au placebo de 3,2 kg, 5,0 kg, 8,8 kg, 2,6 kg et 5,2 kg pour lorcaserin, naltrexone-bupropion, phentermine-topiramate, orlistat et liraglutide respectivement) tel que publié dans une méta-analyse récente (219). Les médicaments actuellement approuvés aux États-Unis pour la perte de poids à long terme sont : lorcaserin, phentermine-topiramate, naltrexone-bupropion, orlistat et liraglutide, mais seul les trois derniers sont approuvés pour l'obésité au Canada (219).

4.1.3 Traitement chirurgical

La chirurgie bariatrique est, à ce jour, le seul traitement reconnu efficace chez les obèses sévères, pour permettre une perte de poids soutenue et durable de même que pour la résolution et/ou l'amélioration de nombreuses comorbidités (voir le chapitre 6) (32). L'étude SOS a montré une perte de poids de 23,4 % à 2 ans suivant une chirurgie bariatrique comparativement à un léger gain de 0,1% suivant le traitement médical standard (220). Avec un suivi à 10 ans, les patients du groupe traitement médical ont pris 1,6 % de leur poids. Or, ceux dans les groupes chirurgies bariatriques, soient dérivation gastrique Roux-en-Y (n=58) ou gastroplastie verticale (n=746), avaient respectivement perdu 25 % et 16,5 % de leur poids (216, 220). À 15 ans, la perte de poids rapportée était de 27 % et de 18 % pour la dérivation gastrique Roux-en-Y et la gastroplastie verticale respectivement (216). Il est certes important de souligner que le pourcentage de patients perdus au suivi à 2, 10 et 15 ans était de 6 %, 16 % et 34 % respectivement (216).

4.2 Critères d'inclusion et d'exclusion pour la chirurgie bariatrique

L'indication la plus couramment utilisée pour la chirurgie bariatrique est : un IMC ≥ 40 kg/m² ou IMC ≥ 35 kg/m² avec au moins une comorbidité liée à l'obésité telle que l'hypertension artérielle, la maladie cardiovasculaire, le diabète de type 2, la dyslipidémie et l'apnée obstructive du sommeil (214). En plus, les patients doivent d'abord avoir tenté et échoué à

perdre du poids par des méthodes démontrées efficaces, mais non chirurgicales telles que le changement des habitudes de vie et le traitement pharmacologique. La tranche d'âge pour laquelle la chirurgie bariatrique devrait ou non être pratiquée demeure un sujet de discussion. Néanmoins, il est généralement recommandé d'effectuer la chirurgie chez des adultes (> 18 ans) et de l'éviter si les patients sont âgés de plus de 65 ou 70 ans (221). Le choix final demeure à la discrétion du chirurgien en fonction du risque chirurgical de chaque patient. Les critères d'exclusion de la chirurgie bariatrique inclus : l'utilisation et/ou l'abus de drogue ou d'alcool, une maladie psychiatrique sévère ou non contrôlée, une condition empêchant le patient de bien comprendre les risques et les bénéfices attendus de la chirurgie et l'incapacité de faire les changements des habitudes qui seront requis à vie suivant la chirurgie bariatrique (221). Les contre-indications relatives à la chirurgie inclus : une insuffisance cardiaque sévère, une maladie pulmonaire terminale, un cancer actif, une cirrhose avec hypertension portale, une dépendance non contrôlée aux drogues ou à l'alcool et une altération des capacités intellectuelles empêchant le patient de comprendre les changements des habitudes requis après la chirurgie (32).

4.3 Types de chirurgie bariatrique

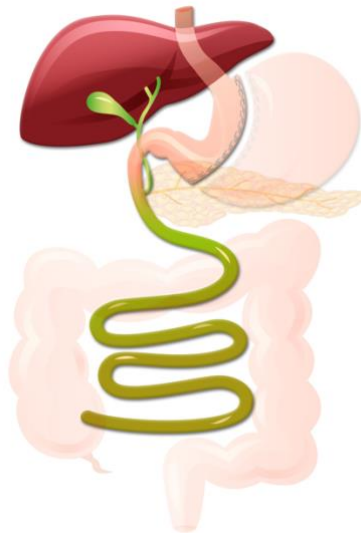
Il existe deux types de chirurgies. Les chirurgies restrictives et les chirurgies mixtes (214). Les chirurgies restrictives comprennent la gastrectomie pariétale (GP) et la bande gastrique ajustable. Cette dernière est celle la moins efficace, en plus d'être moins pratiquée que la GP (214). Elle ne sera donc pas abordée dans ce chapitre. Les chirurgies restrictives sont associées à une plus faible mortalité et un plus faible taux de complications chirurgicales et nutritionnelles, mais elles sont associées à une perte de poids moins importante à court, moyen et long terme (32, 214, 222). Les chirurgies mixtes comprennent la dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale (DBP-CD) et la dérivation gastrique de type Roux-en-Y.

4.3.1 Gastrectomie pariétale

Les chirurgies restrictives comme la GP limitent la quantité d'aliments pouvant être ingérés en réduisant la taille de l'estomac (214). La GP a d'abord été introduite comme une partie de la DBP-CD, puis elle a été pratiquée seule pour des patients à haut risque chirurgical

chez qui la DBP-CD ne pouvait pas être pratiquée (223). Sa popularité ne cesse d'augmenter (223) et elle est désormais la chirurgie bariatrique la plus pratiquée aux États-Unis (224). Quant au Canada, selon les données les plus récentes, elle comptait pour 36 % des chirurgies bariatriques pratiquées en 2013-2014 (225). La GP a un faible risque de complication (214) et c'est probablement pour cette raison qu'elle est maintenant autant pratiquée. Cette procédure consiste en une résection longitudinale de l'estomac le long de la grande courbure s'étendant du pylore au cardia. Cette résection préserve l'innervation vagale et diminue de 75 à 80 % de la taille de l'estomac pour un volume résiduel de 150 ml. Le volume disponible pour les aliments est donc réduit et amène une satiété précoce (32, 214). La perte de poids avec la GP est inférieure aux procédures mixtes particulièrement pour les suivis à long terme puisque le risque de reprise de poids est important. En moyenne, la perte de poids obtenue par la GP est de 20 à 28 % à 1 an et de 21 % à 5 ans (214).

Figure 6 : Chirurgie restrictive, gastrectomie pariétale



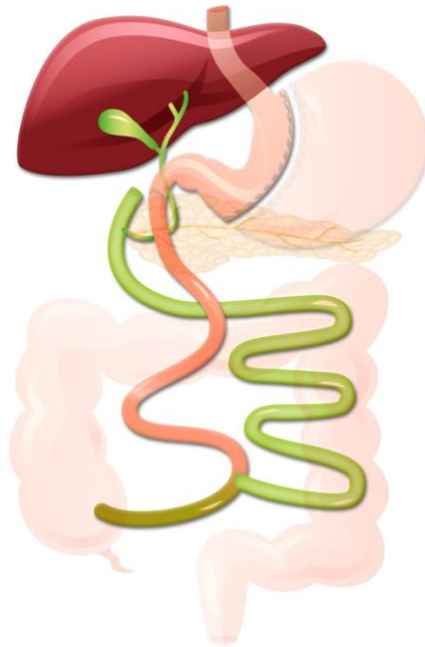
Source : Adaptée de Piché ME et al. 2015 (214)

4.3.2 Dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale

Les chirurgies mixtes limitent l'absorption des nutriments en excluant certaines parties des segments intestinaux tout en combinant une restriction de l'estomac (214). Les premières chirurgies bariatriques mixtes ont donné des résultats plutôt décevants avec un « index thérapeutique étroit » décrit par une longueur de l'anse commune trop longue pour

permettre une perte de poids satisfaisante et une anse commune trop courte entraînant d'importantes complications nutritionnelles. Ceci a mené, dans les années 1980, à l'abandon des chirurgies mixtes (226). Toutefois, Scopinaro (226) avec sa dérivation biliopancréatique a fait la démonstration qu'une chirurgie mixte pouvait être efficace et relativement sécuritaire. Cet auteur a même rapporté le maintien du poids perdu avec un suivi allant jusqu'à 18 ans (226). Par la suite, Marceau et al (227) ont proposé une version modifiée de la dérivation biliopancréatique, cette fois-ci avec une GP, une anse commune de 100 cm et une commutation duodénale. Cette chirurgie est encore pratiquée aujourd'hui, mais compte pour un très faible pourcentage des chirurgies bariatriques. En effet, en 2013, elle comptait pour seulement 1 % des chirurgies bariatriques au niveau mondial (228) et 5 % au Canada (225). La DBP-CD implique d'abord une restriction gastrique via une GP et une dérivation qui consiste à séparer les sucs digestifs (anse biliopancréatique) des aliments (anse alimentaire). Le duodénum est réséqué à environ 4 cm distalement au pylore et anastomosé à l'anse alimentaire mesurant environ 250 cm d'iléon. L'anse biliopancréatique est constituée du duodénum distal, du jéjunum et de l'iléon proximal et vient rejoindre l'anse alimentaire à environ 100 cm de la valvule iléo-caecale pour former l'anse commune (214). Plusieurs longueurs d'anse commune ont été évalué et les plus efficaces situent entre 50 et 100 cm (227). Une longueur de 100 cm permet toutefois de minimiser les risques de malnutrition et de révision chirurgicale (227). La portion disponible pour l'absorption étant grandement réduite, la perte de poids est plus marquée qu'avec une GP seule. En moyenne, la perte de poids obtenue par la DBP-CD est de 38 à 52 % à 1 an et 34 à 53 % à 5 ans (214).

Figure 7 : Chirurgie mixte, dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale



Source : Adaptée de Piché ME et al. 2015 (214)

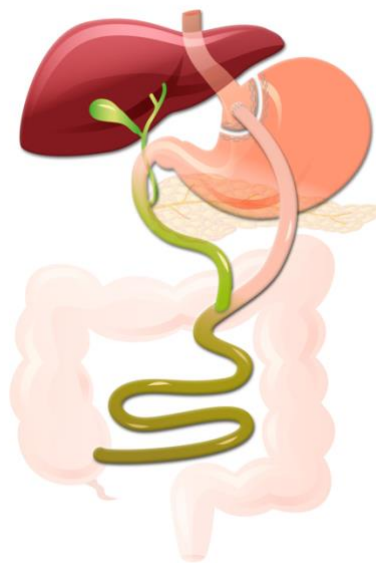
4.3.3 Dérivation gastrique Roux-en-Y

Avec l'évolution de la chirurgie bariatrique au fil des années, plusieurs variations de la dérivation gastrique Roux-en-Y ont été proposées notamment la réduction de la taille de la pochette gastrique avec une anastomose verticale plutôt qu'horizontale et différentes longueurs d'anses intestinales (229). La dérivation gastrique Roux-en-Y consiste à réduire la taille de l'estomac en une petite pochette d'environ 15 ml en brochant une partie de l'estomac (214). La partie restante de l'estomac est complètement séparée et n'aura plus d'utilité puisqu'aucun aliment n'y transitera par la suite. Tout comme pour la DBP-CD, il y aura une anse alimentaire et une anse commune. L'intestin grêle sera scindé après le duodénum, puis le jéjunum et l'iléon sont remontés au niveau de la pochette gastrique et y sont anastomosés. Pour la dérivation gastrique Roux-en-Y, l'anse alimentaire sera la plupart du temps de 150 cm et l'anse commune d'environ 400 cm (214). Le mécanisme de cette procédure a donc une prédominance pour la restriction comparativement à la malabsorption puisque l'estomac est plus petit que dans la DBP-CD et que l'anse alimentaire est plus longue.

Aux États-Unis, il s'agit de la 2^{ème} chirurgie bariatrique la plus pratiquée après la GP et donc de la procédure mixte la plus fréquemment réalisée. En 2014, elle représentait 37 % des chirurgies bariatriques (224). Au Canada, en 2013, 53 % des chirurgies bariatriques réalisées étaient des dérivations gastrique Roux-en-Y (225).

Cette chirurgie permet une perte de poids de 23 à 43 % à 1 an suivant l'opération (214). Dans une méta-analyse comparant la dérivation gastrique avec la GP, la dérivation gastrique permettait une diminution de l'IMC plus importante qu'avec la GP (223).

Figure 8 : Chirurgie mixte, dérivation gastrique Roux-en-Y



Source : modifiée de Piché ME et al. 2015. (214)

Bien que la chirurgie bariatrique soit efficace pour la perte de poids à long terme chez l'obèse sévère, elle n'est réalisée que chez 1 % des obèses sévères et n'est donc pas une solution de santé publique réaliste considérant l'augmentation de la prévalence de l'obésité sévère et la disponibilité de la chirurgie (215). De plus, malgré un pourcentage de perte de poids encourageant à 1 an, la reprise de poids dans les années suivant la chirurgie est un important problème auquel plusieurs patients opérés font faces. Si le changement des habitudes de vie seul ne permet pas une perte de poids aussi importante que la chirurgie (215), il est possiblement un atout majeur dans le maintien de la perte de poids chez l'obèse sévère suivant une chirurgie bariatrique.

Chapitre 5. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines

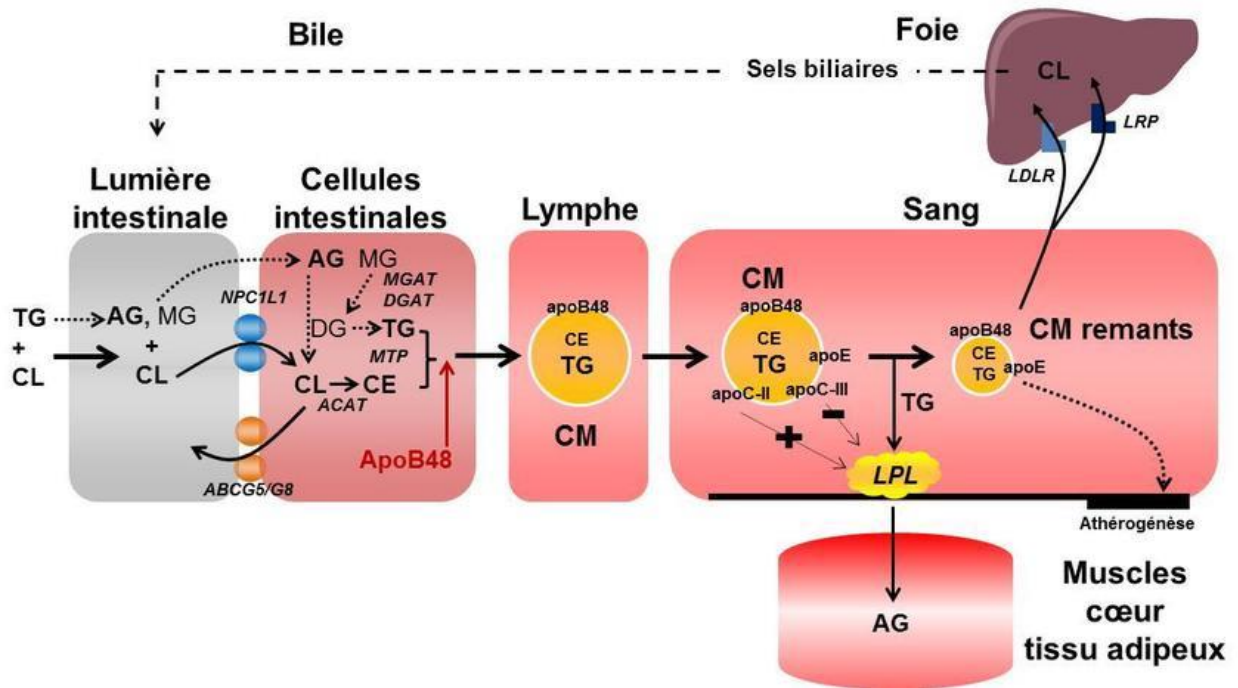
5.1 Métabolisme des lipides

5.1.1 Cholestérol

Le mot cholestérol est utilisé de bien des façons tant dans le langage populaire que dans la littérature scientifique. Le cholestérol est souvent perçu comme négatif, en raison de son rôle avéré dans la pathogénèse de l'athérosclérose (151) laquelle au long cours peut mener à la maladie coronarienne. Il n'en demeure pas moins que le cholestérol est essentiel à de nombreuses fonctions du corps humain dont la constitution des membranes cellulaires et la synthèse des stéroïdes dont les hormones sexuelles, les acides biliaires au foie et la vitamine D dans la peau (230, 231). Le cholestérol présent dans le corps humain est soit exogène, c'est-à-dire qui provient de l'alimentation, ou endogène, c'est-à-dire qui provient de la synthèse hépatique ou des tissus périphériques (232). En général, environ 75 % du cholestérol absorbé par l'intestin provient des sels biliaires via la circulation entéro-hépatique et l'autre 25 % provient de l'alimentation (233) (voir les figures 9 et 10 : Voie métabolique exogène et endogène du cholestérol). Le cholestérol exogène est absorbé par le petit intestin (232) puis acheminé au foie par les chylomicrons (234) et retiré de la circulation sanguine par le foie (151). Seulement 40 % du cholestérol ingéré (exogène) est absorbé et le reste est éliminé par les selles. Cependant, ce pourcentage ingéré qui est absorbé peut être très variable (233). Plusieurs facteurs génétiques peuvent influencer l'absorption ou la synthèse du cholestérol (232). L'alimentation nord-américaine fournit en moyenne 450 mg de cholestérol par jour desquels environ 55 % seront absorbés alors que la production endogène est de 11 à 13 mg de cholestérol/kg de poids corporel (233). Par exemple, un homme de 70 kg produira entre 770 mg et 910 mg de cholestérol par jour. L'usage populaire des termes « bon » et « mauvais » cholestérol réfère aux fractions lipidiques HDL et LDL respectivement qui sont en fait des molécules de transport entre autres pour le cholestérol, mais également pour d'autre type de lipides comme les phospholipides et les TG. L'usage du mot cholestérol, réfèrera ici au cholestérol total c'est à dire à l'ensemble du cholestérol circulant.

Le cholestérol est soit excrété intact ou sous forme d'acides biliaires synthétisés au foie à partir du cholestérol disponible. Une fois que le cholestérol alimentaire est retiré des résidus de chylomicrons par le foie, il entre dans le « pool » hépatique de cholestérol. La quantité de cholestérol dans la cellule hépatique affecte profondément le catabolisme des LDL. Une augmentation du cholestérol au niveau hépatique se traduit donc par une augmentation des LDL plasmatiques. Le transport du cholestérol endogène commence par la sécrétion de VLDL au foie. Après que les TG des VLDL ont été retirés sous l'action de la LPL, la particule résultante se nomme IDL (230, 234). Une partie des IDL se lie aux récepteurs LDL au foie et une autre partie est convertie en LDL (234). L'homéostasie intra-cellulaire du cholestérol dépend des 3 éléments régulateurs suivants: 1) HMG-CoA réductase, 2) ACAT (acyl-CoA, cholestérol O-acyltransférase) qui ré-estérifie l'excès de cholestérol pour le stocker et, 3) l'expression des récepteurs LDL à la surface des cellules (230).

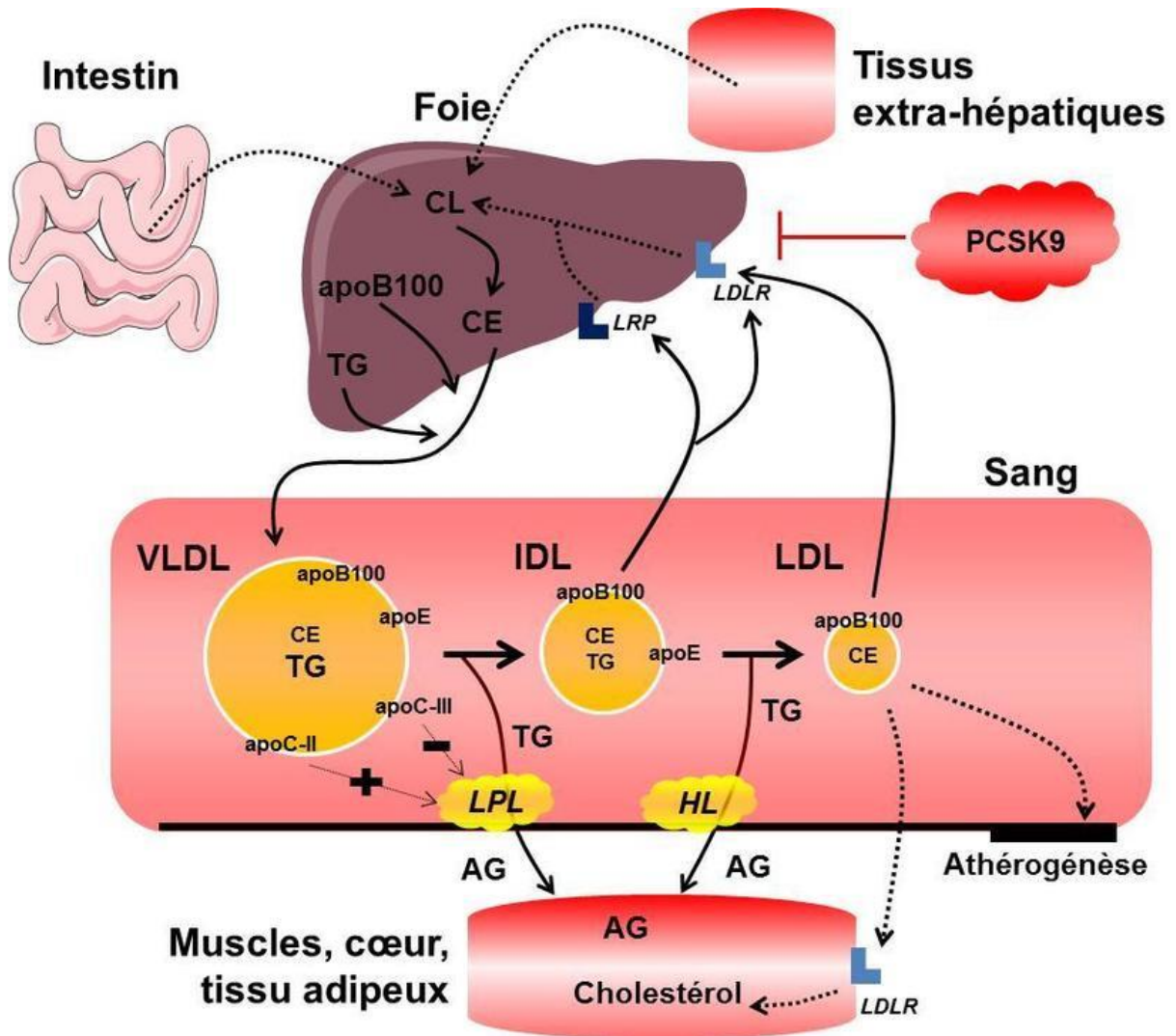
Figure 9 : Voie métabolique exogène du cholestérol



CM : chylomicrons

Source : Traduite et adaptée de Feingold KR et al. 2000 (235)

Figure 10 : Voie métabolique endogène du cholestérol



Source : Traduite et adaptée de Feingold KR et al. 2000 (235)

Il existerait une relation réciproque entre la synthèse et l'absorption du cholestérol. Ainsi, un facteur qui amène une baisse de l'absorption entrainerait une augmentation de la synthèse et inversement (232). L'importance du changement réciproque serait non proportionnelle et donc un traitement affectant une de ces deux composantes conserve tout de même un effet bénéfique de réduction nette dans le « pool » de cholestérol au final.

Les lipides dont le cholestérol et les TG sont transportés dans la circulation par des lipoprotéines dont la composition est indiquée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des lipoprotéines

Caractéristiques	Chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densité (g/ml)	< 0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,21-
Diamètre (nm)	75-1200	30-80	25-35	18-25	5-12
Protéines (% du poids sec)	1-2	8	19	22	47
TG (% du poids sec)	86	55	23	6	4
Cholestérol (% du poids sec)	5	19	23	6	4
Phospholipides (% du poids sec)	7	18	20	22	30
Apo-protéines (% du poids sec)	A1, A2 B-48 C1, C2, C3 E	B-100 C1, C2, C3 E	B-100 C1, C2, C3 E	B-100	A1, A2 C1, C2, C3
Principales fonctions	Transport des TG exogènes et du cholestérol	Transport des TG endogènes	Transport du cholestérol endogène	Transport du cholestérol à tous les tissus	Transport inverse du cholestérol

Source : Traduit et adapté de Chung NS et al. 2004 (230)

5.1.2 Triglycérides

Il y a deux sources principales de TG dans le corps humain soit les TG exogènes provenant de l'alimentation et transporté via les chylomicrons et les TG endogènes produit par le foie et transporté via les VLDL (158). Après un repas, la majorité des TG en circulation proviennent des chylomicrons alors qu'en période de jeûne, ce sont surtout les TG contenus dans les VLDL qui prédominent (158). La synthèse des TG hépatiques est le résultat de la recapture d'acide gras au foie, de leur estérification en TG et de la synthèse de « nouveaux » TG de concert avec le métabolisme des glucides et des protéines (236). Pour sa part, le catabolisme des TG hépatiques dépend de l'oxydation des acides gras et de l'exportation des TG sous forme de VLDL (236). La sécrétion de TG sous forme de VLDL dépend entre autres de la capacité globale d'assemblage des VLDL (236).

La synthèse des VLDL, principaux transporteurs de TG endogènes, se fait en deux grandes étapes et a lieu au foie (236, 237). La première comprend le transfert de lipides par la protéine de transfert microsomal des TG à l'apo-B. La deuxième implique la fusion de particules précurseurs contenant l'apo-B100 avec des gouttelettes de TG pour former des VLDL matures (237). Dans la circulation sanguine, les VLDL naissants acquièrent des esters de cholestérol et de l'apo-C. Les récepteurs LDL modulent également la production des VLDL (237). Les lipoprotéines sécrétées par le foie avec un excès de TG sont plus susceptibles à la lipolyse par la LPL de même qu'à des échanges de TG avec les HDL via l'action de la CETP (121).

L'excès de tissu adipeux viscéral pourrait altérer le métabolisme des lipoprotéines principalement en induisant une surproduction de gros VLDL riche en TG. Le dépôt de tissu adipeux viscéral contribue également à une augmentation du transport d'acide gras libre non-estérifié et de cytokines au foie.

Tel qu'illustré précédemment au tableau 3, il y a des TG dans toutes les fractions des lipoprotéines, mais les TG prédominent dans les chylomicrons et les VLDL. Les chylomicrons se forment après un repas alors que le gras sous forme de cholestérol et de TG entre dans l'entérocyte et est emballé avec de l'apo-B48, de l'apo-A et d'autres lipides (230). Puis, les chylomicrons assemblés sont sécrétés par la muqueuse intestinale via la lymphe mésentérique et rejoignent la circulation systémique (230) (voir Figure 9 : Voie métabolique exogène du cholestérol). À ce moment, les chylomicrons acquièrent de l'ester de cholestérol à l'aide de la CETP de même que de l'apo-E et de l'apo-C (230). Ils seront par la suite hydrolysés par la LPL et le résultat sera un résidu de chylomicron dépourvu de TG (230). La LPL est l'enzyme majeur responsable de l'hydrolyse des TG circulants (238). Les TG à jeun élevés sont un indicateur de résistance à l'insuline et des résidus de lipoprotéines athérogènes. Une clairance retardée des lipoprotéines riches en TG dans le tissu adipeux blanc favorisent l'hypertriglycéridémie et des niveaux d'apo-B élevés (239). L'inverse est également vrai. Un nombre élevé de particules LDL réduit la clairance des TG dans le tissu adipeux blanc (239). En présence d'obésité viscérale, l'activité de la LPL est diminuée ce qui résulte en une diminution de la clairance des lipoprotéines riches en TG d'origine hépatique et intestinale (240).

5.2 Métabolisme des lipides après la chirurgie bariatrique

5.2.1 Cholestérol

La perte de poids diminue l'excrétion biliaire du cholestérol et augmente l'absorption du cholestérol chez le patient avec obésité (241). La synthèse du cholestérol est augmentée chez les sujets obèses (233) ce qui s'accompagne d'une diminution subséquente de l'absorption du cholestérol (232). L'étude de biopsies hépatiques révèlent une augmentation de l'expression de l'HMG-CoA réductase chez les sujets en surpoids (232). La perte de poids régule à la baisse la synthèse du cholestérol, mais a peu ou pas d'effet sur l'absorption (232). C'est la malabsorption causée par la DBP-CD qui entraîne une diminution plus importante du cholestérol total après cette procédure comparativement aux autres chirurgies bariatriques (242). La perte de poids suivant une chirurgie bariatrique, comme toute perte de poids, diminue la synthèse du cholestérol (243). Les chirurgies bariatriques perturbent la circulation entéro-hépatique et causent des changements dans l'homéostasie des acides biliaires (244). Les acides biliaires jouent de nombreux rôles dans l'homéostasie des lipides et la régulation de la dépense énergétique (245). La chirurgie bariatrique augmenterait les niveaux d'acides biliaires plasmatiques (244, 245). Les acides biliaires pourraient moduler la dépense énergétique en activant l'expression de l'enzyme déiodinase dans le tissu adipeux brun (245). Toutefois, l'importance du rôle du tissu adipeux brun chez l'humain est controversée. L'augmentation et le changement de composition des acides biliaires suivant une dérivation de type Roux-en-Y pourraient contribuer à l'amélioration du métabolisme lipidique suivant la chirurgie (246). De plus, l'augmentation des acides biliaires suivant une chirurgie bariatrique entraîne une augmentation marquée de la concentration de GLP-1 (245, 247). Des données récentes indiquent qu'il y aurait des récepteurs GLP-1 dans le tissu adipeux (247). Par ailleurs, le GLP-1 pourrait interférer avec les mécanismes physiologiques et cellulaires qui inhibent le stockage de TG au foie dont l'effet net serait une augmentation de l'élimination des acides gras stockés au foie (247). Il s'agit donc d'une autre hypothèse pouvant expliquer des changements au niveau du métabolisme des lipides. Le métabolisme des acides biliaires est étroitement relié à celui du cholestérol puisque l'excrétion d'acides biliaires contribue de façon importante à l'élimination du cholestérol (244). À l'inverse, de façon paradoxale, une histoire de cas rapporte une hypercholestérolémie sévère (cholestérol total à 10,8 mmol/L et LDL à 8,79 mmol/L) 10 mois après une GP, chez un homme de 25 ans, qui serait causée par la restriction calorique

importante. Ces anomalies seraient secondaires à l'insuffisance des apports alimentaires laquelle entraînerait une libération de gouttelettes lipidiques du tissu adipeux. L'augmentation des apports et une reprise de poids a permis la normalisation du bilan lipidique (248). Pour conclure, le changement du métabolisme lipidique suivant la chirurgie bariatrique est polymodale et inclut entre autres la perte de poids et les changements alimentaires (244).

5.2.2 Triglycérides

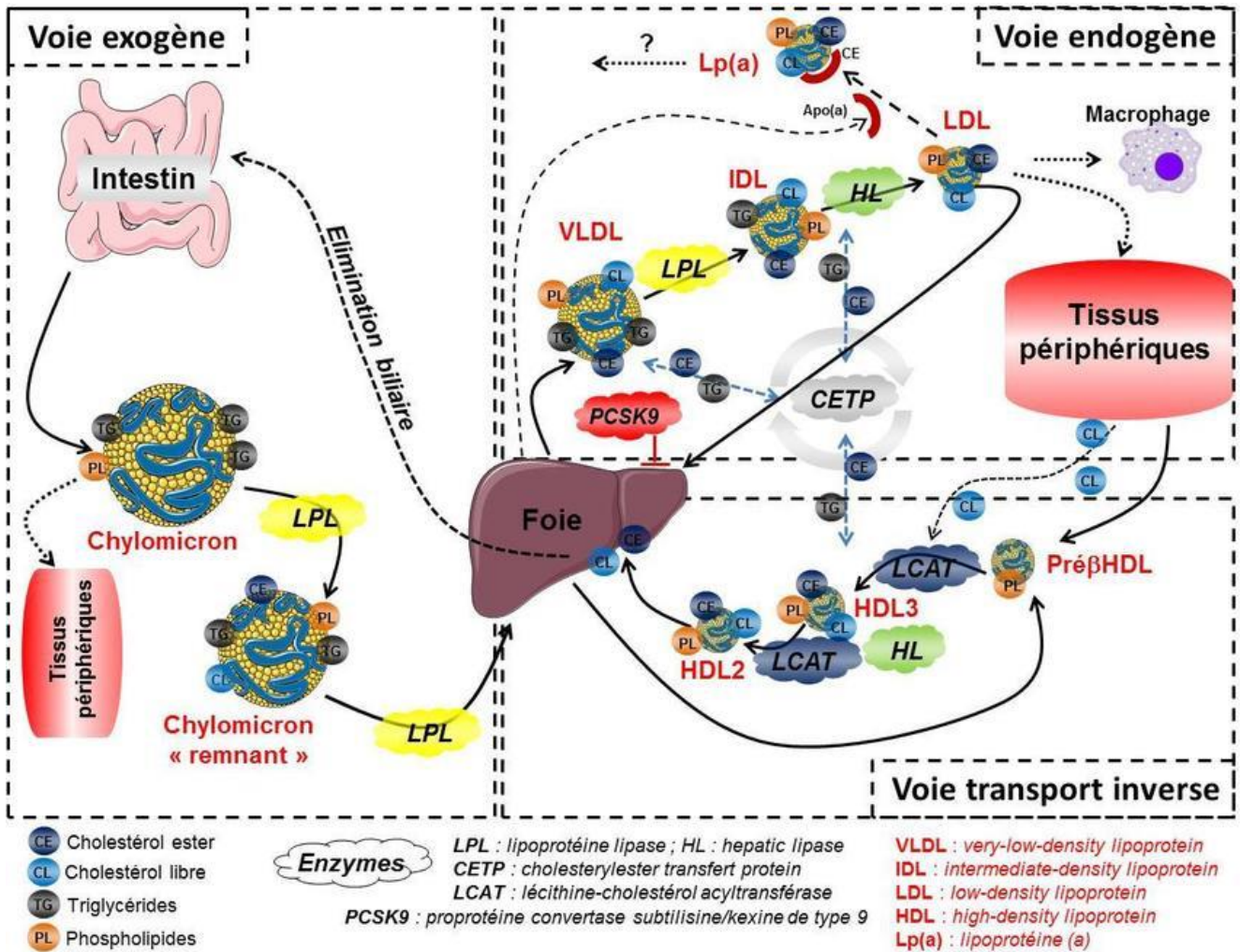
Le retrait d'une partie du fundus de l'estomac entraîne la perte de la majorité des cellules produisant la ghréline ce qui pourrait améliorer la résistance à l'insuline et entraîner une diminution des TG (242). Lorsque la résistance à l'insuline présente chez une grande proportions d'obèses, s'améliore avec la perte de poids induite par la chirurgie, ce nouvel état entraîne habituellement une diminution des niveaux de VLDL et de TG (242). Les changements dans la sécrétion postprandiale d'insuline et des niveaux d'hormones intestinales après une dérivation de type Roux-en-Y peuvent avoir un effet sur le flux de lipides plasmatiques par des mécanismes lipolytiques (243). En effet, l'insuline a la capacité de supprimer le taux de production endogène d'acides gras non-estérifiés (243). À 3 mois suivant une GP, les TG à jeun sont diminués alors que les VLDL sont inchangés (249). Ni les changements lipidiques à jeun, ni les changements post-prandiaux (après administration d'une quantité standardisée de lipides) ne corrélaient avec le poids perdu (249). Après la charge orale en lipides, l'aire sous la courbe pour les TG contenu dans les résidus de chylomicrons étaient diminuée de façon significative (249). Il s'agit d'une des seules études ayant évalué des paramètres de la cinétique des lipides suivant une chirurgie bariatrique et celle-ci a démontré des changements non seulement des lipides à jeun mais également à l'état postprandial. Sachant que l'altération de la réponse lipidique postprandiale contribue à l'augmentation du risque cardiovasculaire (249), sa normalisation suivant la chirurgie ne peut qu'avoir des effets bénéfiques. Après une chirurgie bariatrique (8 ± 5 mois), l'expression dans le tissu adipeux (sous-cutanée) de l'ARN_m (Acide ribonucléique message) des protéines impliquées dans l'hydrolyse des TG soient la lipase des TG du tissu adipeux (ATGL), la lipase hormono-sensible, le CGI-58 (comparative gene identification 58) et la perilipin sont tous augmentés de façon significative avec la perte de poids (250). L'expression de l'ATGL corrèle inversement avec la concentration plasmatique des TG, l'HbA1c et le glucose. Cette étude (n=19) suggère donc une augmentation de l'expression des gènes lipolytiques dans le tissu adipeux suivant une perte de poids induite par une

chirurgie bariatrique (250). Dans une autre étude, la chirurgie bariatrique (Roux-en-Y et GP) a induit une augmentation de l'ARN_m des gènes lipogéniques (acide gras synthase, sterol regulatory element binding transcripton factor 1, aquaporin 9, PPAR γ et solute carrier family 27) qui est parallèle à l'augmentation des paramètres inflammatoires (251). Il y avait un effet différentiel entre le tissu adipeux sous-cutané et viscéral. Ces changements étaient renforcés chez ceux ayant eu une dérivation de type Roux-en-Y comparativement à ceux ayant eu une GP (251). La dérivation Roux-en-Y cause une mobilisation rapide des lipides avec diminution des dépôts de lipides du tissu adipeux viscéral et sous-cutané et une augmentation du flux d'acides gras libres au foie (252). Il est à noter que toutes ces études ont un petit nombre de patients et les résultats souffrent de nombreux biais dont des durées variables dans le temps suivant la chirurgie bariatrique pour l'évaluation des paramètres, l'absence de suivi à long terme et une perte de poids variable.

5.3 Métabolisme des lipoprotéines

Il existe 4 classes principales de lipoprotéines : 1) LDL, 2) HDL, 3) VLDL et, 4) chylomicrons. Les lipoprotéines transportent les lipides d'un tissu à l'autre pour la production d'énergie, l'entreposage de composés énergétiques, le maintien et l'intégrité de la structure membranaire et la fabrication d'hormones stéroïdiennes et de sels biliaires (230). Les lipoprotéines sont des complexes sphériques de lipides et d'apoprotéines qui stabilisent les émulsions lipidiques et agissent comme ligands pour les processus médiés par des récepteurs (253). Pour plus de détails sur la composition des lipoprotéines, référez-vous au tableau 3. La figure 11 illustre de façon globale et simplifiée l'interrelation entre les différentes lipoprotéines et vous pourrez vous y référez tout long de cette section.

Figure 11 : Métabolisme des lipoprotéines



Source : Traduite et adaptée de Feingold KR et al. 2000 (235)

On peut considérer 9 sous-classes de lipoprotéines qui se distinguent selon leur taille: VLDL larges (>60 nm), VLDL intermédiaire (35 à 60 nm), petits VLDL (27 à 35 nm), IDL (25 à 37 nm), LDL larges (21,2 à 23 nm), petits LDL (18 à 21,2 nm), HDL larges (8,8 à 13 nm), HDL intermédiaires (8,2 à 8,8 nm) et petits HDL (7,3 à 8,2 nm) (133). La LPL se retrouve principalement dans le tissu adipeux, le muscle cardiaque et le muscle squelettique (238). Sa présence dans le muscle cardiaque et squelettique est associée à un rôle anti-athérogénique (238). Les récepteurs LDL sont nécessaires pour retirer les IDL de la circulation plasmatique (254). L'apoC-III inhibe la lipolyse et la clairance hépatique des lipoprotéines riches en TG (240). Lorsque les niveaux d'apoC-II sont normaux, cette apolipoprotéine active la LPL (255). À l'inverse, l'apoC-III est un puissant inhibiteur de

l'activité de la LPL (255). À de fortes concentrations, l'apoC-III peut également inhiber la LH (255).

À ce jour, plusieurs récepteurs et molécules impliqués dans le métabolisme des lipides sont étudiés dans l'objectif de développer de nouveaux traitements. Entre autres, le système endocannabinoïde est sous la mire des chercheurs pour son effet dans l'homéostasie des lipides et du glucose (256). Cette section n'abordera que les mécanismes généraux actuellement reconnus et donnera plus de détails concernant les différentes molécules impliquées.

5.3.1 Lipoprotéine de faible densité (LDL)

Comme discuté précédemment, les LDL constituent les principaux transporteurs du cholestérol, estérifié ou non, dans le sang vers les tissus périphériques (230, 257). Les LDL sont essentiellement dérivés de particules lipoprotéiques produites au foie (92). Une alimentation riche en acide gras « trans » et saturés constitue le plus fort déterminant responsable de niveaux élevés de LDL (92). L'un des rôles importants des LDL est de délivrer le cholestérol aux tissus extrahépatiques afin qu'ils soient utilisés dans de nombreux processus physiologiques (230). Les LDL totaux incluent les IDL, les LDL larges et les petits LDL (133). La taille des LDL est hétérogène et dépend largement de leur contenu en TG (118). Il y a 7 espèces distinctes de LDL divisés en 4 sous-classes numérotées de LDL-I à LDL-IV dans un continuum de larges particules de faible densité vers de petites particules denses (258).

5.3.1.1 LDL petits et denses

Les substrats produits par une augmentation de la lipolyse peuvent conduire à la production de particules LDL qui sont plus petites et plus denses (121). Les petits LDL infiltrent plus facilement la paroi artérielle pour amorcer le processus d'athérosclérose (96, 122, 259). Les LDL sont extrêmement labiles (260) et les petits LDL denses sont plus susceptibles à l'oxydation que les LDL avec un diamètre plus large (96, 122, 261, 262) et demeurent en circulation plus longtemps étant donné leur affinité diminuée pour les récepteurs LDL (96, 121). Les petits LDL denses et les LDL oxydés sont les sous-classes de LDL les plus athérogènes (263) : les LDL oxydés jouent un rôle dans la pathogénèse de l'athérosclérose (260) et les petits LDL denses sont athérogènes et toxiques pour l'endothélium notamment en relâchant encore plus de radicaux libres (135). Les petits LDL denses sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire indépendamment des niveaux de LDL totaux

(98). L'hérédité expliquerait seulement 35 à 45 % des variations de la taille des particules LDL (258). Les facteurs environnementaux dont l'alimentation ont donc une influence importante sur la production de petits LDL denses et donc dans la pathogénèse de l'athérosclérose (258). Les acides gras libres issues du tissu adipeux viscéral sont transformées en VLDL enrichi en TG ce qui mène à la formation de particules de LDL riche en TG qui, sous l'action de la LH et de la CETP, sont transformés en petit LDL denses (117). Les petits LDL quoique plus athérogéniques que les LDL larges, transportent moins de cholestérol. Le cholestérol contenu dans les LDL n'est donc pas nécessairement équivalent au nombre de particules LDL (264). Le LDL mesuré ne reflète pas précisément le nombre de particules de LDL, mais plutôt la quantité de cholestérol contenu dans les LDL. C'est l'apo-B qui permet mieux de définir le nombre de particules de LDL, car chaque particule de LDL contient une apo-B. L'apoB-100 est essentielle pour que les LDL soient reconnus par leur récepteur (230, 265).

5.3.1.2 LDL oxydés

Contrairement aux LDL « normaux », les LDL oxydés, lorsque liés au récepteur-scavenger (SR), ne sont pas soumis à une boucle de rétrocontrôle négatif résultant en une absorption massive de cholestérol par les macrophages (266). Les LDL oxydés ont un effet chimiotactique direct sur les monocytes, stimulent la liaison des monocytes à l'endothélium (266), en plus de contribuer à la formation de la plaque athérosclérotique (266). Les niveaux de LDLs oxydés sont augmentés en présence d'obésité viscérale (262). Ce phénomène est expliqué, en partie, par l'accumulation des petits LDLs denses (240). Toutefois, selon une étude d'association, l'adiponectine sécrétée par le tissu adipeux préviendrait l'athérosclérose en inhibant l'oxydation des LDL (85).

Tableau 4 : Composition de LDL normale et LDL oxydée

LDL normale	LDL oxydée
Présence d'une seule molécule d'apoB-100.	Protéolyse, fragmentation, oxydation et déformation de l'apoB-100.
Contenu important en acides gras polyinsaturés et antioxydants.	Réduction du contenu en acides gras polyinsaturés et antioxydants.
Aucune peroxydation des lipides ou présence de leurs produits de dégradation tels que les aldéhydes et les cétones.	Contenu élevé en lipides peroxydés et leur produit de dégradation.
Concentration faible de cholestérol oxydé.	Augmentation de la concentration de cholestérol oxydé.
Pas de lipides inhabituels.	Chlorination et nitration de certains lipides.
Peut contenir une faible concentration de lysophosphatidylcholine.	Grande concentration de lysophosphatidylcholine. Peut également contenir des phospholipides avec des chaînes d'acides gras fragmentés.

Source : Traduit et adapté de Parthasarathy S et al. 1999 (260)

5.3.1.3 Récepteurs LDL

Les récepteurs LDL sont d'une si grande importance que leur découverte par Brown et Goldstein en 1974 s'est vue décerner le prix Nobel de médecine en 1985 (253, 267). Les récepteurs LDL peuvent se lier autant aux lipoprotéines contenant du cholestérol endogène qu'exogène (254). Toutefois, dans des conditions physiologiques, les lipoprotéines contenant du cholestérol exogène sont éliminées de la circulation plasmatique principalement par les récepteurs des résidus de chylomicrons (254). Dans des conditions normales, les récepteurs LDL sont responsables du retrait de la circulation sanguine de la plupart des LDL (231), le reste étant éliminé par d'autres voies non-médiées par des récepteurs hépatiques (230). Les récepteurs LDL au foie sont supprimés lorsque le contenu hépatique en cholestérol est augmenté ou lorsque la demande en cholestérol est réduite. Ainsi, la suppression des récepteurs se produit lors de la consommation d'une alimentation riche en cholestérol (234). Tous les changements au niveau de l'activité des récepteurs affectent le taux d'absorption hépatique des LDL et entraînent un changement réciproque des niveaux de LDL plasmatique (234). Après que le LDL se soit lié à son récepteur, il est internalisé dans la cellule, les lipides sont relâchés et les récepteurs sont recyclés pour finalement retourner à la surface de la cellule (230). Le récepteur LDL peut être recyclé jusqu'à 150 fois sans perdre sa fonction (268). La PCSK9 est un régulateur clé de l'absorption des LDL, car il détruit le récepteur LDL par dégradation lysosomale (269).

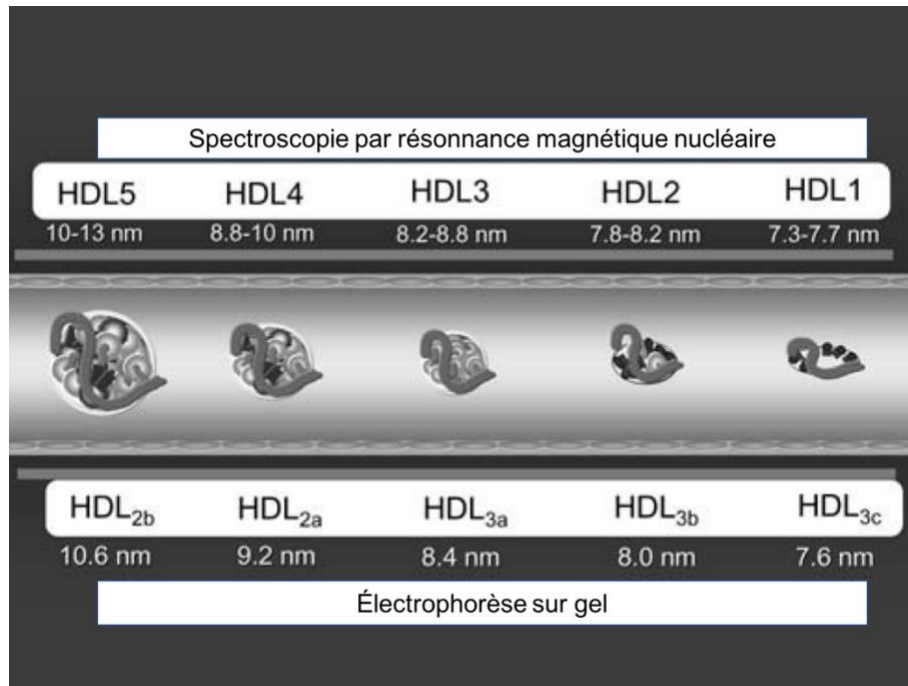
Lorsque le récepteur LDL est absent, il y a surproduction de LDL, car les IDL ne sont plus éliminés et sont donc transformés en LDL (254).

5.3.2 Lipoprotéines de haute densité (HDL)

5.3.2.1 Description des lipoprotéines de haute densité (HDL)

Tout dépendant de la technique de mesure utilisée, la terminologie pour classifier les sous-classes de HDL varie. Ainsi, l'appellation commune HDL₂ correspond au alpha1-HDL mature et l'appellation HDL₃ correspond au alpha2-HDL à alpha4-HDL. Par ailleurs, le pré-beta1-HDL correspond aux précurseurs des HDL. Les particules HDL varient aussi en diamètre et en densité (115, 121) (Figure 12). Les HDL₂ sont des HDL plus gros et constituent la sous-classe de HDL riche en cholestérol (270). Les HDL₂ contiennent 3 à 4 fois plus d'ester de cholestérol et de TG que les HDL₃ (271).

Figure 12 : Nomenclature des HDL selon la technique de mesure utilisée

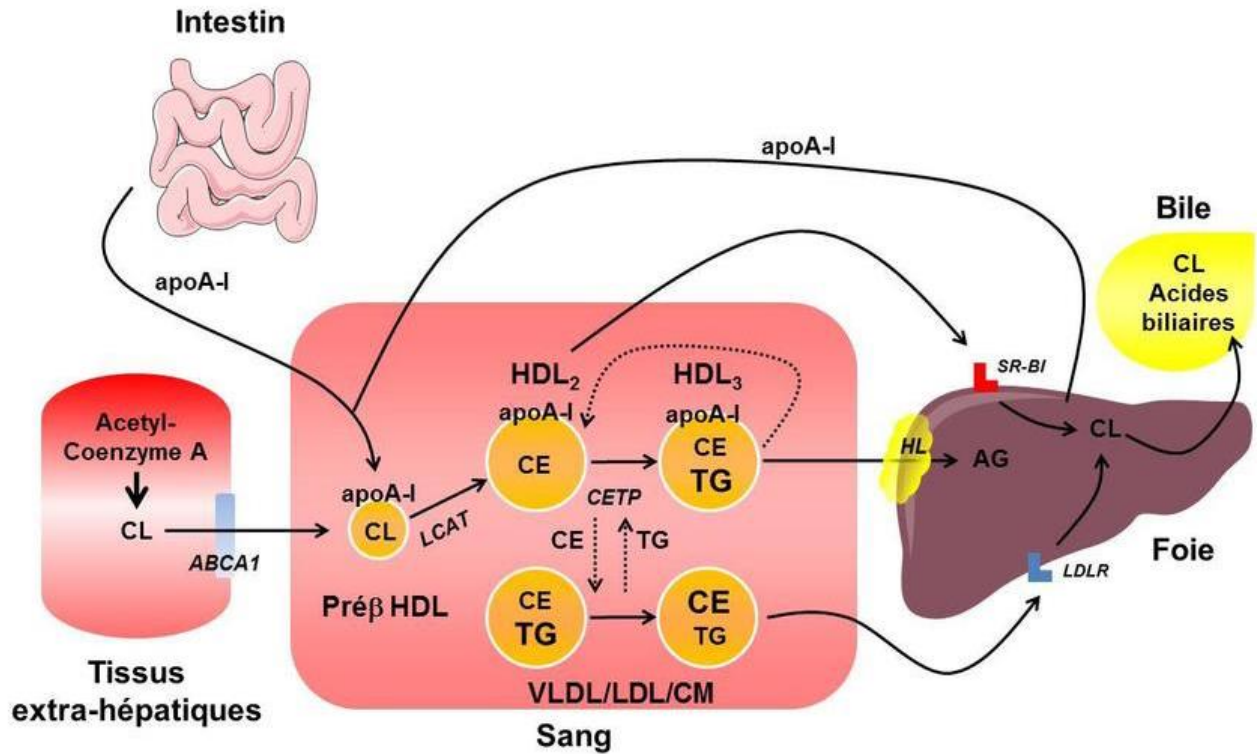


Source : Traduite et adaptée de Martin SS et al. 2014 (272)

En conséquences, les HDL constituent un mélange de particules hétérogènes (230) synthétisées au foie, au jéjunum, à la surface des macrophages et dans le sérum (200). La fonction des HDL varie selon leur taille quoique ceci soulève encore la controverse (200). La protéine la plus importante des HDL est l'apoA-I qui compte pour environ 70 % de la

masse protéique des HDL et la seconde en importance est l'apoA-II qui compte pour 15 à 20 % de la masse protéique (200, 231). Par ailleurs, la taille des HDL serait modulée par l'apoA-I (200). La formation des HDL débute avec la sécrétion d'apoA-I pauvre en lipide dans le réseau vasculaire (121, 273). Les HDL naissants discoïdaux sont progressivement convertis en HDL plus sphériques et larges incluant les HDL₃ et les HDL₂ (274). Les alpha-HDL sont des particules plus larges avec des lipides en leur centre alors que les bêta-HDL ont peu de lipides (231). Les prébêta1-HDL, c'est-à-dire les HDL faibles en lipides, transportent du cholestérol de la plaque artérielle via les macrophages ABCA1 (*ATP-Binding Cassette Transporter class A1*). ABCA1 et SRB1 (*scavenger receptor B*) et débarrassent donc la paroi artérielle des substrats athérogéniques (275). Le SRB1 fonctionne comme un récepteur des HDL hautement sélectif qui est capable de médier la captation d'esters de cholestérol par les HDL (231, 275). Ces particules de pré-HDL plus grosses reçoivent du cholestérol, l'apoA-I accepte plus de cholestérol de la périphérie avec l'aide de la CETP afin de devenir des particules alpha1-HDL matures (200). L'effet net de l'action de la CETP, un modulateur important du transport inverse du cholestérol (276) sur les HDL, est la diminution de la particule en ester de cholestérol et l'enrichissement en TG, ce qui amène une diminution nette de la taille des HDL (273). Éventuellement, le cholestérol retourne au foie ou aux particules contenant de l'apo-B contenant du cholestérol (200).

Figure 13 : Transport inverse du cholestérol et synthèse des HDL



Source : Traduite et adaptée de Feingold KR et al. 2000 (235)

Les niveaux abaissés de HDL dans la dyslipidémie athérogène sont associés à de plus faibles niveaux de larges particules HDL₂, une augmentation relative des HDL₃ et un déplacement vers la borne inférieure du diamètre des HDL (277). Des HDL de petits diamètres semblent associés avec l'obésité viscérale et la résistance à l'insuline (277). Une augmentation de l'IMC est associée avec une augmentation des HDL_{3b} et une diminution des HDL_{2b} (277). Un IMC ≥ 25 kg/m² est associé à des HDL de plus petite taille comparativement à des sujets avec un poids normal (IMC < 25 kg/m²) (278).

5.3.2.2 Fonction des lipoprotéines de haute densité (HDL)

Les HDL ont plusieurs fonctions (279-281) présentées dans le tableau 5 qui contribuent, entres-autres, à protéger contre le développement de l'athérosclérose (92). Les HDL sont directement responsables du transport du cholestérol de la périphérie vers le foie ou indirectement via les IDL et le système de transport des LDL. C'est ce que l'on appelle le transport inverse du cholestérol (240) (voir figure 13 ci-haut). Ce dernier est un processus en plusieurs étapes où les particules apoA-1 naissantes sécrétées par le foie ou l'intestin

acquièrent du cholestérol à partir des tissus périphériques par une diffusion passive ou par l'action des transporteurs ABCA1 ou SR-B1. Le foie est le site principal d'expression du SR-B1 (231). Puis, à l'aide d'une estérification subséquente par la LCAT, une particule HDL mature riche en cholestérol est générée (240).

Des niveaux élevés de TG amèneraient une augmentation du catabolisme de l'apo-A1 et une diminution des HDL. Toutefois, chez les patients obèses ou en surpoids ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), ce serait en premier lieu le taux de production d'apo-A1 qui serait responsable des niveaux d'apo-A1 (278). Les HDL bas sont souvent associés aux TG élevés étant donné qu'il y a moins de VLDL converti en LDL et donc moins de HDL sont produits (282). Les HDL sont également susceptibles à l'oxydation laquelle affecte leur habileté à moduler le transport inverse du cholestérol et d'autres événements associés à l'athérosclérose (281). Les valeurs initiales de HDL, l'absence de tabagisme et le sexe féminin sont de puissants prédicteurs des niveaux de HDL élevés (133). La taille des HDL, pour sa part, est aussi bien prédite par les valeurs initiales que par le changement de poids (133).

Tableau 5 : Fonctions des HDL

Participation dans le transport inverse du cholestérol via le transporteur ATP-binding cassette est la fonction la plus importante en termes de protection vasculaire.
Protection et support de l'endothélium via l'inhibition du chimio-taxisme des monocytes, l'expression de molécule d'adhésion et la production d'oxyde nitrique.
Prévention de l'oxydation des LDL.
Promotion de l'efflux de LDL oxydé à partir des macrophages.
Anticoagulation via l'inhibition du facteur Va et VIIa.
Inhibition de l'agrégation et de l'activation plaquettaire ce qui protège l'endothélium et inhibe la thrombose.
Augmentation de la synthèse de prostacycline par l'activation de cyclooxygénase-2.
Stimulation de la migration cellulaire dans l'endothélium et recrutement de cellules progénitrices de l'endothélium aux sites du bris de l'endothélium.
Antiinflammatoire et antioxydant
Participation au système immunitaire par des protéines du complément.
Inhibition de la production de résidus de particules athérogéniques en maintenant l'homéostasie des VLDL-TG.
Promotion de la recapture du glucose et de l'oxydation des acides gras et régulation à la hausse de la sécrétion d'insuline du pancréas.
Médiation de la protection vasculaire attribué à 17bêta-estradiol ce qui augmente la libération d'oxyde nitrique.

Source : Traduit et adapté de Kones R et al. 2011 (200)

5.3.3 Apolipoprotéine B (apo-B)

Une molécule d'apo-B est présente dans toutes les lipoprotéines athérogènes (168). Les LDL représentent plus de 90 % des lipoprotéines athérogènes (264). Les autres lipoprotéines contenant une apo-B sont les VLDL, les IDL et la Lp(a) [Lipoprotéine(a)] (283). Les apolipoprotéines ont 3 fonctions majeures: 1) moduler l'activité des enzymes qui

agissent sur les lipoprotéines, 2) maintenir l'intégrité structurelle du complexe lipoprotéique et, 3) agir comme ligand pour des récepteurs spécifiques à la surface des cellules (283). Il existe deux isoformes de l'apo-B : l'apoB-48 synthétisée par les cellules du petit intestin et l'apoB-100 synthétisée par les hépatocytes. L'apoB-48 a seulement 48 % de la taille de l'apoB-100 d'où leur nom respectif (234). L'apoB-48 est la protéine structurelle des chylomicrons et est responsable de leur formation et de leur sécrétion (234, 283). L'apo-B module l'absorption des LDL dans le foie et les tissus périphériques via une interaction spécifique avec les récepteurs LDL (283). L'apoB-100 est contenue dans les VLDL, IDL et LDL (234). L'apo-B plasmatique corrèle positivement avec les TG à jeun et post-prandiaux ainsi qu'avec la clairance des chylomicrons. Dans les études épidémiologiques, le risque de développer le diabète de type 2 est relié à une apo-B élevée (269). Le cholestérol contenu dans les molécules avec une apo-B, aussi appelé cholestérol non-HDL, est fortement associé à la pathogénèse de l'athérosclérose (159). La régulation de la sécrétion des molécules d'apo-B dépend de la disponibilité intracellulaire des substrats de ces lipides. Par ailleurs, l'insuline et les autres hormones impliquées dans l'homéostasie du glucose régulent la sécrétion d'apo-B directement ou indirectement en affectant la disponibilité des substrats requis pour la synthèse d'apo-B (284). Les études de cinétique ont montré qu'en présence d'obésité viscérale, la perte de poids diminue la sécrétion des VLDL-apoB et de façon réciproque régule à la hausse le catabolisme des LDL-apoB ce qui est probablement dû à une diminution de la masse grasse viscérale, une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une diminution de la lipogénèse hépatique (240).

5.4 Métabolisme des lipoprotéines après la chirurgie bariatrique

5.4.1 Lipoprotéine de faible densité (LDL)

L'obésité centrale avec la résistance à l'insuline et l'augmentation des niveaux d'acide gras libre sont associés avec une augmentation de l'activité de la LH ce qui entraîne le transfert d'une partie des lipides contenus dans les LDL et les HDL les rendant ainsi plus petits et plus denses (276). C'est la malabsorption causée par la DBP-CD qui entraîne une diminution plus importante des LDL après cette chirurgie comparativement aux autres chirurgies bariatriques (242). Selon une récente revue de la littérature portant sur l'effet de la dérivation de type Roux-en-Y sur le bilan lipidique, les mécanismes en jeu dans les changements du bilan lipidique suivant la chirurgie bariatrique ne sont pas encore connus

avec certitude (243). Un des mécanismes proposés serait en lien avec le changement des habitudes alimentaires suivant la chirurgie. Il y a notamment la restriction calorique importante et l'augmentation postprandiale du peptide tyrosine-tyrosine (PYY) et du GLP-1 (243). Par ailleurs, il y aurait une diminution de l'attrance des patients pour les aliments riches en gras suivant la chirurgie et qui se poursuivrait même une fois que les apports alimentaires sont ré-augmentés (243). La chirurgie amène également une diminution de l'acide gastrique et des enzymes pancréatiques ce qui réduit l'émulsification et l'absorption des lipides à l'iléon (243). Pour appuyer cette théorie, une augmentation des niveaux de graisse fécale chez des sujets suivant une dérivation de type Roux-en-Y a été rapportée (243). Le temps de contact réduit des aliments avec les entérocytes contribuerait également à la diminution de l'absorption des lipides (243). Ce sont donc probablement un ensemble de mécanismes qui agiraient simultanément pour influencer le métabolisme des lipides incluant les LDL.

5.4.2 Lipoprotéines de haute densité (HDL)

Suivant une chirurgie bariatrique mixte, les concentrations de HDL sont habituellement diminuées à 1 mois et diminuées ou inchangées à 6 mois pour progressivement augmenter et atteindre des niveaux semblables voir plus élevés à ceux avant la chirurgie bariatrique (242, 285, 286). Une seule étude détaillant les différentes fractions de HDL a été publiée à ce jour. Chez des femmes obèses sévères, à 1 an post-Roux-en-Y, on observe une augmentation significative des HDL. Les changements de la masse adipeuse, à 1 an, étaient corrélés avec la masse de LCAT, mais pas avec celle de la CETP (286). La masse de CETP était diminuée à 1 mois, puis a augmenté de façon non significative jusqu'à 12 mois. L'activité de la CETP, elle, a diminué continuellement après la chirurgie (286). Avant la chirurgie, la concentration des sous-populations de HDL larges alpha-1 et la mobilité des particules HDL pré-alpha étaient significativement plus faibles comparativement à des témoins de poids normal (286). Toutefois, 12 mois après la chirurgie, la concentration moyenne des alpha-1 et préalpha-1 avait augmentée significativement. Les sous-fractions de petits HDL soient alpha-3, alpha-4, préalpha-3 et préalpha-4 étaient similaires entre les patientes obèses sévères et les témoins (286). Considérant que les sous-fractions larges de HDL sont reconnues pour des effets favorables protecteurs sur la santé cardiovasculaire, ces changements sont d'intérêts. Par ailleurs, un faible niveau d'alpha-1, d'alpha-2 et de prébeta-1 HDL est associé à une augmentation de l'incidence et de la récurrence de maladies cardiovasculaires (286). Il y a donc des changements bénéfiques au niveau du

remodelage des HDL suivant une dérivation de type Roux-en-Y (286). Il est possible que ces changements se produisent également avec d'autres types de chirurgie, mais pour le moment il n'y a pas de littérature spécifique au métabolisme des HDL sur les autres types de chirurgie bariatrique.

5.4.3 Apolipoprotéine B (apo-B)

Les études sur le métabolisme de l'apo-B suivant une chirurgie bariatrique sont pratiquement inexistantes. Une étude a évalué, chez des patients ayant eu une dérivation de type Roux-en-Y (33,8 ± 16,4 mois après la chirurgie), les niveaux d'apo-B à jeun et 4h après l'ingestion d'un repas test (287). Le niveau d'apo-B48 tendait à être plus élevé chez les patients avec Roux-en-Y comparativement aux témoins non-obèses ($p=0,09$) (287). Cette élévation de l'apo-B48 postprandial indiquerait que la dérivation de type Roux-en-Y accélère la délivrance des lipides alimentaires dans le petit intestin de même que sa digestion et son absorption (287). À 4h après l'ingestion du repas test, l'apo-B total n'était pas différente entre ceux ayant eu une dérivation Roux-en-Y et les témoins (287). Une limitation importante de cette étude est l'absence de valeur avant la chirurgie bariatrique.

5.5 Lipoprotéines et risque cardiovasculaire

5.5.1 Lipoprotéine de faible densité (LDL)

Un niveau de LDL élevé constitue un important facteur de risque de maladie cardiovasculaire (288). Des évidences solides montrent que des niveaux de LDL élevés contribuent au développement de l'athérogénèse et entretiennent l'athérosclérose (259). Dans une méta-analyse incluant 170 000 patients de 26 essais cliniques randomisés, la réduction de 1 mmol/L des LDL est associée à une diminution de la mortalité de toute cause de 10 % ce qui reflétait principalement une diminution des décès dû aux maladies coronariennes et aux autres causes cardiaques (288). Le risque d'événement vasculaire majeur était réduit de 22 % pour chaque diminution de 1 mmol/L de LDL (288). De plus, il n'y avait pas d'évidence d'un seuil des LDL à partir duquel le risque n'était plus réduit suggérant ainsi qu'une baisse de 2 ou 3 mmol/L pourrait diminuer le risque de 40 à 50 % (288). Le ratio LDL/HDL est également hautement prédictif du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (289). Il y a une corrélation significative entre la concentration de

petits LDL denses et le risque d'évènements cardiovasculaires (290). Une prédominance de petits LDL denses est associée avec une augmentation du risque cardiovasculaire (258, 263). De très larges LDL pourraient également être associés avec une augmentation du risque cardiovasculaire suggérant que les deux extrêmes de taille soient athérogènes, mais cette association est moins claire (258).

5.5.2 HDL

Il y a une corrélation inverse entre les maladies coronariennes et les niveaux plasmatiques de HDL, plus les HDL sont bas et plus le risque cardiovasculaire est augmenté (279, 291). Il faut souligner d'entrée de jeu qu'il s'agit d'études d'association et que les études de causalité restent à faire. Les HDL bas sont considérés comme un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire (284). Une diminution de 1 % des HDL est associée avec une augmentation du risque de maladie coronarienne de 2 à 3 % (292). Ainsi, une augmentation de seulement 1 % des HDL pourrait réduire le risque de maladie coronarienne (280, 292). En regroupant les études populationnelles avec celles randomisées, il a été montré que chaque augmentation de 1 mg/dl (0,026 mmol/L) de HDL était associée à une réduction des évènements cardiovasculaires de 2 % chez l'homme et de 3 % chez la femme indépendamment des LDL et des TG (133, 274, 293). L'augmentation des HDL est un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire même en ajustant pour plusieurs facteurs confondants (280). Les HDL pourraient avoir un rôle de modificateur du risque particulièrement lorsqu'ils sont bas chez un patient avec des LDL dans les valeurs acceptables (291). C'est donc à la fois la diminution des LDL et l'augmentation des HDL qui est nécessaire pour abaisser le risque cardiovasculaire (291). De façon intéressante, en stratifiant les LDL en tertiles, plus les niveaux de LDL étaient bas avant l'instauration d'un traitement hypolipémiant, plus l'effet de l'augmentation des HDL était important (280). La relation inverse entre les HDL et la maladie cardiovasculaire est indépendante des niveaux de LDL et est maintenue même en présence d'un traitement agressif avec des statines pour atteindre des LDL < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) (288, 289). Dans l'étude TNT (*Treating to new targets*), après 5 ans, les patients avec des LDL de 1,8 mmol/L ou moins avait une diminution de 25 % du taux d'évènement cardiovasculaire entre le plus haut quintile des HDL et le plus bas quintile des HDL (289). Les HDL ont donc une valeur pronostic et il y a un bénéfice à avoir des HDL plus élevés. Ainsi, étant donné le risque indépendant de maladies cardiovasculaires avec des HDL bas, plusieurs guides de pratique

recommandent une augmentation des HDL particulièrement chez les patients à haut risque (200). Le transport inverse du cholestérol serait le premier mécanisme par lequel les HDL diminueraient le risque cardiovasculaire (274, 279). La relation possible entre les HDL denses, de petites tailles, et les maladies cardiovasculaires pourrait être expliquée par des altérations de l'activité des lipases, des protéines impliquées dans la maturation et de la transformation des lipoprotéines HDL (277). Les anomalies dans la régulation du métabolisme des TG par la LPL et la LH peuvent réduire les niveaux de HDL augmentant ainsi le risque cardiovasculaire (277).

Ce ne sont pas toutes les études où l'augmentation des HDL était associée à une diminution des événements cardiovasculaires, soulignant l'importance de la fonctionnalité de ces derniers. En effet, la mesure quantitative du niveau de HDL n'indique pas nécessairement si ces particules sont en mesure de bien remplir leur fonction. Notamment, des changements dans la composition protéique et l'activité anti-oxydante des HDL pourraient les rendre dysfonctionnels (200). Par ailleurs, la distribution des sous-fractions des HDL pourrait avoir une plus grande valeur prédictive de maladie cardiovasculaire que la concentration de HDL seule (294). Par exemple, plusieurs études épidémiologiques ont établi qu'une concentration élevée de HDL particulièrement de HDL₂ est un facteur protecteur indépendant de la maladie cardiovasculaire (240). Le risque de maladie cardiaque serait augmenté lorsque les HDL_{2b} sont diminués par rapport aux HDL_{3c} et HDL_{3b} (115). De faibles niveaux de HDL_{3b} pourraient contribuer, en partie, au plus faible risque cardiovasculaire chez les individus avec des HDL élevés (277). La mesure de la taille des HDL pourrait donc permettre de raffiner l'évaluation du risque cardiovasculaire (277) bien qu'une certaine contradiction sur la taille « optimale » persiste. Enfin, l'apoA-1 contenu sur certains sous-types de HDL pourrait être l'élément prédictif de l'effet anti-athérogène au-delà de la taille et serait un prédictif du risque cardiovasculaire (265). Les HDL demeurent donc une cible thérapeutique potentielle pour les maladies coronariennes (279).

5.5.3 Apo-B

L'apo-B élevée, et l'apoA-I diminué, sont associés à une augmentation des événements cardiaques. Ils pourraient être de meilleurs marqueurs du risque d'autant qu'ils préservent leur valeur prédictive même chez les patients sous hypolipémiants (265). L'apo-B élevée est plus fortement associée avec d'autres facteurs de risques cardiovasculaires que les LDL et serait donc un meilleur prédictif du risque cardiovasculaire (117, 200, 264, 283). L'apo-

B corrèlerait inversement avec les HDL, la taille des LDL et la sensibilité à l'insuline et positivement avec l'IMC, les TG et la tension artérielle (264). Des données de plusieurs études prospectives montrent que le niveau des non-HDL serait également un meilleur prédicteur que les LDL pour prédire le risque cardiovasculaire (283, 295). D'ailleurs, chez les patients avec diabète ou syndrome métabolique, l'apo-B demeure un meilleur indice du risque cardiovasculaire (200). Dans une méta-analyse regroupant 15 études indépendantes et incluant 233 455 sujets et 22 950 évènements cardiovasculaires, l'apo-B (risque relatif, RR = 1,43) ressort comme le plus puissant marqueur du risque cardiovasculaire suivi par le non-HDL (RR =1,34) (296).

5.5.4 TG

Lorsque les TG sont élevés, le métabolisme des lipoprotéines est altéré ce qui augmente le risque cardiovasculaire (282). Dans une méta-analyse de 17 études prospectives, pour chaque augmentation de 1 mmol/L des TG à jeun, le risque de maladie cardiovasculaire était augmenté de 32 % chez l'homme et de 76 % chez la femme (297). Plusieurs méta-analyses concluent que les TG constituent un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires (158), mais une autre méta-analyse conclue plutôt que les TG ne constituent pas un risque indépendant après ajustement pour les HDL, le non-HDL et d'autres facteurs de risque traditionnels (295). Les mécanismes suivants expliqueraient l'augmentation du risque cardiovasculaire en présence de TG élevé: diminution des HDL, présence de lipoprotéines athérogènes riche en TG, présence de petits LDL denses, augmentation de la viscosité sanguine, hypercoagulabilité et dysfonction endothéliale (282). Le traitement des TG élevés et des HDL bas est associé à une diminution des évènements cardiovasculaires et de la mortalité (282). La dyslipidémie athérogène avec sa triade d'HDL bas, de TG et de LDL élevés est reconnue pour augmenter le risque de développer une maladie cardiovasculaire. Toutefois, à mesure que les LDL sont diminués (par exemple par un traitement au moyen d'une statine), les niveaux de HDL et de TG deviennent de meilleurs prédicteurs du risque cardiovasculaire (298). Les LDL seuls ne permettent pas d'évaluer de façon adéquate le risque réel particulièrement lorsque les LDL sont petits et denses et lorsqu'une quantité importante de cholestérol est transportée par les VLDL et les résidus de lipoprotéines (298). Le rapport du cholestérol total/HDL et les non-HDL constituent un reflet du cholestérol contenu dans les particules d'apo-B et constituent donc de bonnes alternatives à la mesure des LDL seuls dans l'évaluation du risque (298). Les dernières

lignes directrices canadiennes sur le traitement de la dyslipidémie appuient d'ailleurs ces cibles de traitement alternatives (168).

5.6 Effet de l'activité physique sur le bilan lipidique

L'activité physique correspond à n'importe quel mouvement du corps produit par les muscles squelettiques et qui engendre une dépense énergétique (22). Dans cette section, activité physique, entraînement et exercice seront utilisés comme des synonymes. Il ne fait plus de doute que l'activité physique a de nombreux bénéfices sur la santé (299). Les recommandations actuelles pour la prise en charge de l'obésité sont de 150 minutes ou plus d'activité physique par semaine pour perdre du poids et selon l'AHA (*American Heart Association*), c'est au moins 60 minutes d'activité physique par jour qui sont nécessaires pour perdre ou maintenir le poids perdu (92). L'AHA recommande que tous les adultes accumulent au moins 30 minutes d'activité physique la plupart des jours de la semaine. Des bénéfices additionnels sont attendus pour les personnes dont le niveau d'activité physique dépasse le minimum recommandé (92). Moins de la moitié de la population américaine pratique le 150 minutes d'activité physique hebdomadaire recommandé (22). De plus, les patients avec obésité sont assis en moyenne 2,5 h de plus et marchent 3,5 miles/jour de moins que leur homologue de poids normal (300).

L'activité physique est la pierre angulaire du traitement de nombreuses maladies chroniques dont la dyslipidémie (22). L'effet de l'activité physique sur le bilan lipidique varie en fonction des différents constituants étudiés et du type d'activité physique. Il faut au minimum 12 semaines d'activité physique d'endurance pour que l'entraînement ait un effet sur le bilan lipidique (257). L'activité physique contribuerait à l'augmentation des HDL, mais le degré d'augmentation varie en fonction des études (22, 84, 210, 211, 217, 257, 284, 292, 301-306) et son augmentation durerait jusqu'à 72 h après l'entraînement (22, 305). Une relation dose-réponse entre le niveau d'activité physique et l'augmentation des HDL (307) pourrait être présente, mais les données sont souvent insuffisantes pour conclure à ce sujet (257). L'impact sur les autres constituants est plus controversé avec des études rapportant une diminution des LDL (211, 292, 303, 308, 309) et d'autres ne rapportant aucun effet (89, 284, 301, 310). Certaines études rapportent une diminution des TG (84, 89, 257, 284, 301, 311) et d'autres rapportent des niveaux inchangés (73, 210, 292, 303) ou la nécessité d'une perte de poids pour obtenir une réduction des TG (312). L'exercice en l'absence de perte de poids

aurait peu ou pas d'impact sur le bilan lipidique (305). Il n'est pas surprenant de constater que les niveaux de lipides initiaux, avant l'intervention d'activité physique, influence fortement la réponse à l'entraînement particulièrement s'ils sont élevés (257, 312). L'intensité de l'activité physique pourrait expliquer que certaines études rapportent des bénéfices sur le bilan lipidique et d'autres non, car une intensité plus élevée serait requise pour diminuer les LDL et les TG (307). De plus, les activités de type aérobie et les activités contre résistance peuvent toutes deux permettre l'amélioration du bilan lipidique (307), mais la littérature est moins abondante sur l'effet des activités contre résistance seul. Il est important de noter que plusieurs de ces études utilisent des questionnaires d'activité physique rapportée par les participants et sont donc sujet à de nombreux biais dont la capacité de se souvenir fidèlement de l'activité physique pratiquée dans le passé et également du biais de désirabilité sociale qui risque de surestimer le niveau réel de pratique d'activité physique (313).

5.6.1 Activité physique avec perte de poids

L'effet de l'activité physique sur le bilan lipidique peut être difficile à isoler puisque de nombreuses études d'activité physique s'intéressent ou visent une perte de poids concomitante. De plus, lorsqu'une perte de poids est présente, l'effet observé sur les lipides est souvent la conséquence d'une perte de poids aigu alors que l'effet d'une perte de poids maintenue à long terme peut être différent (128). Chez des patients en surpoids, la perte de poids permettrait une diminution du cholestérol total (314). Dans une population obèse sédentaire, une perte de poids de 5 % permettrait une diminution des TG de façon linéaire sans changement significatif des LDL et des HDL. Plusieurs voies reliées à la synthèse des lipides et au stress oxydatif sont régulées à la baisse avec la perte de poids (315). Une réduction du poids de 3 kg permettrait une diminution moyenne de 15 mg/dL (0,17 mmol/L) des TG (316) alors qu'une perte de poids de 5 à 8 kg permettrait une diminution approximative de 5 mg/dL (0,13 mmol/L) des LDL et une augmentation de 2 à 3 mg/dL (0,05 à 0,08 mmol/L) des HDL (317). La perte de poids est corrélée ($R^2= 0,443$) avec les TG (257). Chez des adultes obèses ou en surpoids avec un diabète de type 2, une perte de poids de 8 % à 1 an permettait une plus grande augmentation des HDL et plus grande diminution des TG comparativement à ceux n'ayant pas perdu de poids. De plus, une perte de poids de 5 % est associée à une diminution du nombre de nouvelles prescriptions de médicaments hypolipémiants (317). La perte de poids par des changements dans l'alimentation permet

une diminution du cholestérol total, des LDL, des VLDL et des TG. Pour chaque kilogramme de poids perdu, on observe une diminution de 0,05 mmol/L du cholestérol total, de 0,02 mmol/L des LDL et de 0,015 mmol/L des TG (318). Plus la valeur initiale des lipoprotéines est élevée et plus la perte de poids est susceptible d'induire une modulation positive des lipoprotéines. Quant au HDL, il a été observé que pour chaque kilogramme de poids perdu, une augmentation de 0,009 mmol/L de HDL était mesurée lorsque le poids était stabilisé. À l'inverse, pendant la période de perte de poids, le HDL était diminué de 0,007 mmol/L (318). L'activité de la LPL est habituellement augmentée avec la perte de poids particulièrement lorsque le poids est stabilisé. Cependant, durant une phase de restriction énergétique, les concentrations tissulaires de LPL diminuent de 50 à 80 %. Cette diminution entraîne une réduction de la synthèse des lipoprotéines riche en TG et une altération du catabolisme des VLDL. Par conséquent, le transfert de lipides vers les HDL est limité et la concentration des HDL décroît. Une fois le poids perdu et stabilisé à une valeur inférieure au poids de départ, l'activité de la LPL augmente (318). Dans une étude randomisée de perte de poids chez des obèses sévères (IMC: 40 à 60 kg/m²), l'intervention médicale intensive, incluant des conseils sur la pratique d'activité physique, a permis après 1 an une augmentation significative des HDL et une diminution des TG (217). L'activité physique avec une perte de poids légère améliorerait l'apo-B (319). Dans les études où l'activité physique amène une perte de poids de 4 kg ou plus (257, 317, 318), on observe généralement une amélioration d'une partie ou de l'entièreté des paramètres du bilan lipidique. Ainsi, l'absence de perte de poids de certain programme d'entraînement pourrait expliquer les résultats contradictoires quant à l'effet de l'activité physique sur les lipides parmi les 51 études retenus dans une méta-analyse (257).

5.6.2 Activité physique (sans perte de poids)

Selon les lignes directrices américaines sur les changements des habitudes de vie pour diminuer le risque cardiovasculaire chez les adultes, l'activité physique de type aérobie diminue en moyenne les LDL de 3 à 6 mg/dL (0,078 à 0,155 mmol/L) et les non-HDL de 6 mg/dL (0,155 mmol/L) (73). Selon ces lignes directrices, l'activité physique aérobie n'aurait pas d'effet consistant sur les TG. L'activité physique augmente les HDL et diminue les TG jusqu'à 72 h post-activité physique (22) et l'activité physique de type aérobie diminue l'activité de la lipase hormono-sensible (284). Une méta-analyse d'études randomisées d'activité physique a démontré que l'activité physique avait un effet significatif, mais modeste sur les HDL. La quantité minimale d'activité physique requise pour augmenter les

HDL est de 120 minutes par semaine ou une dépense énergétique de 900 kcal par semaine (302). Une méta-analyse avec des interventions d'activité physique de plus de 12 semaines incluant 4700 sujets a démontré une augmentation moyenne des HDL de 4,6 % et une diminution des TG de 3,7 % (257). L'augmentation des HDL est le changement le plus fréquemment observé. Plus rarement, on note une diminution du cholestérol total, des LDL et des TG. L'activité physique sans changement alimentaire amène une diminution moyenne de 3,7 %, 5 % et 1 % pour TG, LDL et cholestérol total respectivement (257). Les données de cette méta-analyse étaient insuffisantes pour établir une relation dose-réponse.

5.6.2.1 Adultes de 50 ans et plus

Une méta-analyse (n=1427) portant sur l'effet de l'entraînement aérobic sur les lipides et les lipoprotéines d'adultes de 50 ans ou plus a rapporté une amélioration significative du cholestérol total, des HDL, des LDL et du ratio cholestérol total sur HDL de 1,1 %, 5,6 %, 2,5 % et 7,1 % respectivement, mais pas d'effet significatif au niveau des TG (292). La durée moyenne des programmes d'entraînement de ces études était de 35 semaines. Après des analyses de sensibilité, seul les HDL et le ratio cholestérol total/HDL demeurait significatif (292).

5.6.2.2 Surpoids et obésité

Un IMC > 28 kg/m² est associé à une plus faible augmentation des HDL. Ainsi, les patients avec obésité ont plus de difficulté à augmenter leur HDL avec l'activité physique seul et une perte de poids permettra une plus grande augmentation (302). Dans une étude prospective randomisée avec groupe témoin, chez des sujets avec un IMC entre 25 et 35 kg/m² et une dyslipidémie définie par des LDL augmentés ou des HDL abaissés, l'effet d'un programme d'activité physique a été : une augmentation des HDL, une diminution des TG et aucun effet significatif sur les LDL ainsi que sur le cholestérol total et ce sans variation significative du poids (301). Chez des patients avec obésité, l'effet de l'entraînement musculaire (3x/semaine pendant 10 semaines) a engendré une diminution significative de la quantité totale de gras et une augmentation de la masse maigre sans aucun bénéfice sur le bilan lipidique et sur les facteurs de risque cardiovasculaire (306). L'entraînement aérobic (3x/semaine pendant 10 semaines) amenait, pour sa part, une augmentation des HDL comme unique changement au niveau du bilan lipidique (306).

5.6.2.3 Obésité sévère et chirurgie bariatrique

Dans une étude réalisée chez des femmes obèses sévères (n=31), une augmentation de la durée de l'activité physique, indépendamment de la perte de poids, était associée à une amélioration des paramètres du bilan lipidique notamment de l'apo-B alors qu'une augmentation de l'intensité avait peu d'impact (319). Soixante et un patients obèses sévères (IMC entre 40 et 60 kg/m² en attente de chirurgie) se sont entraînés de façon supervisée 30 minutes, une fois par semaine pendant 6 mois. Trente-quatre patients ont été retenus pour analyse car ils avaient complété > 70% des entraînements. Ceux s'étant entraînés ont présenté une amélioration significative du cholestérol total, LDL, HDL, TG et du score de Framingham (211). En attente d'une chirurgie bariatrique (donc des patients obèses sévères), les patients dans le groupe exercice ont amélioré significativement les niveaux de HDL et le cholestérol total et ceux avec exercice combiné à un groupe de support ont amélioré les HDL et les TG. Pour sa part, le groupe contrôle a eu une diminution des HDL et une augmentation des TG (210).

5.6.2.4 Diabète de type 2

Selon une méta-analyse portant sur l'effet de l'activité physique chez les patients avec diabète de type 2, l'activité physique aérobie permettrait une diminution de 0,14 mmol/L et de 0,23 mmol/L respectivement pour le cholestérol total et les TG et une augmentation de 0,09 mmol/L et 0,07 mmol/L pour les LDL et les HDL respectivement (84). L'activité physique aérobie combinée à des exercices de résistance permettrait une diminution de 0,14 mmol/L des TG et une augmentation de 0,49 mmol/L des HDL (84). Dans une méta-analyse portant sur l'effet de l'activité physique chez les patients avec diabète de type 2, l'activité de type aérobie combiné ou non avec des exercices contre résistance n'a pas montré de différence au niveau des HDL ni des LDL, mais une diminution de 0,3 mmol/L des TG (89). Chez des patients en surpoids ou obèses et diabétiques de type 2, un programme d'exercice supervisé a réduit la taille de l'apo-B des VLDL probablement par une diminution du taux de production d'apo-B. Par ailleurs, le programme d'exercice a diminué les TG, les acides gras non estérifiés et le contenu en TG, le cholestérol et l'apo-B des VLDL. L'exercice a aussi augmenté les HDL, mais n'a pas amené de changement significatif du cholestérol total ni des LDL (284). Chez les patients diabétiques, l'activité physique peut améliorer la sensibilité à l'insuline et donc améliorer la dyslipidémie associée au diabète de type 2 c'est à dire les TG élevé et les HDL abaissé (284).

5.6.2.5 *Syndrome métabolique*

Dans une méta-analyse d'étude randomisée ou non d'activité physique d'une durée d'au moins 4 semaines chez des adultes avec syndrome métabolique (9 études incluses pour un total de 245 participants), une augmentation significative des HDL de 0,06 mmol/L, une diminution significative des LDL de 0,38 mmol/L et du cholestérol total de 0,53 mmol/L a été observé, sans montrer de différence significative pour les TG (303). Il est important de noter que pour les LDL, l'hétérogénéité était élevée entre les études. Par ailleurs, certaines études ont exclu les patients qui prenaient de la médication hypolipémiante et d'autre non ce qui induit un biais important au niveau des paramètres du bilan lipidique. L'entraînement contre résistance n'amenait pas de changement significatif des HDL ni des TG lorsque pratiqué seul et n'amenait pas de bénéfice additionnel à l'entraînement en endurance lorsque combiné à celui-ci (303).

5.6.2.6 *Dyslipidémie*

L'augmentation de l'activité physique peut améliorer la quantité de petits LDL denses en augmentant la taille des LDL chez les sujets hyperlipémiques selon une étude interventionnelle d'une durée de 6 mois (n=30) (309). L'hyperlipidémie était définie par des LDL $\geq 3,64$ mmol/L et des TG $\geq 1,69$ mmol/L. Dans cette étude, les LDL totaux ont également diminué (0,39 mmol/L) de façon significative suite à l'intervention (309). De plus, les patients ne prenaient aucune médication. Par ailleurs, il y avait une corrélation positive entre la mesure du stress oxydatif et les changements d'IMC et de TG et négative avec la taille des LDL. Selon une méta-analyse d'études randomisées d'activité physique, les individus avec des niveaux de cholestérol total de 5,7 mmol/L ou plus aurait une augmentation plus marquée des HDL avec l'entraînement que ceux ayant un niveau de cholestérol total inférieur à 5,7 mmol/L (302).

5.6.3 *Activité physique et alimentation*

La combinaison de l'entraînement à un régime hypocalorique, réduit en matières grasses, améliore les HDL, le cholestérol total et les LDL chez des individus avec des niveaux initiaux de lipoprotéines près de la normale. Toutefois, les évidences chez les patients avec obésité, les patients hypertendus et les individus avec dyslipidémie sont moins claires (304). Chez des femmes obèses sévères, une intervention d'un an combinant activité physique et de meilleures habitudes alimentaires a montré une diminution de toutes les sous-classes de

LDL et d'apo-B (319). Des changements alimentaires notamment une restriction alimentaire sont plus efficaces que l'activité physique pour la perte de poids et leur combinaison permet une perte de poids supérieur à celle obtenue avec l'alimentation seule (320). De plus, la combinaison de l'alimentation et de l'activité physique comparativement à l'activité physique seule pour atteindre une perte de poids permet une diminution plus importante du cholestérol total, des LDL et des TG et une plus grande augmentation des HDL (320). Dans une étude randomisée chez des patients obèses sévères ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), l'activité physique combinée à des changements alimentaires permettait une plus grande perte de poids que des changements alimentaires seul. L'activité physique permettait également une plus grande diminution du tour de taille, du contenu hépatique en lipides et une diminution significative des TG (215). Les patients avec obésité de classe III avaient perdu significativement plus de poids que les patients avec obésité de classe II. L'activité physique a probablement permis le maintien de la perte de poids tel que rapporté précédemment dans la littérature (215). Chez des femmes obèses pré-ménopausées autant dans un groupe diète qu'un groupe exercice aérobie ou exercice en résistance, le cholestérol total et l'apo-B était réduit. Le LDL était réduit dans le groupe diète et dans le groupe résistance et il y avait une diminution minime, mais statistiquement significative du HDL dans le groupe résistance (305). Dans cette étude, l'effet serait dû à la perte de poids associée à chaque traitement et il n'y avait pas d'avantages supplémentaires pour les groupes exercices. L'entraînement tend à atténuer l'effet d'une diète réduite en gras sur les HDL, puisqu'une diète réduite en gras a tendance à diminuer les HDL (257).

Plusieurs études ne mentionnent pas le délai entre la dernière session d'activité physique et les prises de sang à jeun pour le bilan lipidique. L'effet aigu et chronique de l'activité physique ne sont pas les mêmes et les études documentant cet intervalle ont privilégié l'absence d'activité physique 72 h avant le prélèvement sanguin (305). Cette différence majeure entre les études pourrait expliquer l'hétérogénéité des résultats de différentes méta-analyses. Par exemple, l'effet aigu de l'activité physique amène une augmentation des TG (257). De plus, la présence de changement alimentaire combiné à l'activité physique, ce qui amène souvent une perte de poids, est également une variable confondante de l'effet de l'activité physique sur le bilan lipidique. Le tableau suivant présente les facteurs potentiels pouvant contribuer à la variabilité importante de l'effet de l'entraînement sur les lipides. Il est à noter que cette information n'est pas toujours rapportée dans les études.

Tableau 6 : Facteurs contributifs à la variabilité des effets de l'entraînement sur les lipides

<p>Facteurs biologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Différences génétiques • Race • Âge • Sexe • Statut hormonal • Les fluctuations journalières et saisonnières des lipides
<p>Caractéristiques reliées aux habitudes de vie et aux comportements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statut socioéconomique • Habitudes alimentaires • Consommation d'alcool • Tabagisme • Médication • Prise de contraceptifs oraux ou d'hormonothérapie de remplacement • Activité physique en dehors du programme d'entraînement
<p>Caractéristiques physiologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niveaux initiaux de lipides • Poids corporel, tissu adipeux et distribution du tissu adipeux • Capacité aérobie maximale et sous-maximale
<p>Méthodologie de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taille de l'échantillon suffisante par rapport à l'hétérogénéité et l'effet attendu de l'étude • Randomisation et groupe témoin • Description de la prescription d'activité physique incluant : intensité, durée, volume d'exercice hebdomadaire et durée du programme d'exercice • Encadrement du programme d'exercice (supervisé ou non et nature de la supervision) • Observance à l'entraînement

Source : Traduit et adapté de Leon AS et al. 2001 (257)

Pour conclure, bien qu'il subsiste plusieurs incongruités sur l'importance de l'effet de l'activité physique sur le bilan lipidique, les évidences supportent l'hypothèse d'un effet bénéfique au niveau du bilan lipidique (257). Dans le futur, il restera, entre autres, à mieux clarifier le type d'entraînement et le type de patient le plus susceptible de bénéficier de l'activité physique pour améliorer son bilan lipidique.

Chapitre 6. Résolution des comorbidités

La chirurgie bariatrique est associée à une perte de poids significative et à la résolution partielle ou complète de plusieurs comorbidités reliées à l'obésité. La perte de poids est responsable, au moins en partie, de la résolution de ces comorbidités, mais d'autres mécanismes peuvent entrer en ligne de compte et seront brièvement abordés dans ce chapitre. Les chirurgies mixtes sont les plus efficaces et sont associées à une perte de poids plus importante et conséquemment à une résolution plus importante des comorbidités à court, moyen et long terme (214). L'importance de la résolution est variable selon le type de chirurgie, mais le gradient d'efficacité généralement accepté dans la littérature est le suivant : DBP > dérivation gastrique Roux-en-Y > GP > bande gastrique ajustable (321). Dans un contexte d'obésité sévère, des pertes de poids supérieures de 5 à 10 % du poids initial, sont nécessaires pour améliorer les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire sur une période de 10 ans (322). Comme mentionné au chapitre 4, la chirurgie bariatrique est le traitement le plus efficace à long terme pour engendrer une perte de poids considérable et pour résoudre les comorbidités et les facteurs de risques de la maladie cardiovasculaire chez les obèses sévères.

6.1 Apnée obstructive du sommeil

La chirurgie bariatrique demeure l'option de traitement la plus efficace de l'apnée obstructive du sommeil chez l'obèse sévère. Les études sur la résolution de l'apnée obstructive du sommeil sont parfois contradictoires principalement en raison de la non-standardisation des critères utilisés pour le diagnostic et la résolution de l'apnée obstructive du sommeil. Certaines études se basent uniquement sur la symptomatologie comme la somnolence diurne. Toutefois, étant donné la subjectivité de cette évaluation, elle ne peut pas être utilisée seule pour le diagnostic et l'évaluation de la sévérité de l'apnée obstructive du sommeil (50, 51). Des mesures objectives polysomnographiques sont nécessaires.

6.1.1 Pourcentage de résolution

Dans une revue systématique de la littérature incluant 69 études pour un total de 13 900 patients, 75 % des patients ayant eu une chirurgie bariatrique ont obtenu une amélioration

de leur apnée obstructive du sommeil (323). Dans une méta-analyse incluant 136 études et regroupant 1195 patients avec apnée obstructive du sommeil, le taux de résolution complète était de 85,7 % indépendamment de la chirurgie effectuée (324). Dans une autre méta-analyse regroupant 12 études pour un total de 342 patients, il y avait seulement 38 % de résolution complète de l'apnée obstructive du sommeil suivant une chirurgie bariatrique (325). L'hétérogénéité est élevée entre les études. Les patients chez qui l'apnée obstructive du sommeil a été complètement résolue après la chirurgie avait un poids plus faible et étaient plus jeunes (325).

6.1.1.1 Chirurgie mixte

Selon le type de chirurgie, l'importance de l'amélioration et de la résolution diffère. La DBP-CD est la chirurgie la plus efficace pour la résolution de l'apnée obstructive du sommeil et engendre une résolution partielle chez 83 % à 91,9 % des patients (323, 324). Selon une récente revue de la littérature, le taux de résolution de l'apnée obstructive du sommeil à 1 an et à 2-5 ans était de 100 % et de 74 à 92 % respectivement pour la DBP-CD (214). Quant à la dérivation gastrique de type Roux-en-Y, elle engendre 73 % et 30 % de résolution partielle et complète respectivement de l'apnée obstructive du sommeil (323).

6.1.1.2 GP

La GP engendre une résolution partielle et complète de l'apnée obstructive du sommeil, de 72 % et 51 % respectivement (323). Plus spécifiquement selon la durée du suivi, la résolution complète à 1 an et à 2-5 ans est de 52 à 100 % et de 39 à 91 % respectivement pour la GP (214).

6.1.2 Réduction de l'IAH

Dans une récente méta-analyse évaluant l'effet de la chirurgie bariatrique sur l'amélioration de l'apnée obstructive du sommeil, la chirurgie bariatrique était associée avec une diminution de l'IAH de 29 évènements/heure (35). Une sous-analyse incluant uniquement les études de haute qualité donnaient des résultats significatifs similaires (35). Suivant la chirurgie bariatrique, une méta-analyse regroupant 12 études pour un total de 342 patients a rapporté une diminution respective pour l'IMC et l'IAH de 17,9 kg/m² et de 38,2 évènements/heure. Cette réduction de l'IAH a mené à un IAH final de 15,8 évènements/heure correspondant à une sévérité modérée d'apnée obstructive du sommeil

(325). Dans cette méta-analyse, l'IAH initial n'influçait pas la résolution de l'apnée obstructive du sommeil. Dans une autre perspective, une perte de poids moyenne non-chirurgicale de 3,3 kg/m² permettrait une diminution de l'IAH de 13,7 évènements/heure, mais peu d'étude ont été inclus en raison du manque de données rapportées dans les articles (326).

6.1.3 Mécanismes de la résolution

Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer la résolution partielle ou complète de l'apnée obstructive du sommeil suivant la chirurgie bariatrique. Ces mécanismes sont soit mécaniques et dépendants du poids perdu ou métaboliques et indépendants du poids perdu. Les mécanismes mécaniques concernent principalement la diminution de l'adiposité ce qui permet de diminuer la pression sur le cou et les voies aériennes supérieures (326). Les mécanismes métaboliques incluent : 1) des altérations de l'écoulement de la bile, 2) une diminution de la taille de l'estomac, 3) le réarrangement anatomique de l'intestin et du passage des nutriments, 4) une manipulation vagale et, 5) la modulation des hormones entériques (326). D'autres études seront nécessaires pour établir avec certitude les mécanismes en jeu dans la résolution de l'apnée obstructive du sommeil suivant la chirurgie bariatrique.

Bref, la littérature traitant des pourcentages de résolution de l'apnée obstructive du sommeil est très variable entre les chirurgies et entre les études. Cette hétérogénéité est possiblement expliquée par la non standardisation de l'évaluation de l'apnée obstructive du sommeil et des critères de résolutions. Or, il demeure qu'une proportion considérable de patients opérés obtiendra des bénéfices au niveau de l'apnée obstructive sommeil.

6.2 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est la comorbidité la moins bien résolue suivant une chirurgie bariatrique (214). La résolution survient plutôt à moyen ou à long terme et/ou en présence d'une perte de poids significative (214).

6.2.1 Pourcentage de résolution

Dans une méta-analyse de 2004, l'hypertension artérielle était résolue chez 61,7 % des patients et amélioré ou résolu chez 78,5 % des patients (324).

6.2.1.1 Chirurgie mixte

Spécifiquement selon le type de chirurgies, suivant la DBP-CD, la prévalence de l'hypertension artérielle était passée de 86 % avant la chirurgie à 50 % et 44 % respectivement à 1 et 3 ans post-DBP-CD (327). Dans une récente revue de la littérature, le pourcentage de résolution de l'hypertension artérielle à 1 an était de 24 à 53 % pour la DBP-CD (214). Quant à la dérivation gastrique de type Roux-en-Y, à 1 an post-opératoire, la résolution complète et partielle était de 46 % et de 19 % respectivement. Une plus courte durée d'hypertension artérielle serait associée à un plus haut taux de résolution (214, 222). À 2 ans après la chirurgie, pour la dérivation gastrique Roux-en-Y et la DBP-CD, 80 et 85 % des patients hypertendus diminuaient ou cessaient leur médication respectivement (328). Dans l'étude SOS, la chirurgie bariatrique engendrait une diminution significative de la tension artérielle systolique à 2 ans après la chirurgie (220). Respectivement à 2 et 10 ans post-opératoire, la résolution de l'hypertension artérielle était de 34 et 19 % (220). Finalement, dans une récente revue de la littérature, le taux de résolution de l'hypertension artérielle à 2-5 ans était de 57 à 85 % pour la DBP-CD (214).

6.2.1.2 GP

Dans une récente revue de la littérature, le pourcentage de résolution de l'hypertension artérielle à 1 an et à 2-5 ans suivant une GP était de 15 à 82 % et 25 à 75 % respectivement (214).

Tout comme pour l'apnée obstructive du sommeil, les critères définissant la résolution de l'hypertension artérielle ne sont pas standardisés entre les études. Il demeure, qu'une proportion considérable de patients bénéficie de la résolution de l'hypertension artérielle suivant une chirurgie bariatrique.

6.2.2 Mécanismes de la résolution

La résolution de l'hypertension artérielle surviendrait plutôt à moyen et à long terme. Il est suggéré que les mécanismes impliqués soient dépendants de la perte de poids, mais de façon non linéaire. Bien que non validées dans un contexte postopératoire de chirurgie

bariatrique, le renversement des mécanismes entraînant l'hypertension artérielle chez les patients avec obésité est plausible. Ainsi, les hypothèses suivantes sont proposées : les changements hémodynamiques secondaires à la perte de poids, la modification du profil inflammatoire et du stress oxydatif, les changements de concentration d'adipokines impliquées dans l'homéostasie de la tension artérielle, l'activité du SN sympathique et l'activité du système rénine angiotensine-aldostérone (329).

6.3 Diabète de type 2

La littérature est abondante quant à l'efficacité de la chirurgie bariatrique à induire la résolution du diabète de type 2 (214). Le diabète de type 2 est probablement la comorbidité la plus étudiée en lien avec la chirurgie bariatrique et l'article de Pories (330) a certainement inspiré de nombreuses recherches sur le sujet dans les deux dernières décennies. Les essais cliniques randomisés évaluant la chirurgie bariatrique ont montré que la chirurgie bariatrique permettait une perte de poids supérieure et un meilleur contrôle de la glycémie que le traitement médical (331).

6.3.1 Pourcentage de résolution

6.3.1.1 Chirurgie mixte

Dans une récente revue de la littérature, le taux de résolution du diabète de type 2 était à 1 an et à 2-5 ans de 59 à 95 % et 90 à 100 % respectivement pour la DBP-CD (214). Dans l'étude prospective SOS, les patients ayant subi une chirurgie (bande gastrique, gastroplastie, dérivation gastrique de type Roux-en-Y) perdaient davantage de poids (à 2 ans 23,4 % vs 0,1 % dans le groupe témoins) (220), en plus d'avoir une incidence plus faible de diabète de type 2 et une mortalité plus faible comparativement aux patients obèses incluent dans le groupe témoin (216). Toujours dans cette même cohorte, la résolution du diabète de type 2 à 2 et à 10 ans était de 72 et 36 % respectivement (220).

Dans la méta-analyse de Buchwald en 2004, indépendamment du type de chirurgie bariatrique, la résolution complète du diabète de type 2 était de 76,8 % et la résolution complète ou partielle de 86 % (324). Les chirurgies mixtes étaient considérées les plus efficaces avec une résolution entre 97 et 100 % pour la DBP-CD et entre 77 et 90 % pour la dérivation gastrique de type Roux-en-Y (324). En 2009, Buchwald a actualisé sa méta-analyse incluant 621 études et a montré une résolution complète de 78 % du diabète de

type 2 (résolution clinique et des valeurs de laboratoire) et une résolution complète ou partielle de 87 % (332). La perte de poids et la résolution du diabète était plus grande pour la DBP-CD (95 %), suivi par la dérivation gastrique de type Roux-en-Y (80 %) (332). La résolution complète ou partielle du diabète était maintenue jusqu'à au moins 2 ans après la chirurgie (332). De plus, les patients avec diabète de type 2 ont moins de complications et vivent plus vieux après la résolution de leur diabète via la chirurgie bariatrique (332).

6.3.1.2 GP

Dans une récente revue de la littérature, le taux de résolution du diabète de type 2 était à 1 an et à 2-5 ans de 37 à 81 % et 14 à 86 % respectivement pour la GP (214). Une plus courte durée du diabète avant la chirurgie est associée à un plus haut taux de résolution et une durée de > 10 ans avec une plus faible résolution (214, 333). À plus long terme (> 10 ans), il y a peu de données. Toutefois, il est documenté que la reprise du poids peut engendrer une réapparition du diabète de type 2 (214, 333).

6.3.2 Mécanismes de résolution

La perte de poids n'est pas la seule explication à la résolution du diabète de type 2. En effet, le contrôle glycémique s'améliore dans les premiers jours suivants la chirurgie, avant même que la perte de poids soit amorcée (332). La restauration de la 1^{ère} phase de sécrétion d'insuline et la normalisation de la sensibilité à l'insuline suivant une chirurgie bariatrique semblent reliés à l'effet de la chirurgie sur des facteurs intestinaux comme le GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide), le GLP-1, d'autres incrétines et certains facteurs inconnus à ce jour (334-337). À savoir si l'augmentation des incrétines est dû à une stimulation directe rapide des cellules L de l'intestin distal, appelé le mécanisme « hindgut » ou à la dérivation du duodénum (« foregut ») reste à clarifier (337). Laferrere et al. rapportent que pour une perte de poids équivalente, les patients ayant eu une dérivation gastrique de type Roux-en-Y comparativement aux témoins obèses sévères sur un régime hypocalorique ont obtenu un meilleur contrôle de leur diabète (337) renforçant ici encore le rôle possible des incrétines. Outre la sécrétion d'incrétines, la restriction calorique sévère, la physiologie digestive altérée excluant les aliments ingérés du duodénum et du jéjunum proximal (« foregut ») et la diminution de la sécrétion de ghréline seraient également impliqués dans la résolution du diabète de type 2 à court terme (333).

6.4 Dyslipidémie

Le terme dyslipidémie désigne, le plus souvent, une anomalie du bilan lipidique, quelle qu'elle soit, amenant une hétérogénéité entre les études rapportant les pourcentages de résolution de la dyslipidémie. Par exemple, la dyslipidémie peut référer à une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie, des HDL abaissés ou une combinaison de ces altérations. Malgré qu'elle soit rapportée dans plusieurs études, il demeure que la non standardisation des critères de résolution est problématique pour la comparaison des résultats. Dans une étude randomisée chez des patients ayant survécu à un infarctus du myocarde, 5 ans après une dérivation biliopancréatique, les patients avaient des niveaux de cholestérol total et de LDL, respectivement 23,3 % et 37,7 % inférieurs au groupe témoin (sans chirurgie bariatrique) (316). Les HDL étaient 4,3 % supérieurs au groupe témoin. Cette étude était l'une des premières à s'intéresser à l'effet de la chirurgie bariatrique sur le bilan lipidique et les techniques chirurgicales ont beaucoup évoluées depuis.

6.4.1 Pourcentage de résolution

Dans l'étude SOS, à 2 et 10 ans après la chirurgie bariatrique, des effets bénéfiques sur les TG et les HDL ont été observés (220). Chez les patients sans dyslipidémie avant la chirurgie, l'incidence à 2 et 10 ans de l'hypertriglycéridémie et à 2 ans de HDL bas était inférieure par rapport au groupe témoin (220). À 2 ans après la chirurgie, le taux de résolution de l'hypertriglycéridémie et des HDL bas était de 62 % et 76 % respectivement (220). Toujours dans cette même étude, pour obtenir une amélioration significative des HDL et des TG à 10 ans, il fallait retrouver une perte de poids minimale de 15 kg et 44 kg respectivement (322). Dans la méta-analyse de Buchwald de 2004, la dyslipidémie défini par la normalisation du bilan lipidique ou une diminution de la médication était résolue chez plus de 70 % des patients (324). Indépendamment de la chirurgie bariatrique, la diminution moyenne du cholestérol était de 0,86 mmol/L, celle du LDL de 0,76 mmol/L et de 0,90 mmol/L pour les TG (324). Selon une récente méta-analyse (242), toutes chirurgies bariatriques confondues, il a été observé à 1 an, une amélioration significative de tous les paramètres lipidiques, soit une diminution moyenne du cholestérol total (0,74 mmol/L), du LDL (0,57 mmol/L) et des TG (0,70 mmol/L) et une augmentation des HDL (0,18 mmol/L). Toutefois, les changements observés varient grandement d'une procédure à l'autre. En résumé, la chirurgie bariatrique permettrait une diminution des TG et une augmentation des HDL avec une diminution

modeste du cholestérol total et peu d'effet sur les LDL (32, 214). La chirurgie bariatrique est donc une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge de la dyslipidémie chez le patient avec obésité sévère (214). Au moins 70 % des patients verront leur bilan lipidique s'améliorer et la DBP-CD serait la procédure la plus efficace (214).

6.4.1.1 *Chirurgie mixte*

À ce jour, aucune étude n'a publié de résultats de profil lipidique à court terme suivant une DBP-CD. À 1 an après une DBP-CD, il est observé une diminution significative du cholestérol total (1,32 mmol/L), des LDL (0,94 mmol/L), des TG (0,60 mmol/L) et de l'apo-B (0,26 g/L), mais également des HDL (0,13 mmol/L). Par ailleurs, l'usage de médication hypolipémiante est aussi significativement réduite passant de 39 % à 3 %, pour une résolution correspondante de la dyslipidémie de 45 % (188). À 2 ans après une DBP, la diminution de tous les paramètres du bilan lipidique semble perdurer dans le temps à l'exception des HDL qui augmentent. L'augmentation est plus importante après une dérivation gastrique de type Roux-en-Y qu'après une DBP (328). Dans une récente revue de la littérature, le taux de résolution de la dyslipidémie variait respectivement de 33 à 65 % et 70 à 100 % respectivement à 1 an et à 2-5 ans après la DBP-CD (214).

6.4.1.2 *GP*

À 6 mois suivant une GP, il est observé une diminution des TG, du cholestérol total et des LDL et une augmentation des HDL (336). Il s'agit de la seule chirurgie qui engendre une augmentation rapide et soutenue des HDL et cela dès les 6 premiers mois post-opératoires. La diminution des TG était parallèle à la perte de poids. Dans une récente revue de la littérature, le taux de résolution de la dyslipidémie était à 1 an et à 2-5 ans de 16 à 83 % et de 5 à 48 % respectivement après la GP (214).

6.4.2 Mécanismes de résolution

Le gradient d'efficacité quant à l'amélioration du bilan lipidique est le suivant : DBP > dérivation gastrique de type Roux-en-Y > GP > bande gastrique ajustable pour le LDL et le cholestérol total, mais ne s'appliquerait pas à l'augmentation des HDL qui suit plutôt le gradient suivant : dérivation gastrique de type Roux-en-Y = GP > DBP > bande gastrique ajustable (321). La DBP permettrait une importante diminution du cholestérol total qui va au-delà de ce qui serait attendu par la malabsorption intestinale seule. La circulation entéro-

hépatique des sels biliaires est partiellement interrompu après la DBP ce qui causerait une perte de sels biliaires amenant ainsi une augmentation de la synthèse des acides biliaires hépatiques au profil du pool de cholestérol total (327). La chirurgie bariatrique réduisant le tissu adipeux abdominal réduit également le flux d'acide gras libre au foie ce qui amène une diminution de la sécrétion hépatique de lipoprotéines riche en TG (336). À ce jour, l'impact de la chirurgie bariatrique sur la cinétique des lipoprotéines est inconnu.

6.5 Risque cardiovasculaire

Peu d'études ont regardées l'évaluation du risque cardiovasculaire à partir du score de risque de Framingham suivant une chirurgie bariatrique. À 1 an post-Roux-en-Y, le risque absolu de Framingham était passé de 5,4 % à 2,7 % (338). Dans une autre étude sur la dérivation gastrique de type Roux-en-Y, le risque de Framingham avant la chirurgie était de 6,7 % et il passait respectivement à 5,2 % et 5,4 % à 6 et 12 mois suivant la chirurgie (339). Il est à noter que dans cette cohorte la moitié des participants avait un IMC de 50 kg/m² ou plus ce qui pourrait expliquer le risque de Framingham un peu plus élevé avant la chirurgie (339). Il est estimé que le risque d'évènements cardiovasculaire à 10 ans calculé par le score de Framingham est passé de 12 % chez l'homme et 6 % chez la femme avant la chirurgie à 5 % et 3 % respectivement après une dérivation gastrique de type Roux-en-Y (209). Une analyse de sous-groupe montre que les diminutions du risque de Framingham sont pour l'homme et la femme de 6 % et 4 % respectivement chez ceux sans maladie coronarienne (188, 214). Avant la DBP-CD, aucune femme et 18 % des hommes ne présentaient un faible risque cardiovasculaire à 10 ans alors que ce nombre est passé à 52 % chez la femme et 55 % chez l'homme après la chirurgie (188). Avant la DBP-CD, 2 % des hommes et aucune femme n'avait un contrôle optimal des facteurs de risques cardiovasculaires, ces proportions passant à 37 % et 27 % respectivement après la chirurgie (188). Dans l'étude SOS, la chirurgie bariatrique était associée avec un plus faible nombre de décès cardiovasculaires comparativement au groupe témoin et a une plus faible incidence d'évènements cardiovasculaires (340). Dans une étude rétrospective de cohorte chez des patients obèses sévères, 40 à 79 ans, avec antécédent d'évènements cardiovasculaires, les patients ayant subi une chirurgie bariatrique avait une mortalité de toute cause plus faible que des témoins obèses sévères n'ayant pas été opérés 5 ans après la chirurgie et ce même après ajustement pour l'âge et les comorbidités (341). Une méta-

analyse conclue à une diminution globale de 45 % de la mortalité avec la chirurgie bariatrique comparativement à des témoins (342). Bref, la chirurgie bariatrique réduirait le risque cardiovasculaire tel qu'estimé par le score de Framingham, mais peu d'études sur la mortalité sont disponibles pour appuyer une diminution réelle de la mortalité.

Chapitre 7. Objectifs et hypothèses de recherche

7.1 Objectif de recherche

L'objectif principal de ce mémoire est de mesurer et de comparer, par rapport à un groupe témoin, les effets sur le bilan lipidique d'un programme d'entraînement structuré entre les mois 3 et 6 d'une chirurgie bariatrique soit de type mixte, une DBP-CD soit de type restrictive, une GP. L'objectif secondaire était d'évaluer le risque de maladie cardiovasculaire chez cette même population.

7.2 Hypothèses de recherche

- 1) À 6 et à 12 mois, indépendamment du type de chirurgie, les sujets ayant participé au programme d'entraînement obtiendront des valeurs de HDL supérieures aux sujets du groupe témoin.
- 2) À 6 et 12 mois, indépendamment du type de chirurgie, les sujets ayant participé au programme d'entraînement obtiendront des valeurs de cholestérol total, de triglycérides et de LDL inférieures aux sujets du groupe témoin.
- 3) À 6 et 12 mois, indépendamment du type de chirurgie, les sujets ayant participé au programme d'entraînement auront une diminution plus importante de leur risque cardiovasculaire comparativement aux sujets du groupe témoin.

Chapitre 8. Article « Impact of physical training on blood lipids following bariatric surgery »

Auteurs : Isabelle Tardif, Audrey Auclair, Marie-Ève Piché, Laurent Biertho, Simon Marceau, Frédéric-Simon Hould, Simon Biron, Stéfane Lebel, François Julien Martin, Odette Lescelleur, Léonie Bouvet, Julie Martin, and Paul Poirier.

Contribution des auteurs

Projet de recherche

- Conception : Audrey Auclair et Paul Poirier.
- Organisation, exécution du projet : Audrey Auclair.
- Analyse des données du bilan lipidique : Isabelle Tardif.

Article

- Revue de la littérature : Isabelle Tardif.
- Analyse statistique : Isabelle Tardif.
- Conception des tableaux, graphiques et figures : Isabelle Tardif.
- Écriture de la première version : Isabelle Tardif.
- Écriture de la version soumise : Isabelle Tardif, Audrey Auclair, Marie-Eve Piché, Laurent Biertho, Simon Marceau, Frédéric-Simon Hould, Simon Biron, Stéfane Lebel, François Julien Martin, Odette Lescelleur, Léonie Bouvet, Julie Martin, and Paul Poirier.
- Correction de l'épreuve finale : Isabelle Tardif, Audrey Auclair et Paul Poirier.

8.1 Résumé

Objectif: Il y a peu de données sur l'effet de l'activité physique sur le bilan lipidique chez les patients avec obésité sévère. Le but de cette étude était d'évaluer le rôle de l'activité physique sur différentes fractions du bilan lipidique suivant une chirurgie bariatrique, restrictive ou de malabsorption. Méthodologie: Il s'agit d'une étude prospective incluant 113 hommes et femmes, entre 18 et 65 ans en attente d'une chirurgie bariatrique (indice de masse corporelle, IMC ≥ 40 ou ≥ 35 kg/m² avec au moins une comorbidité liée à l'obésité). Des prélèvements sanguins à jeun, des mesures anthropométriques et l'histoire médicale ont été évalués à chaque visite de suivi (avant la chirurgie et à 6 et 12 mois suivant la chirurgie). Un groupe de patients (n=35) a participé à un programme d'activité physique structurée de 12 semaines entre le troisième et le sixième mois suivant la chirurgie. Le groupe témoin a eu les soins usuels lesquels inclus des conseils en lien avec la pratique d'activité physique. Les patients des deux groupes étaient appariés pour l'âge, le sexe et l'IMC. Résultats: Les chirurgies bariatriques pratiquées étaient la gastrectomie partielle (n=24) et la dérivation biliopancréatique avec commutation duodénale (n=89). La plupart des changements anthropométriques et des différentes fractions du bilan lipidique à 6 et à 12 mois suivant la chirurgie étaient semblables entre les deux groupes. Toutefois, les patients dans le groupe activité physique avaient des niveaux de cholestérol-HDL significativement ($p=0,014$) plus élevés (6 mois: $1,20 \pm 0,31$ vs. $1,06 \pm 0,27$ mmol/L; 12 mois: $1,41 \pm 0,36$ vs. $1,22 \pm 0,31$ mmol/L groupe activité physique vs. groupe témoin respectivement). Conclusion: Nos résultats démontrent un effet bénéfique d'un programme d'activité physique structurée de 12 semaines suivant une chirurgie bariatrique sur les niveaux de cholestérol-HDL.

8.2 Abstract

Purpose: The effect of physical training on blood lipids in severely obese patients is scarce. The purpose of the study was to assess the role of physical training on the different blood lipid parameters following bariatric surgery; either restrictive or malabsorptive. Methods and materials: This is a prospective study including 113 men and women, aged between 18 and 65 years old and waiting for a bariatric surgery (body mass index, BMI ≥ 40 or ≥ 35 kg/m² with at least one comorbidity). Fasting blood sample, anthropometric measurement and assessment of medical history were performed before as well as 6 and 12 months after bariatric surgery. Also, a group of patients (n=35) underwent a 12-week supervised exercise program between the third and the sixth month following bariatric surgery. The control group had the standard care which include advice regarding physical activity. Patients in the exercise training and control group were paired for age, sex and BMI. Results: The bariatric surgery procedures performed were sleeve gastrectomy (SG) (n = 24) and biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS) (n = 89). Most changes of anthropometric and lipid variables, at 6 and 12 months following bariatric surgery were similar between groups. However, patients in the exercise training group had significant (p=0.014) higher levels of HDL (6 months: 1.20 ± 0.31 vs. 1.06 ± 0.27 mmol/L; 12 months: 1.41 ± 0.36 vs. 1.22 ± 0.31 mmol/L exercise training group vs. control group respectively). Conclusion: Our results showed a beneficial effect of a 12-week supervised exercise program following bariatric surgery on HDL levels.

8.3 Impact of physical training on blood lipids following bariatric surgery

Article in preparation (not submitted)

Isabelle Tardif^{1,2,3}, Audrey Auclair PhD^{1,3}, Marie-Eve Piché MD, PhD^{1,2}, Laurent Biertho MD^{1,2}, Simon Marceau MD^{1,2}, Frédéric-Simon Hould MD^{1,2}, Simon Biron MD, PhD^{1,2}, Stéfane Lebel MD^{1,2}, François Julien MD^{1,2}, Odette Lescelleur MD^{1,2}, Léonie Bouvet MD^{1,2}, Julie Martin PhD^{1,3}, and Paul Poirier MD, PhD^{1,3}.

¹ Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec, Canada.

² Faculty of Medicine, Laval University, Québec, Canada. ³ Faculty of Pharmacy, Laval University, Québec, Canada.

Running title: Physical training and blood lipids

Words count: 2423

Corresponding author:

Paul Poirier MD, PhD, FRCPC, FACC, FAHA, FCCS

Professor/Laval University Faculty of Pharmacy

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

2725 Chemin Sainte-Foy

Québec City, QC, Canada, G1V 4G5

Phone: 418-656-4767. Fax: 418-656-4581. E-mail: paul.poirier@criucpq.ulaval.ca

Funding: This work was funded by the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec foundation support granted to Dr Paul Poirier.

Conflict of interest: Simon Marceau have financial relationship from Medtronic and Johnson&Johnson. The other authors declare that they have no conflict of interest.

Introduction

Obesity is a serious condition that leads to many health issues (1, 2). Worldwide, in 2014, 2,3% of men and 5,0% of women had a BMI ≥ 35 kg/m² (3). Given the morbidity and mortality associated with severe obesity (4-6), when lifestyle changes have failed to achieve weight loss, bariatric surgery remains the only effective treatment for significant and sustain weight loss and for the resolution of obesity-related comorbidities (7, 8).

Dyslipidemia is a general term that refers to any abnormality in blood lipids. The obese state leads to a specific dyslipidemia characterized by high triglycerides (TG), small and dense low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol as well as increased apolipoprotein B (apo-B) levels (9-12). Dyslipidemia can be improved with physical activity (13-26). The effect on the other blood lipid parameters is more heterogeneous. Some studies found a decrease of LDL (15, 17, 22, 27, 28) and TG levels (13, 19, 23, 24, 29, 30) with physical activity. On the other hand, other studies showed no effect on LDL (13, 23, 30, 31) and TG levels (15, 17, 21, 32). High intensity aerobic training might be necessary to achieved LDL and TG reduction (33). Furthermore, physical activity-induced weight loss might be mandatory to achieve a decrease in TG levels (34). Blood lipids significantly improve after bariatric surgery (35). Changes are characterized by a reduction in LDL and TG as well as an increase in HDL levels (36). However, this increase takes longer with the biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS) surgery maybe because of the achievement of weight stability when lipids are measured. One year after bariatric surgery, dyslipidemia resolution varies between 16 to 83% and 33 to 65% for sleeve gastrectomy (SG) and BPD-DS respectively (36).

Studies on physical activity and blood lipids in severely obese population are scarce. One study showed a decreased in total cholesterol, LDL and TG levels and an increased in HDL

levels following a supervised training program of 30 minutes per week for 6 months (22) while another study showed similar results in patients waiting for bariatric surgery using a biweekly supervised program of 25 minutes for 4 months (21). Only one study evaluated the effect of physical training following sleeve gastrectomy on blood lipids (37). At 12 months following bariatric surgery, “active patient” had lower levels of total cholesterol and LDL without significant changes in HDL and TG levels (37). However, this study used questionnaire to assess physical activity and depicted a large amount of physical activity level variability in the “active group”. The objective of our study was to evaluate the effect of a 12-week supervised exercise training program on blood lipids following bariatric surgery; either a restrictive or a malabsorptive procedure.

Methods

Patients and study design

This is a prospective study conducted at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec. One-hundred forty-two severe obese (BMI ≥ 40 or ≥ 35 kg/m² with at least one comorbidity) men and women, aged between 18 and 65 years old and waiting for a bariatric surgery were recruited. Exclusion criteria included previous bariatric surgery and vagotomy, orlistat use in the last 3 months, cardiac pacemaker, significant valvulopathy, hip prosthesis, major cognitive impairment that would limit adherence to follow up, claustrophobia and a weight ≥ 180 kg (38).

A total of 113 subjects (SG=24, BPD-DS=89) were included in this analysis. Of those patients, a subgroup of 35 patients (SG=17 and BPD-DS=18) underwent a 12-week supervised exercise training program with a certified kinesiologist between the third and the sixth month following bariatric surgery. The program consisted of 1 hour of training divided in 35 minutes of moderate intensity aerobic training (50 to 75 % of the reserve heart rate)

and 25 minutes of resistance training thrice weekly. Patients not included in this group was considered as a control group and had the standard of care which include advice regarding practice of physical activity. Patients were paired for age, sex and BMI between the exercise training group and the control group.

Bariatric surgery

The SG consisted of a longitudinal resection of the stomach starting at around 5 cm of the pylorus and finishing at the fundus (36). Approximately 75 to 80% of the stomach is removed. The BPD-DS surgery consisted of a SG and an ileal anastomosis 250 cm from the ileocaecal valve with a common limb of 100 cm (39, 40).

Criteria for dyslipidemia diagnosis and resolution

Dyslipidemia status was defined with the presence of at least one lipid-lowering drug medication. The resolution of dyslipidemia was defined by the absence of any lipid lowering medication. Diagnosis definition and resolution criteria of diabetes and systemic hypertension were previously defined (38, 41).

Blood samples and anthropometric measurements

All patients were evaluated before and 6 and 12 months following bariatric surgery. At each visit, medical history, anthropometric measurements and fasting blood samples were performed. Body weight and body composition including body fat, fat-free mass and total body water were assessed using a bioelectrical impedance balance (Tanita TBF-350, Tokyo, Japan) as previously described (38). Blood samples were collected after a 12-hour overnight fast from an antecubital vein into Vacutainer tubes containing EDTA. Tubes were rapidly placed on ice until centrifugation. Samples were centrifuged at 4°C within 15 minutes following collection, at 3500 rpm. Plasma was collected and stored at -80°C until further

analysis (42). HDL was measured as previously described (43) with enzymatic *in vitro* assay for direct quantitative determination of HDL-cholesterol on Roche automated clinical chemistry analyzers (42, 43). Non-HDL is calculated by the subtraction of total cholesterol to HDL (mmol/L). Total cholesterol and triglyceride (TG) concentrations were determined enzymatically in plasma using a Technicon RA-500 analyser (Bayer, Tarrytown, NY, USA). Apolipoprotein B levels were measured with an immunoturbidimetric method using a Roche Diagnostics Integra 800 System (42). LDL-cholesterol concentrations were calculated with the Friedewald formula if TG were under 400mg/dL (44). The study protocol was approved by the Ethics Committee of our Institution and every patient provided written informed consent before study procedure.

Adjusted-LDL calculation

There were no exclusion criteria according to blood lipid levels nor to lipid lowering medication. Therefore, in order to adjust for this potential confounding effect of lipid lowering drugs, we created a new variable: the adjusted-LDL which corresponds to the LDL levels that would be theoretically measured if the patients were not taking any lipid lowering medication. The patients under statins or Ezetimibe had their LDL calculated according to the expected decrease of LDL levels depending of the type of drug and dose they were taking based on the monograph (see Table 1 for further details). Fenofibrate was the only fibrate used by our participants and no correction was made for this drug because its variable impact on LDL levels. Only one patient was simultaneously on a statin (rosuvastatin) and on fenofibrate. For this patient, LDL was adjusted according to the rosuvastatin dose only.

Statistical analysis

Data is presented as mean \pm standard deviation (SD) unless otherwise specified. Data is analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA). Results were considered statistically

significant when p-values were ≤ 0.05 . Data was analyzed using the statistical packages SPSS, version 24 (Chicago, IL, USA, 2015).

Results

Baseline characteristics

Baseline characteristics are presented in Table 2. At baseline, there was no difference between the exercise training group and the control group except for apo-B levels that were lower in the control group. Weight and BMI were statistically higher in the BPD-DS vs. the SG group and there was no other differences between groups.

Dyslipidemia resolution following bariatric surgery

At 6 months following bariatric surgery, dyslipidemia resolution was 75% and 86% in the exercise training group and in the control group respectively ($p=0.41$). The resolution was similar at 12 months following bariatric surgery since none of the patients discontinued their lipid lowering drugs between the 6th and the 12th month following surgery. The detail of each lipid lowering drug used is presented in Table 3.

Post-operative evolution of body weight

At 6 months, weight loss was higher in the exercise training group compared with the control group (29.9 ± 5.4 vs. $27.2 \pm 6.0\%$; $p=0.025$). However, between the 6th and the 12th month, weight loss was not different (8.6 ± 5.7 vs. $9.7 \pm 4.3\%$; $p=0.304$; exercise vs. control).

Post-operative evolution of blood lipids

The evolution of blood lipids is presented in Table 4. Reduction at 6 months of total cholesterol (1.23 ± 1.04 vs. 0.72 ± 0.89 mmol/L, $p=0.014$) and adjusted-LDL (1.45 ± 1.15 vs. 0.81 ± 0.84 mmol/L, $p=0.004$) were significantly higher in the control group compared to the

exercise training group despite comparable values at baseline. However, the exercise training group had stable HDL values compared to a decrease for the control group ($+0.01 \pm 0.26$ vs -0.24 ± 0.28 mmol/L; $p=0.014$) (Figure 1). At 6 and 12 months following bariatric surgery, patients in the exercise training group had higher levels of HDL. Also, at 6 months following bariatric surgery, the exercise training group had lower TG levels than the control group. Apo-B levels were higher in the exercise training group at the beginning of the study and remain higher at 6 and 12 months following bariatric surgery. Adjusted-LDL levels were higher in the exercise training group at 6 and 12 months but these results were at the limit of significance ($p=0.05$). At 6 and 12 months following bariatric surgery there were no differences between groups for total cholesterol, total cholesterol/HDL, LDL and non-HDL.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study that have documented a positive impact of exercise training on HDL following bariatric surgery. It is also the first physical activity study that has included two different types of bariatric surgery. Our results showed a beneficial effect of a 3-month supervised exercise training program following bariatric surgery on HDL levels.

Our study confirms that the increment in HDL usually observed in physical training studies (13-26) may also applies for severely obese patients who have undergone bariatric surgery. It takes minimally 12 weeks of aerobic training to achieve a significant effect on blood lipids (24) and this was the duration of our exercise training program. The effect of physical training on HDL last up to 72 h after the last training sessions (20, 25). Our program consisted of 3 sessions per week and therefore was able to have a sustained effect on HDL. This observation on HDL has many potential beneficial effects. First, physical training may counterbalance the decrement in HDL levels reported in many studies the months immediately following bariatric surgery (45). This reduction is plurifactorial but mainly due to

the diminution in lipoprotein lipase concentration with the acute caloric restriction following surgery (45). Usually, HDL starts to increase at 9 or 12 months after the procedure (35, 46) but can take more than 12 months to increase following BPD-DS (35). In our study, we showed favorable effect of physical activity training as early as 6 months after surgery and this effect was maintained until month 12 even if no supervised exercise training was performed between month 6 and 12. This rise of HDL by physical activity is likely to be beneficial in obese patients since HDL might act as a beneficial risk modifier particularly when HDL levels are low in patients with LDL at target values (47). LDL can be easily managed with statin before or after bariatric surgery. However, there is only few drugs that are able to rise HDL (48).

At 6 months following surgery, TG were lower in the exercise training group than in the control group but the reduction at 6 months was not significant ($p=0.643$). It is noteworthy that initial blood lipid levels before the beginning of the physical training program influences greatly the extent to which the blood lipid parameters will vary (34). The most abnormal levels observed before a training program the higher the changes in blood lipids will be (24, 34). For example, the effect of physical activity on initial TG of 1.70 mmol/L vs. 1.13 mmol/l will achieve < 5% to 15 to 20% reduction respectively (34). Moreover, weight loss between 5 and 10% can decrease TG up to 20% but it is not proven that the effect is additive (34). Our initial TG values were between 1.60 to 1.77 mmol/L (exercise training program vs. control) but were associated with a weight loss of more than 10%. It is also important to highlight that TG are already decrease significantly due to the weight loss induced by bariatric surgery. Therefore, our exercise training program regimen does not seem to generate an additive effect to that already induced by the surgery.

LDL values were not different between groups after surgery. Adjusted-LDL was a variable created to try to adjust for the effect of the pharmacological treatment. Adjusted-LDL were lower at 6 and 12 months after surgery in the control group than in the exercise training group despite similar values at baseline. As expected, bariatric surgery is highly effective in reducing LDL levels (35) as it was the case in our study but without an additive effect with the exercise training program.

Small dense LDL particles are associated with an increased cardiovascular risk independently of the levels of total LDL levels (49). It was previously demonstrated in overweight and obese patients (BMI 25 to 35 kg/m²) that physical training can decrease small dense LDL even without changes in total LDL levels (13). Apo-B is an indicator of the number of atherogenic particles and therefore an indirect way of characterizing the size particles. When adjusted for baseline apo-B values, apo-B levels were higher in the exercise training group than in the control group at 6 (0.73 vs. 0.63 g/L; p<0.05) and 12 months (0.73 vs. 0.56 g/L, p<0.05). Bariatric surgery significantly decreases apo-B levels after surgery ($p_{6\text{ months}} < 0.0001$, $p_{12\text{ months}} = 0.01$) with no additive effect of exercise training.

Limitations

The main limit of this result is the small number of patients who underwent an exercise training program. Also, it is important to mention that our adjusted-LDL approach has not been previously validated in severely obese patients following surgery which may impact the effect of a given statin due to the potential changes in absorption following bariatric surgery.

Conclusion

Our results showed a beneficial effect of a supervised exercise program of 12 weeks following bariatric surgery on HDL levels without benefit on the other lipids parameters assessed. Other studies are necessary to better understand the role of different physical activity program on blood lipids following bariatric surgery.

Rapport-Gratuit.com

Table 1: Effect of lipid lowering drugs on LDL reduction

Atorvastatin	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
	- 38 %	- 46 %	- 51 %	- 54 %
Rosuvastatin	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
	- 45 %	- 52 %	- 55 %	- 63 %
Ezetimibe	10 mg			
	- 18 %			

No correction was made for fibrates. Reference: (50-52)

Table 2: Baseline characteristics

	All patients (n=113)	Sleeve Gastrectomy (n=24)	BPD-DS (n=89)	Training (n=35)	Control (n=78)
Age - years	41.7 ± 10.9	42.6 ± 12.5	41.5 ± 10.5	42.0 ± 11.6	41.6 ± 10.6
Women - %	75	71	76	77	74
Dyslipidemia - %	35	29	37	34	36
Hypertension - %	52	38	56	40	58
Diabetes - %	37	29	39	29	41
Weight - kg	128.0 ± 21.3	120.0 ± 20.4*	130.1 ± 21.1*	125.1 ± 17.9	129.2 ± 22.6
BMI - kg/m ²	47.1 ± 5.9	44.1 ± 6.1*	47.8 ± 5.7*	46.5 ± 6.4	47.3 ± 5.7

BMI: body mass index

No significant difference between the training and the control group.

Table 3: Detail of the lipid lowering drugs used at each visit

Treatments	Baseline	6 months	12 months
Training group			
Atorvastatin	5	1	1
Rosuvastatin	7	2	2
Ezetimibe	0	0	0
Fenofibrate	2	1	1
Control group			
Atorvastatin	13	3	3
Rosuvastatin	11	0	0
Ezetimibe	2	1	1
Fenofibrate	4	0	0
Total			
Atorvastatin	18	4	4
Rosuvastatin	18	2	2
Ezetimibe	2	1	1
Fenofibrate	6	1	1

Table 4: Blood lipid evolution

	Exercise training group (n=35)			Control group (n=78)			p value between groups		
	Baseline	6 months	12 months	Baseline	6 months	12 months	Baseline	6 months	12 months
Weight (kg)	125.1 ± 17.9	88.0 ± 16.0	76.5 ± 17.1	129.2 ± 22.6	93.6 ± 16.0	81.0 ± 15.5	0.345	0.089	0.178
Body mass index (kg/m ²)	46.5 ± 6.4	32.5 ± 5.0	28.3 ± 4.8	47.3 ± 5.7	34.3 ± 4.8	29.7 ± 4.9	0.538	0.072	0.165
Total cholesterol (mmol/L)	4.33 ± 0.94	3.61 ± 1.01	3.87 ± 1.18	4.64 ± 0.97	3.42 ± 0.75	3.45 ± 0.81	0.110	0.328	0.059
Total cholesterol/HDL	3.80 ± 0.92	3.11 ± 0.91	2.80 ± 0.78	3.72 ± 1.05	3.36 ± 0.84	2.94 ± 0.80	0.690	0.152	0.400
Apo-B (g/L)	0.87 ± 0.21	0.73 ± 0.23	0.73 ± 0.26	0.78 ± 0.20	0.63 ± 0.20	0.56 ± 0.19	0.039	0.023	0.001
TG (mmol/L)	1.60 ± 0.66	1.07 ± 0.55	1.04 ± 0.39	1.77 ± 1.07	1.30 ± 0.58	1.14 ± 0.53	0.306	0.046	0.309
LDL (mmol/L)	2.42 ± 0.77	1.93 ± 0.82	2.02 ± 0.97	2.55 ± 0.75	1.77 ± 0.57	1.71 ± 0.61	0.385	0.293	0.091
Adjusted-LDL (mmol/L)	2.93 ± 0.80	2.13 ± 0.89	2.14 ± 0.98	3.23 ± 1.27	1.79 ± 0.58	1.77 ± 0.67	0.201	0.045	0.050
Non-HDL (mmol/L)	3.25 ± 0.78	2.46 ± 0.90	2.46 ± 0.99	3.32 ± 0.95	2.33 ± 0.67	2.23 ± 0.73	0.725	0.439	0.224
HDL (mmol/L)	1.19 ± 0.34	1.20 ± 0.31	1.41 ± 0.36	1.30 ± 0.30	1.06 ± 0.27	1.22 ± 0.31	0.086	0.014	0.004

Apo-B: Apolipoprotein-B

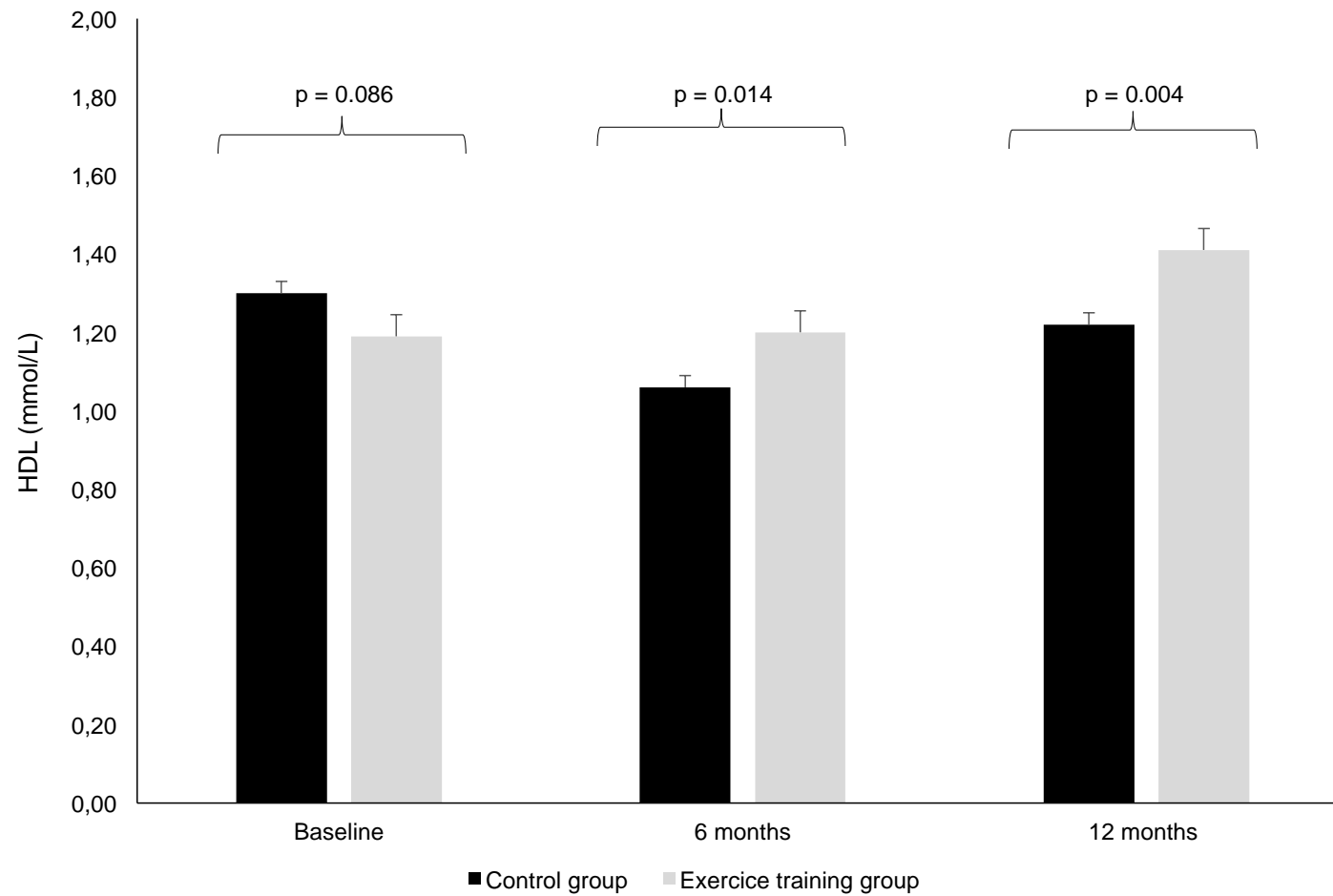
TG: Triglyceride

LDL: Low-density lipoprotein cholesterol

Non-HDL: All the cholesterol except the one that is in HDL

HDL: High-density lipoprotein cholesterol

Figure 1: HDL evolution after bariatric surgery



References

1. Anis AH, Zhang W, Bansback N, Guh DP, Amarsi Z, Birmingham CL. Obesity and overweight in Canada: an updated cost-of-illness study. *Obes Rev.* 2010;11(1):31-40.
2. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(15):1683-701.
3. Collaboration NCDRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377-96.
4. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):369-81.
5. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(5):968-76.
6. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care.* 2016;43(1):121-35, ix.
7. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahan MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract.* 2013;19(2):337-72.
8. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254-66.
9. Repas T. Obesity and dyslipidemia. *S D Med.* 2011;64(7):241-3, 5, 7 passim.
10. Zlabek JA, Grimm MS, Larson CJ, Mathiason MA, Lambert PJ, Kothari SN. The effect of laparoscopic gastric bypass surgery on dyslipidemia in severely obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(6):537-42.
11. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4(6):448-53.
12. Cunha FM, Oliveira J, Preto J, Saavedra A, Costa MM, Magalhaes D, et al. The Effect of Bariatric Surgery Type on Lipid Profile: An Age, Sex, Body Mass Index and Excess Weight Loss Matched Study. *Obes Surg.* 2016;26(5):1041-7.
13. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 2002;347(19):1483-92.
14. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(10):999-1008.
15. Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, Vanhees L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med.* 2013;43(2):121-33.
16. Anderssen SA, Carroll S, Urdal P, Holme I. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports.* 2007;17(6):687-95.
17. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise, lipids, and lipoproteins in older adults: a meta-analysis. *Prev Cardiol.* 2005;8(4):206-14.
18. Ryan DH, Johnson WD, Myers VH, Prather TL, McGlone MM, Rood J, et al. Nonsurgical weight loss for extreme obesity in primary care settings: results of the Louisiana Obese Subjects Study. *Arch Intern Med.* 2010;170(2):146-54.

19. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2518-27.
20. Waleh MQ. Impacts of Physical Activity on the Obese. *Prim Care*. 2016;43(1):97-107, ix.
21. Marcon ER, Baglioni S, Bittencourt L, Lopes CL, Neumann CR, Trindade MR. What Is the Best Treatment before Bariatric Surgery? Exercise, Exercise and Group Therapy, or Conventional Waiting: a Randomized Controlled Trial. *Obes Surg*. 2016.
22. Marcon ER, Gus I, Neumann CR. [Impact of a minimum program of supervised exercises in the cardiometabolic risk in patients with morbid obesity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(5):331-8.
23. Alam S, Stolinski M, Pentecost C, Boroujerdi MA, Jones RH, Sonksen PH, et al. The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):688-94.
24. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):S502-15; discussion S28-9.
25. Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care*. 2002;25(3):431-8.
26. Banz WJ, Maher MA, Thompson WG, Bassett DR, Moore W, Ashraf M, et al. Effects of resistance versus aerobic training on coronary artery disease risk factors. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003;228(4):434-40.
27. Skogstad M, Lunde LK, Skare O, Mamen A, Alfonso JH, Ovstebo R, et al. Physical activity initiated by employer and its health effects; an eight week follow-up study. *BMC Public Health*. 2016;16:377.
28. Kotani K, Tsuzaki K, Sakane N, Taniguchi N. The Correlation Between Small Dense LDL and Reactive Oxygen Metabolites in a Physical Activity Intervention in Hyperlipidemic Subjects. *J Clin Med Res*. 2012;4(3):161-6.
29. Hamasaki H, Noda M, Moriyama S, Yoshikawa R, Katsuyama H, Sako A, et al. Daily Physical Activity Assessed by a Triaxial Accelerometer Is Beneficially Associated with Waist Circumference, Serum Triglycerides, and Insulin Resistance in Japanese Patients with Prediabetes or Untreated Early Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:526201.
30. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1228-37.
31. Akimoto-Gunther L, Hubler M, Santos M, Carolino I, Sonoo N, Botti B, et al. Effects of re-education in eating habits and physical activity on the lipid profile of obese teenagers. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(5):460-2.
32. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99.
33. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014;44(2):211-21.
34. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333.

35. Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A, Ren-Fielding C, Schwartzbard A, Nicholson J, et al. Changes in Lipid Profile of Obese Patients following Contemporary Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Am J Med.* 2016.
36. Piche ME, Auclair A, Harvey J, Marceau S, Poirier P. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):153-66.
37. Ruiz-Tovar J, Zubiaga L, Llaverro C, Diez M, Arroyo A, Calpena R. Serum cholesterol by morbidly obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy and additional physical activity. *Obes Surg.* 2014;24(3):385-9.
38. Auclair A, Martin J, Bastien M, Bonneville N, Biertho L, Marceau S, et al. Is There a Role for Visceral Adiposity in Inducing Type 2 Diabetes Remission in Severely Obese Patients Following Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch Surgery? *Obes Surg.* 2016;26(8):1717-27.
39. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg.* 1998;22(9):947-54.
40. Marceau P, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, et al. Duodenal switch: long-term results. *Obes Surg.* 2007;17(11):1421-30.
41. Auclair A, Biertho L, Marceau S, Hould FS, Biron S, Lebel S, et al. Bariatric Surgery-Induced Resolution of Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Impact of Modulation of Body Fat, Ectopic Fat, Autonomic Nervous Activity, Inflammatory and Adipokine Profiles. *Obes Surg.* 2017.
42. Piche ME, Martin J, Cianflone K, Bastien M, Marceau S, Biron S, et al. Changes in predicted cardiovascular disease risk after biliopancreatic diversion surgery in severely obese patients. *Metabolism.* 2014;63(1):79-86.
43. Martin J, Bergeron S, Pibarot P, Bastien M, Biertho L, Lescelleur O, et al. Impact of bariatric surgery on N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide and left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol.* 2013;29(8):969-75.
44. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
45. Aminian A, Zelisko A, Kirwan JP, Brethauer SA, Schauer PR. Exploring the impact of bariatric surgery on high density lipoprotein. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(1):238-47.
46. Nguyen NT, Varela E, Sabio A, Tran CL, Stamos M, Wilson SE. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg.* 2006;203(1):24-9.
47. Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(3):267-70.
48. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009;25(10):567-79.
49. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes.* 2003;52(2):453-62.
50. Canada P. Lipitor Monography. . 2015.
51. Canada A. Crestor Monography. . 2015.
52. Canada M. Ezetrol Monography. . 2012.

Chapitre 9. Discussion et conclusion

9.1 Résumé des principaux résultats

9.1.1 Lipides

Les changements à 6 mois et entre 6 et 12 mois des niveaux du ratio cholestérol total/HDL, d'apo-B, de TG et de non-HDL suivant une chirurgie bariatrique n'étaient pas significativement différents entre les patients ayant suivi un programme d'entraînement supervisé de 12 semaines et ceux du groupe témoin. Le changement à 6 mois du cholestérol total et des LDL ajustés était significativement moins important dans le groupe témoin que dans le groupe entraînement, effet qui demeurait significatif même après correction pour le type de chirurgie. Le changement entre 6 et 12 mois du cholestérol total et des LDL ajustés n'était toutefois pas statistiquement différent. Quant aux HDL, il s'agit du seul paramètre où les changements à 6 mois ainsi que les valeurs brutes à 6 et à 12 mois sont en faveur du groupe entraînement c'est-à-dire significativement plus élevées.

9.1.2 Score de risque de Framingham (SRF)

Le SRF était faible au début de l'étude soit pour le groupe entraînement et le groupe témoin de 9,3 % et 9,4 % respectivement. Dans les deux groupes, il a diminué d'environ 50 % pour atteindre un risque de 4,9 % à 12 mois suivant la chirurgie bariatrique. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes.

9.2 Discussion

9.2.1 Lipides

Le pourcentage de résolution de la dyslipidémie observé dans notre étude (exercice supervisé : 75 % et témoin : 86 %) est en accord avec un article de revue de littérature dans lequel la résolution de la dyslipidémie à 1 an pouvait atteindre jusqu'à 65 % pour la DBP-CD et jusqu'à 83 % pour la GP (214). D'autres études rapportent de plus faible pourcentage de résolution dont aussi peu que 40 % des patients cessait leur statine à 12 mois suivant la

chirurgie bariatrique (343). Une fois de plus, les caractéristiques des patients et la méthodologie des études variant beaucoup, cela peut expliquer l'importance des différences. Une récente méta-analyse conclue que la chirurgie bariatrique améliore tous les paramètres du bilan lipidique (cholestérol total, LDL, HDL, TG), mais qu'il y a de grandes variations entre les différentes procédures chirurgicales (242). Dans notre étude, il y avait deux procédures chirurgicales distinctes soit la DBP-CD et la GP. La DBP-CD est une chirurgie de type mixte qui modifie de façon plus importante l'anatomie et la physiologie digestive et qui entraîne une plus grande malabsorption ainsi qu'une perte de poids plus importante (214). De par son mécanisme d'action, elle engendre une diminution rapide et marquée du cholestérol total, des LDL, des TG et de l'apo-B dans les mois suivant la chirurgie bariatrique (242, 285). Le HDL est aussi réduit ou inchangé et il faut habituellement attendre plus d'un an suivant la chirurgie avant d'avoir un effet favorable de la chirurgie sur les HDL, c'est-à-dire une augmentation (242). Pour sa part, la GP entraîne une augmentation des HDL plus importante que la DBP-CD (242, 321) étant donné que cette chirurgie n'entraîne pas de malabsorption et permet une perte de poids moindre. En période de perte de poids, les HDL ont tendances à diminuer en raison d'une diminution de l'activité de la LPL (321). Cette enzyme fournit les précurseurs à la formation des HDL. Cependant, une fois la perte de poids terminée et le poids stabilisée (à un poids inférieur au poids initial), l'activité de la LPL se trouve augmentée (321). Selon une méta-analyse récente, un an suivant une GP, il n'y aurait pas de changement significatif du cholestérol total et des LDL (242). Ainsi, le fait d'avoir inclus deux chirurgies différentes a pu influencer nos résultats et pourrait expliquer des résultats en faveur du groupe témoin pour le cholestérol total et les LDL ajustés. En effet, il y avait plus de patients ayant subi une DBP-CD dans le groupe témoin et cette chirurgie diminue ces deux paramètres alors que la GP ne les influence pas. Pour ce qui est des HDL, la plus grande proportion de DBP-CD dans le groupe témoin a pu limiter l'augmentation des HDL alors que les patients du groupe entraînement étaient plus nombreux à avoir subi une GP, laquelle augmente de manière plus importante les HDL.

9.2.1.1 HDL

Il est reconnu que l'activité physique augmente les HDL, mais le degré d'augmentation varie en fonction des études (22, 84, 210, 211, 217, 257, 284, 292, 301-306) et à notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à une population obèse sévère suivant une chirurgie bariatrique. Notre étude confirme donc que l'augmentation des HDL habituellement observée dans les études d'activité physique (22, 257, 302) est

également valable pour des patients obèses sévères ayant subi une chirurgie bariatrique. L'augmentation des HDL avec l'activité physique suivant une chirurgie bariatrique comporte plusieurs bénéfices. Premièrement, l'entraînement permet de contrer dans une certaine mesure la baisse des HDL rapportée dans plusieurs études (321) dans les mois suivant une chirurgie bariatrique lorsque les patients sont en période de perte de poids active. En effet, les HDL n'augmentent habituellement que 9 à 12 mois après la chirurgie (242, 344) alors que l'activité physique dans notre étude a permis d'obtenir des niveaux de HDL supérieurs dans le groupe entraînement par rapport au groupe témoin aussi tôt que 6 mois après la chirurgie. La diminution des HDL suivant une chirurgie bariatrique est due à l'importante diminution du cholestérol total dans les mois suivants une telle procédure. Deuxièmement, tel qu'indiqué à la section 5.5, les HDL abaissés sont considérés comme un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire (284) et inversement le fait de les augmenter diminue potentiellement le risque cardiovasculaire (133, 274, 293). Cette augmentation des HDL via l'activité physique est donc potentiellement bénéfique chez des patients obèses sévères. Par ailleurs, il est important de rappeler que, tel que mentionné dans la section 2.4.1, les HDL abaissés sont caractéristique de la dyslipidémie de l'obésité et constituent donc un problème dans la population à l'étude. Troisièmement, les HDL pourraient avoir un rôle de modificateur du risque particulièrement lorsqu'ils sont abaissés chez un patient avec des LDL dans les valeurs souhaitables (291). Alors que les LDL peuvent facilement être contrôlés avec une statine avant ou après une chirurgie bariatrique, il y a peu de médicaments qui augmentent les HDL et ceux-ci sont le plus souvent mal tolérés (345). Tant qu'il n'y aura pas d'étude sur l'effet cardioprotecteur de la manipulation pharmacologique des HDL, la signification clinique de cette augmentation reste à déterminer.

Dans une étude chez des patients en surpoids ou obèses ($IMC > 28 \text{ kg/m}^2$), lors d'une perte de poids avec l'Orlistat, il y avait une corrélation négative significative entre la perte de poids et les HDL₂ ($r=0,49$, $p < 0,01$) (294). Il est possible que la perte de poids par la chirurgie amène les mêmes changements, mais surtout, comme l'activité physique est reconnue pour augmenter les HDL peut-être que cette sous fraction serait davantage augmentée dans le groupe activité physique si nous l'avions évalué de façon spécifique. La modification des HDL de façon pharmacologique ou via l'activité physique demeure complexe puisque la concentration de HDL pourrait ne pas être un marqueur adéquat du total des particules HDL, des propriétés anti-athérotrombotiques des HDL et de l'efficacité du transport inverse du cholestérol. Ce sont la masse et la capacité fonctionnelle des HDL qui seraient responsables des mécanismes cardioprotecteurs par lesquels les HDL diminuent l'athérosclérose (279).

Il est donc possible que dans notre étude une meilleure caractérisation des HDL et de leur fonction aurait permis de démontrer de façon encore plus convaincante l'effet bénéfique de l'activité physique sur les HDL. La plupart des statines élèvent les HDL de façon minime soit environ 5 %, mais cette élévation est variable et dépendante des caractéristiques des patients étudiés (346, 347). C'est pour cette raison que les HDL n'ont pas été corrigés pour les patients sous traitement dans notre étude.

9.2.1.2 LDL

Les LDL petits et denses sont associés à une augmentation du risque cardiovasculaire indépendamment des niveaux de LDL totaux (98). Il a déjà été démontré que l'activité physique chez des patients en surpoids ou obèses (IMC 25 à 35 kg/m²) pouvait diminuer les LDL petits et denses même en l'absence de changement dans les LDL totaux (301). L'entraînement peut donc avoir un effet sur la « qualité » des LDL. Il est donc possible que cet effet soit le même pour des patients obèses sévères suivant une chirurgie bariatrique. Dans cet ordre d'idées, si les LDL petits et denses sont diminués par l'entraînement, il serait plausible que l'entraînement amène également une diminution des LDL oxydés. À ce jour, aucune étude chez l'adulte n'a rapporté l'effet d'une intervention d'activité physique sur la taille des lipoprotéines chez le patient avec obésité. La seule étude sur le sujet était chez des adolescents (15 ans) obèses, un programme de 12 semaines d'éducation sur la nutrition et d'intervention d'activité physique (1h d'activité physique, 3 fois par semaine), ayant permis une augmentation de la taille des LDL et des HDL et ce indépendamment du poids perdu (348). Toutefois, comme ces mesures (LDL petits et denses, LDL oxydés, taille des LDL et des HDL) n'ont pas été réalisées dans notre population, cela ne nous permet pas d'évaluer un effet bénéfique de l'entraînement sur les LDL.

9.2.2 Sexe

Les recherches dans le domaine de l'obésité sévère et de la chirurgie bariatrique inclue habituellement une majorité de femme, représentant environ 70 à 80 % de la population à l'étude. Ainsi, la proportion de femmes dans notre étude (75 %) est semblable à celle retrouvée dans la littérature. Malheureusement, étant donné la sous-représentation des hommes, il a été impossible d'effectuer des analyses comparatives entre les hommes et les femmes. Considérant que les hommes avec obésité ont un bilan lipidique davantage altéré que les femmes (157), il aurait été intéressant d'évaluer s'il existe une réponse différentielle à l'activité physique entre les sexes.

9.2.3 SRF

L'évaluation du risque cardiovasculaire est en émergence et est un concept important en pratique clinique puisque de nombreux individus avec un faible risque cardiovasculaire à court terme ne sont pas à l'abri d'avoir un haut risque à long terme (188). Le faible risque calculé dans notre cohorte peut être dû au fait que cette méthode d'évaluation ne tient pas compte du risque à vie de maladie cardiovasculaire, qui lui, peut être élevé dans une population de patients obèses sévères. L'évaluation du risque cardiovasculaire à long terme a été publiée pour des adultes de 50 ans ou plus (189), malheureusement une importante proportion des patients ayant une chirurgie bariatrique sont plus jeunes et ne peuvent être inclus dans ce calcul. De façon générale, les hommes de moins de 50 ans et la plupart des femmes avant la ménopause ont un faible risque cardiovasculaire estimé à 10 ans et ce même en présence d'importants facteurs de risque (199). Le développement de l'athérosclérose, précurseur de la maladie cardiovasculaire, se fait sur plusieurs décennies et est relié à une exposition cumulative, à long terme, à des facteurs de risque modifiables et non modifiables (199). L'estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans n'est donc peut-être pas l'outil le plus approprié pour les patients de moins de 50 ans (199) particulièrement en présence de nombreux facteurs de risque concomitants comme c'est le cas chez les patients subissant une chirurgie bariatrique. Vogel rapporte lui aussi, suite à une procédure de type Roux-en-Y, une diminution du risque de Framingham après la chirurgie bariatrique avec une diminution de 39 % chez l'homme et 25 % chez la femme, mais dans cette étude tout comme dans notre cohorte le risque était faible même avant la chirurgie (12 % chez l'homme et 6 % chez la femme et est passé à 5 et 3 % après la chirurgie) (209). Très peu d'études ont évalué le risque de Framingham dans un contexte d'obésité sévère, mais dans celles-ci l'exercice permettait une diminution du risque (210, 211).

9.3 Perspectives

Suite à ces résultats, plusieurs questions restent en suspens concernant l'effet isolé de l'activité physique sur le bilan lipidique suivant une chirurgie bariatrique. Dans le futur, il serait important de documenter de façon quantitative le bénéfice de l'activité physique suivant la chirurgie bariatrique. Considérant le nombre élevé de patients qui reprennent du poids à long terme après une chirurgie bariatrique (349), il serait notamment intéressant de

voir si la pratique d'activité physique de façon chronique, prévient la reprise de poids à long terme après une chirurgie bariatrique. Il serait d'ailleurs intéressant, dans un même temps, d'évaluer si l'effet à long terme de l'activité physique sur le bilan lipidique est similaire à celui observé avec un programme d'entraînement de courte durée (12 semaines).

Comme discuté au chapitre 5, certaines sous-classes de lipoprotéines sont plus athérogènes que d'autres et donc plus néfastes sur le plan cardiovasculaire notamment les LDL petits et denses et les LDL oxydés. Il serait donc intéressant d'évaluer l'effet de l'activité physique sur les différentes sous-classes de lipoprotéines suivant la chirurgie bariatrique. Un changement dans les protéines qui ne sont pas des constituants des HDL, mais qui influencent le métabolisme des HDL tel que SR-B1, peuvent être athérogénique même en présence de HDL élevé (200). Il serait intéressant de doser ces protéines afin de voir l'impact de l'entraînement sur le métabolisme des HDL puisque très peu d'études se sont intéressées au métabolisme des lipoprotéines suivant la chirurgie bariatrique. Dans un autre ordre d'idées, la même étude pourrait être réalisée avec une population plus âgée (> 50 ans) ou avec une plus longue durée d'obésité. Ces populations étant à plus haut risque cardiovasculaire pourraient avoir une évolution différente de leur bilan lipidique comparativement à de jeunes patients. Finalement, chez des patients obèses, même après 12 mois de traitement avec une statine et une diminution des LDL, le volume de l'athérome augmente quand même (350). Il serait donc intéressant d'étudier si la réduction des LDL après une chirurgie bariatrique permet une réduction de l'athérome et si l'activité physique confère un bénéfice additionnel au niveau du développement de la plaque d'autant plus que cette dernière est partie prenante de la genèse de la maladie cardiovasculaire.

9.4 Conclusion

Pour conclure, mes travaux à la maîtrise ont souligné qu'un programme d'entraînement supervisé de 3 mois suivant une chirurgie bariatrique mixte ou restrictive a un effet bénéfique additif uniquement sur les HDL sans avoir d'impact sur le cholestérol total, le ratio cholestérol total/HDL, l'apo-B, les TG, les LDL, les non-HDL et le SRF. Il demeure que la chirurgie bariatrique est un traitement très efficace qui engendre déjà de nombreux changements bénéfiques sur le profil lipidique ainsi que sur plusieurs comorbidités telles que le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle, tous deux inclus dans le calcul du SRF. D'autres études seront nécessaires pour préciser le rôle de l'activité physique sur le bilan

lipidique et le risque cardiovasculaire suivant une chirurgie bariatrique particulièrement à long terme suivant la chirurgie.

Références

1. OMS : organisation mondiale de la santé. Obésité et surpoids. Aide-mémoire 311. Consulté le 8 juin 2017 2016.
2. Anis AH, Zhang W, Bansback N, Guh DP, Amarsi Z, Birmingham CL. Obesity and overweight in Canada: an updated cost-of-illness study. *Obes Rev.* 2010;11(1):31-40.
3. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972;25(6):329-43.
4. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care.* 2016;43(1):121-35, ix.
5. Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, et al. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;120(1):86-95.
6. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med.* 1991;115(12):956-61.
7. Janssen I. The public health burden of obesity in Canada. *Can J Diabetes.* 2013;37(2):90-6.
8. Collaboration NCDRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377-96.
9. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2016.
10. Statistique Canada. Profil d'indicateurs de la santé, estimations annuelles, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, provinces, territoires, régions sociosanitaires (limites de 2013) et groupes de régions homologues. Consulté le 20 juillet 2016. 2015.
11. Twells LK, Gregory DM, Reddigan J, Midodzi WK. Current and predicted prevalence of obesity in Canada: a trend analysis. *CMAJ Open.* 2014;2(1):E18-26.
12. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009;49(10):868-913.
13. U.S. Department of health and human services CfDCaP, National Center for Health Statistics, . Health, United States, 2015. With Special Feature and Ethnic Health Disparities. Consulté le 8 juin 2017 2015.
14. Finkelstein EA, Strombotne KL. The economics of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1520S-4S.
15. Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(6):889-91.
16. Bjorntorp P. Obesity. *Lancet.* 1997;350(9075):423-6.
17. Cani PD, Plovier H, Van Hul M, Geurts L, Delzenne NM, Druart C, et al. Endocannabinoids--at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):133-43.
18. OMS : organisation mondiale de la santé. 10 faits sur l'obésité, Mai 2017. Consulté le 8 juin 2017. 2017.
19. Payab M, Amoli MM, Qorbani M, Hasani-Ranjbar S. Adiponectin gene variants and abdominal obesity in an Iranian population. *Eat Weight Disord.* 2017;22(1):85-90.
20. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(4):529-644.

21. Wadden TA, Sarwer DB. Behavioral assessment of candidates for bariatric surgery: a patient-oriented approach. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14 Suppl 2:53S-62S.
22. Waleh MQ. Impacts of Physical Activity on the Obese. *Prim Care*. 2016;43(1):97-107, ix.
23. Scott EM. Circadian clocks, obesity and cardiometabolic function. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17 Suppl 1:84-9.
24. Klingenberg L, Sjodin A, Holmback U, Astrup A, Chaput JP. Short sleep duration and its association with energy metabolism. *Obes Rev*. 2012;13(7):565-77.
25. Choudhury SM, Tan TM, Bloom SR. Gastrointestinal hormones and their role in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(1):18-22.
26. Lee DH, Porta M, Jacobs DR, Jr., Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2014;35(4):557-601.
27. Drewnowski A, Almiron-Roig E. Human Perceptions and Preferences for Fat-Rich Foods. In: Montmayeur JP, le Coutre J, editors. *Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects*. Frontiers in Neuroscience. Boca Raton (FL)2010.
28. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DC, et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):114-22.
29. Collaborators GBDRF, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(10010):2287-323.
30. Collaborators GBDRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-724.
31. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(5):968-76.
32. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(15):1683-701.
33. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2231-8.
34. Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28(5):w822-31.
35. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg*. 2015;25(7):1239-50.
36. Borel AL, Leblanc X, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, Poirier P, et al. Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with visceral obesity. *Thorax*. 2012;67(8):735-41.
37. Anandam A, Akinnusi M, Kufel T, Porhomayon J, El-Solh AA. Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2013;17(1):227-34.
38. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;99(4):1592-9.

39. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154(1):50-9.
40. Myllymaa S, Myllymaa K, Kupari S, Kulkas A, Leppanen T, Tiihonen P, et al. Effect of different oxygen desaturation threshold levels on hypopnea scoring and classification of severity of sleep apnea. *Sleep Breath*. 2015;19(3):947-54.
41. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
42. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*. 2009;169(17):1619-26.
43. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(10):1553-62, 62A-62E.
44. Destors M, Tamisier R, Galerneau LM, Levy P, Pepin JL. [Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome and its cardiometabolic consequences]. *Presse Med*. 2017.
45. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(7):H1101-11.
46. Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J*. 2006;27(1):121-7.
47. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(9):735-41.
48. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999;100(7):706-12.
49. Collop NA. Advances in treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2009;11(5):340-8.
50. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Ferguson K, Fitzpatrick M, George C, et al. Canadian Thoracic Society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. *Can Respir J*. 2006;13(7):387-92.
51. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Fitzpatrick M, Oliver TK, Morrison D, et al. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Can Respir J*. 2011;18(1):25-47.
52. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.
53. Verwimp J, Ameye L, Bruyneel M. Correlation between sleep parameters, physical activity and quality of life in somnolent moderate to severe obstructive sleep apnea adult patients. *Sleep Breath*. 2013;17(3):1039-46.
54. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2011;34(12):1631-40.
55. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a

- statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(1):14-26.
56. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
 57. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res*. 2015;116(6):925-36.
 58. Statistique Canada. Hypertension artérielle, 2014. Feuilletts d'information sur la santé 82-625-X. Consulté le 1 juin 2017. 2015.
 59. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
 60. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
 61. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating G. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360(9343):1347-60.
 62. Doll S, Paccaud F, Bovet P, Burnier M, Wietlisbach V. Body mass index, abdominal adiposity and blood pressure: consistency of their association across developing and developed countries. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(1):48-57.
 63. Wofford MR, Hall JE. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr Pharm Des*. 2004;10(29):3621-37.
 64. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1987;16(2):235-51.
 65. Wenzel UO, Benndorf R, Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):66-74.
 66. Segura J, Ruilope LM. Obesity, essential hypertension and renin-angiotensin system. *Public Health Nutr*. 2007;10(10A):1151-5.
 67. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45(1):9-14.
 68. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
 69. Moise N, Huang C, Rodgers A, Kohli-Lynch CN, Tzong KY, Coxson PG, et al. Comparative Cost-Effectiveness of Conservative or Intensive Blood Pressure Treatment Guidelines in Adults Aged 35-74 Years: The Cardiovascular Disease Policy Model. *Hypertension*. 2016;68(1):88-96.
 70. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010;285(23):17271-6.
 71. Jones DW, Miller ME, Wofford MR, Anderson DC, Jr., Cameron ME, Willoughby DL, et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Am J Hypertens*. 1999;12(12 Pt 1-2):1175-80.
 72. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, Ogedegbe G, Bisognano JD, Elliott WJ, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a

- scientific statement from the american heart association. *Hypertension*. 2013;61(6):1360-83.
73. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99.
74. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e004473.
75. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):493-503.
76. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68.
77. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA, et al. Body weight changes with beta-blocker use: results from GEMINI. *Am J Med*. 2007;120(7):610-5.
78. Paz MA, de-La-Sierra A, Saez M, Barcelo MA, Rodriguez JJ, Castro S, et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4071.
79. Duarte JD, Cooper-DeHoff RM. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(6):793-802.
80. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension*. 2012;59(6):1104-9.
81. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S62-9.
82. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-83.
83. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S8-11.
84. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2518-27.
85. Genser L, Casella Mariolo JR, Castagneto-Gissey L, Panagiotopoulos S, Rubino F. Obesity, Type 2 Diabetes, and the Metabolic Syndrome: Pathophysiologic Relationships and Guidelines for Surgical Intervention. *Surg Clin North Am*. 2016;96(4):681-701.
86. OMS : organisation mondiale de la santé. Diabète. Aide-mémoire 312. Consulté le 1 juin 2017. 2016.
87. Hofso D, Jenssen T, Hager H, Roislien J, Hjelmessaeth J. Fasting plasma glucose in the screening for type 2 diabetes in morbidly obese subjects. *Obes Surg*. 2010;20(3):302-7.
88. Statistique Canada. Diabète, 2014. Feuilles d'information sur la santé 82-625-X. Consulté le 1 juin 2017. 2015.
89. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1228-37.
90. Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC, Giorgino F, Frontoni S, Faloia E, et al. Metabolic syndrome in subjects at high risk for type 2 diabetes: the genetic,

physiopathology and evolution of type 2 diabetes (GENFIEV) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(9):699-705.

91. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.

92. American Heart Association Nutrition C, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation.* 2006;114(1):82-96.

93. Despres JP. Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):216-22.

94. Manco M, Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Gniuli D, De Gaetano A, et al. Insulin resistance directly correlates with increased saturated fatty acids in skeletal muscle triglycerides. *Metabolism.* 2000;49(2):220-4.

95. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med.* 1992;231(1):25-30.

96. Haffner SM. Lipoprotein disorders associated with type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Am J Cardiol.* 2002;90(8A):55i-61i.

97. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Shalaurova I, Cupples LA, Parise H, et al. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem.* 2004;50(7):1189-200.

98. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes.* 2003;52(2):453-62.

99. Stahli BE, Gebhard C, Tardif JC. Lipid effects and cardiovascular disease risk associated with glucose-lowering medications. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(7):608.

100. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care.* 2002;25(3):608-13.

101. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S45-55.

102. Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Rodger NW, et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate intake associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(3):242-7.

103. Savoca MR, Miller CK, Ludwig DA. Food habits are related to glycemic control among people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(4):560-6.

104. Look ARG, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(17):1566-75.

105. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J, et al. Weight loss in obese diabetic and non-diabetic individuals and long-term diabetes outcomes--a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2004;6(2):85-94.

106. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care.* 2010;33(12):e147-67.

107. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Sigal RJ, Armstrong MJ, Colby P, Kenny GP, Plotnikoff RC, et al. Physical activity and diabetes. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S40-4.

108. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, De Feo P, Cavallo S, Cardelli P, et al. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Arch Intern Med.* 2010;170(20):1794-803.
109. Dasgupta K, Rosenberg E, Joseph L, Cooke AB, Trudeau L, Bacon SL, et al. Physician step prescription and monitoring to improve ARTERial health (SMARTER): A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Obes Metab.* 2017.
110. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes.* 2016;40(6):484-6.
111. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
112. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
113. Hu B, Liu XY, Zheng Y, Fan HM, Yin SF, Guo CY, et al. High Physical Activity is Associated with an Improved Lipid Profile and Resting Heart Rate among Healthy Middle-aged Chinese People. *Biomed Environ Sci.* 2015;28(4):263-71.
114. Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(4):855-67.
115. Williams PT, Vranizan KM, Austin MA, Krauss RM. Associations of age, adiposity, alcohol intake, menstrual status, and estrogen therapy with high-density lipoprotein subclasses. *Arterioscler Thromb.* 1993;13(11):1654-61.
116. Repas T. Obesity and dyslipidemia. *S D Med.* 2011;64(7):241-3, 5, 7 passim.
117. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):369-81.
118. Magkos F, Mohammed BS, Mittendorfer B. Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclass profile in normoglycemic and normolipidemic men and women. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(11):1655-64.
119. Rial SA, Karelis AD, Bergeron KF, Mounier C. Gut Microbiota and Metabolic Health: The Potential Beneficial Effects of a Medium Chain Triglyceride Diet in Obese Individuals. *Nutrients.* 2016;8(5).
120. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, Poirier P, Marette A, Despres JP. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(5):821-36.
121. Siri PW, Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fat on LDL and HDL particle distributions. *Curr Atheroscler Rep.* 2005;7(6):455-9.
122. Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, Isenovic ER, Mikhailidis DP, Rizzo M. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients.* 2013;5(3):928-48.
123. Graessler J, Bornstein TD, Goel D, Bhalla VP, Lohmann T, Wolf T, et al. Lipidomic profiling before and after Roux-en-Y gastric bypass in obese patients with diabetes. *Pharmacogenomics J.* 2014;14(3):201-7.
124. Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A. Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. *Glob Heart.* 2012;7(2):113-20.
125. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs.* 2013;73(4):327-39.
126. Zlabek JA, Grimm MS, Larson CJ, Mathiason MA, Lambert PJ, Kothari SN. The effect of laparoscopic gastric bypass surgery on dyslipidemia in severely obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(6):537-42.

127. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4(6):448-53.
128. Garcia-Marirrodrga I, Amaya-Romero C, Ruiz-Diaz GP, Fernandez S, Ballesta-Lopez C, Pou JM, et al. Evolution of lipid profiles after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22(4):609-16.
129. Cunha FM, Oliveira J, Preto J, Saavedra A, Costa MM, Magalhaes D, et al. The Effect of Bariatric Surgery Type on Lipid Profile: An Age, Sex, Body Mass Index and Excess Weight Loss Matched Study. *Obes Surg.* 2016;26(5):1041-7.
130. Ministère de la Santé et des Services sociaux en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec. La santé de la population : portrait d'une richesse collective, [Sixième rapport national sur l'état de santé de la population du Québec]. 2016.
131. Rao Ch S, Subash YE. The effect of chronic tobacco smoking and chewing on the lipid profile. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(1):31-4.
132. Fatima F, Fatima S, Noor MM, Abbasi MA, Jadoon RJ, Sohail M, et al. Comparison of Peak Expiratory Flow Rate and Lipid Profile in Asymptomatic Smokers and Non-Smokers. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2015;27(1):55-60.
133. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J.* 2011;161(1):145-51.
134. Gastaldelli A, Folli F, Maffei S. Impact of tobacco smoking on lipid metabolism, body weight and cardiometabolic risk. *Curr Pharm Des.* 2010;16(23):2526-30.
135. Kitami M, Ali MK. Tobacco, Metabolic and Inflammatory Pathways, and CVD Risk. *Glob Heart.* 2012;7(2):121-8.
136. He Y, Jiang B, Wan ZH, Zheng QS, Li LS, Li LS. [Study on the relationship between passive smoking and blood lipids, fibrinogen and viscosity among women who never smoke]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2007;28(12):1167-70.
137. Chokshi DA, El-Sayed AM, Stine NW. J-Shaped Curves and Public Health. *JAMA.* 2015;314(13):1339-40.
138. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2437-45.
139. Wakabayashi I, Araki Y. Influences of gender and age on relationships between alcohol drinking and atherosclerotic risk factors. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34 Suppl 1:S54-60.
140. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.
141. Vu KN, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Nambi V, Volcik KA, Boerwinkle E, et al. Causal Role of Alcohol Consumption in an Improved Lipid Profile: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148765.
142. Kovar J, Zemankova K. Moderate alcohol consumption and triglyceridemia. *Physiol Res.* 2015;64 Suppl 3:S371-5.
143. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ.* 2011;342:d636.
144. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):30-42.
145. Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TM. Cholesterol-lowering effects of oat beta-glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(6):1413-21.

146. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(5 Suppl):1645S-54S.
147. Allaire J, Couture P, Leclerc M, Charest A, Marin J, Lepine MC, et al. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(2):280-7.
148. Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol.* 2006;17(4):387-93.
149. Connor SL, Connor WE. Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *Am J Clin Nutr.* 1997;66(4 Suppl):1020S-31S.
150. Bogl LH, Pietilainen KH, Rissanen A, Kangas AJ, Soininen P, Rose RJ, et al. Association between habitual dietary intake and lipoprotein subclass profile in healthy young adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(11):1071-8.
151. Connor WE, Connor SL. Dietary cholesterol and coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4(6):425-32.
152. Fleming P, Godwin M. Low-glycaemic index diets in the management of blood lipids: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract.* 2013;30(5):485-91.
153. Chiavaroli L, de Souza RJ, Ha V, Cozma AI, Mirrahimi A, Wang DD, et al. Effect of Fructose on Established Lipid Targets: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Feeding Trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(9):e001700.
154. Wang F, Zheng J, Yang B, Jiang J, Fu Y, Li D. Effects of Vegetarian Diets on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(10):e002408.
155. Agrinier N, Cournot M, Ferrieres J. [Dyslipidemia in women after 50: age, menopause or both?]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2009;58(3):159-64.
156. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2404-11.
157. Soriano-Maldonado A, Aparicio VA, Felix-Redondo FJ, Fernandez-Berges D. Severity of obesity and cardiometabolic risk factors in adults: Sex differences and role of physical activity. The HERMEX study. *Int J Cardiol.* 2016;223:352-9.
158. Viljoen A, Wierzbicki AS. Potential options to treat hypertriglyceridaemia. *Curr Drug Targets.* 2009;10(4):356-62.
159. Rosenblit PD. Common medications used by patients with type 2 diabetes mellitus: what are their effects on the lipid profile? *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:95.
160. Siahmansur TJ, Schofield JD, Azmi S, Liu Y, Durrington PN, Soran H. Unintended positive and negative effects of drugs on lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(4):325-37.
161. Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Raghianti B, et al. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Adv Ther.* 2012;29(9):736-46.
162. Cooper-DeHoff RM, Wen S, Beitelshees AL, Zineh I, Gums JG, Turner ST, et al. Impact of abdominal obesity on incidence of adverse metabolic effects associated with antihypertensive medications. *Hypertension.* 2010;55(1):61-8.
163. Aubert I, Djian F, Rouffy J. Beneficial effects of indapamide on lipoproteins and apoproteins in ambulatory hypertensive patients. *Am J Cardiol.* 1990;65(17):77H-80H.
164. Leren P, Foss PO, Helgeland A, Hjermann I, Holme I, Lund-Larsen PG. Effect of propranolol and prazosin on blood lipids. The Oslo Study. *Lancet.* 1980;2(8184):4-6.
165. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct

- to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-61.
166. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Rodes-Cabau J, Cannon CP, Deanfield JE, et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(13):1547-60.
 167. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation*. 2012;126(3):270-7.
 168. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016.
 169. Anderson TJ. New Hope for Lipid-Lowering Beyond Statins: Effect of IMPROVE-IT on Understanding and Implementation of Atherosclerosis Prevention. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):585-7.
 170. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-97.
 171. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1855-62.
 172. Pfizer Canada. Monographie de Lipitor. 2015.
 173. AstraZeneca Canada. Monographie de Crestor. . 2015.
 174. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III39-43.
 175. Merck Canada. Monographie de Ezetrol. 2012.
 176. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106(15):1943-8.
 177. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2007;67(1):121-53.
 178. Fazio S, Linton MF. The role of fibrates in managing hyperlipidemia: mechanisms of action and clinical efficacy. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6(2):148-57.
 179. Sunovion Pharmaceuticals Canada. Monographie de Niaspan FCT. . 2015.
 180. Chan DC, Barrett PH, Watts GF. Recent explanatory trials of the mode of action of drug therapies on lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(6):550-6.
 181. Investigators A-H, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2255-67.
 182. Pfizer Canada. Monographie de Colestid. . 2013.
 183. Gencer B, Rodondi N, Mach F. [PCSK9 inhibitors: emerging treatment to lower cholesterol?]. *Rev Med Suisse*. 2014;10(420):539-42, 44.
 184. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-71.
 185. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
 186. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham study. *JAMA*. 1972;221(7):661-6.

187. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. 1951;41(3):279-81.
188. Piche ME, Martin J, Cianflone K, Bastien M, Marceau S, Biron S, et al. Changes in predicted cardiovascular disease risk after biliopancreatic diversion surgery in severely obese patients. *Metabolism*. 2014;63(1):79-86.
189. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113(6):791-8.
190. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-9.
191. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243-51, 4p following 51.
192. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335(7611):136.
193. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, estimation Sgor. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93(2):172-6.
194. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5.
195. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
196. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*. 1976;38(1):46-51.
197. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
198. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, Bennasar-Veny M, Campos I, Vicente-Herrero T, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(3):389-96.
199. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935-59.
200. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:325-80.
201. Grover SA, Hemmelgarn B, Joseph L, Milot A, Tremblay G. The role of global risk assessment in hypertension therapy. *Can J Cardiol*. 2006;22(7):606-13.
202. Rashid MN, Fuentes F, Touchon RC, Wehner PS. Obesity and the risk for cardiovascular disease. *Prev Cardiol*. 2003;6(1):42-7.
203. Abdullah A, Amin FA, Stoelwinder J, Tanamas SK, Wolfe R, Barendregt J, et al. Estimating the risk of cardiovascular disease using an obese-years metric. *BMJ Open*. 2014;4(9):e005629.
204. Mackey RH, Belle SH, Courcoulas AP, Dakin GF, Deveney CW, Flum DR, et al. Distribution of 10-year and lifetime predicted risk for cardiovascular disease prior to

- surgery in the longitudinal assessment of bariatric surgery-2 study. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1130-7.
205. Mor A, Omotosho P, Torquati A. Cardiovascular risk in obese diabetic patients is significantly reduced one year after gastric bypass compared to one year of diabetes support and education. *Surg Endosc.* 2014;28(10):2815-20.
206. Gupta M, Singh N, Tsigoulis M, Kajil M, Hirjikaka S, Quan A, et al. Perceptions of Canadian primary care physicians towards cardiovascular risk assessment and lipid management. *Can J Cardiol.* 2012;28(1):14-9.
207. Shillinglaw B, Viera AJ, Edwards T, Simpson R, Sheridan SL. Use of global coronary heart disease risk assessment in practice: a cross-sectional survey of a sample of U.S. physicians. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:20.
208. Jackson R, Wells S. Prediction is difficult, particularly about the future. *Arch Intern Med.* 2007;167(21):2286-7.
209. Vogel JA, Franklin BA, Zalesin KC, Trivax JE, Krause KR, Chengelis DL, et al. Reduction in predicted coronary heart disease risk after substantial weight reduction after bariatric surgery. *Am J Cardiol.* 2007;99(2):222-6.
210. Marcon ER, Baglioni S, Bittencourt L, Lopes CL, Neumann CR, Trindade MR. What Is the Best Treatment before Bariatric Surgery? Exercise, Exercise and Group Therapy, or Conventional Waiting: a Randomized Controlled Trial. *Obes Surg.* 2016.
211. Marcon ER, Gus I, Neumann CR. [Impact of a minimum program of supervised exercises in the cardiometabolic risk in patients with morbid obesity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(5):331-8.
212. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart.* 2012;98(12):941-6.
213. Reynolds Risk Score. Calculating Heart and Stroke Risk for Women and Men. Frequently Asked Questions. Consulté le 8 juin 2017.
214. Piche ME, Auclair A, Harvey J, Marceau S, Poirier P. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Can J Cardiol.* 2015;31(2):153-66.
215. Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE, et al. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *JAMA.* 2010;304(16):1795-802.
216. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-52.
217. Ryan DH, Johnson WD, Myers VH, Prather TL, McGlone MM, Rood J, et al. Nonsurgical weight loss for extreme obesity in primary care settings: results of the Louisiana Obese Subjects Study. *Arch Intern Med.* 2010;170(2):146-54.
218. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg.* 2009;19(12):1605-11.
219. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;315(22):2424-34.
220. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683-93.
221. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract.* 2013;19(2):337-72.

222. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res*. 2016;118(11):1844-55.
223. Yang X, Yang G, Wang W, Chen G, Yang H. A meta-analysis: to compare the clinical results between gastric bypass and sleeve gastrectomy for the obese patients. *Obes Surg*. 2013;23(7):1001-10.
224. Esteban Varela J, Nguyen NT. Laparoscopic sleeve gastrectomy leads the U.S. utilization of bariatric surgery at academic medical centers. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(5):987-90.
225. Canadian Institute for Health Information. Bariatric Surgery in Canada, 2015. Examines the state of bariatric surgery 2015.
226. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, et al. Biliopancreatic diversion. *World J Surg*. 1998;22(9):936-46.
227. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg*. 1998;22(9):947-54.
228. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015;25(10):1822-32.
229. Buchwald H, Buchwald JN. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. *Obes Surg*. 2002;12(5):705-17.
230. Chung NS, Wasan KM. Potential role of the low-density lipoprotein receptor family as mediators of cellular drug uptake. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004;56(9):1315-34.
231. Krieger M. Charting the fate of the "good cholesterol": identification and characterization of the high-density lipoprotein receptor SR-BI. *Annu Rev Biochem*. 1999;68:523-58.
232. Santosa S, Varady KA, AbuMweis S, Jones PJ. Physiological and therapeutic factors affecting cholesterol metabolism: does a reciprocal relationship between cholesterol absorption and synthesis really exist? *Life Sci*. 2007;80(6):505-14.
233. Hoenig MR, Kostner KM, Read SJ, Walker PJ, Atherton JJ. Implications of the obesity epidemic for statin therapy: shifting cholesterol metabolism to a high synthesis and low dietary absorption state. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2007;7(3):153-66.
234. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein receptors in the liver. Control signals for plasma cholesterol traffic. *J Clin Invest*. 1983;72(3):743-7.
235. Feingold KR, Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
236. Perla FM, Prelati M, Lavorato M, Visicchio D, Anania C. The Role of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 2017;4(6).
237. Shelness GS, Sellers JA. Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12(2):151-7.
238. Preiss-Landl K, Zimmermann R, Hammerle G, Zechner R. Lipoprotein lipase: the regulation of tissue specific expression and its role in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(5):471-81.
239. Bissonnette S, Salem H, Wassef H, Saint-Pierre N, Tardif A, Baass A, et al. Low density lipoprotein delays clearance of triglyceride-rich lipoprotein by human subcutaneous adipose tissue. *J Lipid Res*. 2013;54(5):1466-76.
240. Chan DC, Barrett HP, Watts GF. Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications, and therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4(4):227-46.
241. Watts GF, Chan DC, Barrett PH, O'Neill FH, Thompson GR. Effect of a statin on hepatic apolipoprotein B-100 secretion and plasma campesterol levels in the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(7):862-5.

242. Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A, Ren-Fielding C, Schwartzbard A, Nicholson J, et al. Changes in Lipid Profile of Obese Patients following Contemporary Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2016.
243. Carswell KA, Belgaumkar AP, Amiel SA, Patel AG. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effect of Gastric Bypass Surgery on Plasma Lipid Levels. *Obes Surg*. 2016;26(4):843-55.
244. Penney NC, Kinross J, Newton RC, Purkayastha S. The role of bile acids in reducing the metabolic complications of obesity after bariatric surgery: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(11):1565-74.
245. Albaugh VL, Banan B, Ajouz H, Abumrad NN, Flynn CR. Bile acids and bariatric surgery. *Mol Aspects Med*. 2017.
246. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(9):1671-7.
247. Mells JE, Anania FA. The role of gastrointestinal hormones in hepatic lipid metabolism. *Semin Liver Dis*. 2013;33(4):343-57.
248. Al Dahmani KM, Kayyal YM, Gariballa S. Transient severe hypercholesterolemia following bariatric surgery treated successfully with increased food intake. *Nutrition*. 2016;32(3):394-6.
249. Waldmann E, Huttli TP, Goke B, Lang R, Parhofer KG. Effect of sleeve gastrectomy on postprandial lipoprotein metabolism in morbidly obese patients. *Lipids Health Dis*. 2013;12:82.
250. Karki S, Farb MG, Myers S, Apovian C, Hess DT, Gokce N. Effect of Bariatric Weight Loss on the Adipose Lipolytic Transcriptome in Obese Humans. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:106237.
251. Ortega FJ, Vilallonga R, Xifra G, Sabater M, Ricart W, Fernandez-Real JM. Bariatric surgery acutely changes the expression of inflammatory and lipogenic genes in obese adipose tissue. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(2):357-62.
252. Johansson L, Roos M, Kullberg J, Weis J, Ahlstrom H, Sundbom M, et al. Lipid mobilization following Roux-en-Y gastric bypass examined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Obes Surg*. 2008;18(10):1297-304.
253. Burnett JR, Hooper AJ. Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev*. 2008;29(1):11-26.
254. Brown MS, Goldstein JL. The receptor model for transport of cholesterol in plasma. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;454:178-82.
255. Nakou ES, Filippatos TD, Agouridis AP, Kostara C, Bairaktari ET, Elisaf MS. The effects of ezetimibe and/or orlistat on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in obese hypercholesterolemic patients. *Lipids*. 2010;45(5):445-50.
256. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab*. 2013;17(4):475-90.
257. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):S502-15; discussion S28-9.
258. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43(9):1363-79.
259. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation*. 1997;95(1):1-4.
260. Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, Meilhac O. Oxidants and antioxidants in atherogenesis. An appraisal. *J Lipid Res*. 1999;40(12):2143-57.

261. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med.* 1993;94(4):350-6.
262. Couillard C, Ruel G, Archer WR, Pomerleau S, Bergeron J, Couture P, et al. Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6454-9.
263. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III2-7.
264. Williams K, Sniderman AD, Sattar N, D'Agostino R, Jr., Wagenknecht LE, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2003;108(19):2312-6.
265. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med.* 2004;255(2):188-205.
266. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF, Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med.* 1997;337(6):408-16.
267. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor and the regulation of cellular cholesterol metabolism. *J Cell Sci Suppl.* 1985;3:131-7.
268. Goldstein JL, Brown MS, Anderson RG, Russell DW, Schneider WJ. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Annu Rev Cell Biol.* 1985;1:1-39.
269. Wassef H, Bissonnette S, Saint-Pierre N, Lamantia V, Cyr Y, Chretien M, et al. The apoB-to-PCSK9 ratio: A new index for metabolic risk in humans. *J Clin Lipidol.* 2015;9(5):664-75.
270. Beauchamp A, Tonkin A, Peeters A, Wolfe R, Turrell G, Harriss L, et al. Associations among smoking status, lifestyle and lipoprotein subclasses. *J Clin Lipidol.* 2010;4(6):522-30.
271. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 1984;25(10):1017-58.
272. Martin SS, Jones SR, Toth PP. High-density lipoprotein subfractions: current views and clinical practice applications. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25(7):329-36.
273. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res.* 2005;96(12):1221-32.
274. Toth PP. High-density lipoprotein as a therapeutic target: clinical evidence and treatment strategies. *Am J Cardiol.* 2005;96(9A):50K-8K; discussion 34K-5K.
275. van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M, Kuiper J, Biessen E, van Eck M. Scavenger receptors: friend or foe in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(5):525-35.
276. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21(6):697-738.
277. Pascot A, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Nadeau A, Couillard C, et al. Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res.* 2001;42(12):2007-14.
278. Ooi EM, Watts GF, Farvid MS, Chan DC, Allen MC, Zilko SR, et al. High-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obesity. *Obes Res.* 2005;13(6):1008-16.
279. Davidson MH, Rosenson RS. Novel targets that affect high-density lipoprotein metabolism: the next frontier. *Am J Cardiol.* 2009;104(10 Suppl):52E-7E.
280. Grover SA, Kaouache M, Joseph L, Barter P, Davignon J. Evaluating the incremental benefits of raising high-density lipoprotein cholesterol levels during lipid therapy after adjustment for the reductions in other blood lipid levels. *Arch Intern Med.* 2009;169(19):1775-80.

281. Francis GA. High density lipoprotein oxidation: in vitro susceptibility and potential in vivo consequences. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1483(2):217-35.
282. McBride P. Triglycerides and risk for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(5):386-90.
283. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem*. 2009;55(3):407-19.
284. Alam S, Stolinski M, Pentecost C, Boroujerdi MA, Jones RH, Sonksen PH, et al. The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):688-94.
285. Garcia-Diaz Jde D, Lozano O, Ramos JC, Gaspar MJ, Keller J, Duce AM. Changes in lipid profile after biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2003;13(5):756-60.
286. Asztalos BF, Swarbrick MM, Schaefer EJ, Dallal GE, Horvath KV, Ai M, et al. Effects of weight loss, induced by gastric bypass surgery, on HDL remodeling in obese women. *J Lipid Res*. 2010;51(8):2405-12.
287. De Giorgi S, Campos V, Egli L, Toepel U, Carrel G, Cariou B, et al. Long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on postprandial plasma lipid and bile acids kinetics in female non diabetic subjects: A cross-sectional pilot study. *Clin Nutr*. 2015;34(5):911-7.
288. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
289. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357(13):1301-10.
290. Nakou ES, Filippatos TD, Georgoula M, Kiortsis DN, Tselepis AD, Mikhailidis DP, et al. The effect of orlistat and ezetimibe, alone or in combination, on serum LDL and small dense LDL cholesterol levels in overweight and obese patients with hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(7):1919-29.
291. Barter P. HDL-C: role as a risk modifier. *Atheroscler Suppl*. 2011;12(3):267-70.
292. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise, lipids, and lipoproteins in older adults: a meta-analysis. *Prev Cardiol*. 2005;8(4):206-14.
293. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79(1):8-15.
294. Nakou ES, Filippatos TD, Kiortsis DN, Derdemezis CS, Tselepis AD, Mikhailidis DP, et al. The effects of ezetimibe and orlistat, alone or in combination, on high-density lipoprotein (HDL) subclasses and HDL-associated enzyme activities in overweight and obese patients with hyperlipidaemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(18):3151-8.
295. Emerging Risk Factors C, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000.
296. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):337-45.
297. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(2):213-9.



298. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: a metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician*. 2013;59(11):1169-80.
299. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081-93.
300. Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, Krizan AC, Olson LR, Kane PH, et al. Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science*. 2005;307(5709):584-6.
301. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1483-92.
302. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):999-1008.
303. Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, Vanhees L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med*. 2013;43(2):121-33.
304. Anderssen SA, Carroll S, Urdal P, Holme I. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;17(6):687-95.
305. Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care*. 2002;25(3):431-8.
306. Banz WJ, Maher MA, Thompson WG, Bassett DR, Moore W, Ashraf M, et al. Effects of resistance versus aerobic training on coronary artery disease risk factors. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003;228(4):434-40.
307. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014;44(2):211-21.
308. Skogstad M, Lunde LK, Skare O, Mamen A, Alfonso JH, Ovstebo R, et al. Physical activity initiated by employer and its health effects; an eight week follow-up study. *BMC Public Health*. 2016;16:377.
309. Kotani K, Tsuzaki K, Sakane N, Taniguchi N. The Correlation Between Small Dense LDL and Reactive Oxygen Metabolites in a Physical Activity Intervention in Hyperlipidemic Subjects. *J Clin Med Res*. 2012;4(3):161-6.
310. Akimoto-Gunther L, Hubler M, Santos M, Carolino I, Sonoo N, Botti B, et al. Effects of re-education in eating habits and physical activity on the lipid profile of obese teenagers. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(5):460-2.
311. Hamasaki H, Noda M, Moriyama S, Yoshikawa R, Katsuyama H, Sako A, et al. Daily Physical Activity Assessed by a Triaxial Accelerometer Is Beneficially Associated with Waist Circumference, Serum Triglycerides, and Insulin Resistance in Japanese Patients with Prediabetes or Untreated Early Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:526201.
312. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(20):2292-333.
313. Boucher AB, Adesanya EA, Owei I, Gilles AK, Ebenibo S, Wan J, et al. Dietary habits and leisure-time physical activity in relation to adiposity, dyslipidemia, and incident dysglycemia in the pathobiology of prediabetes in a biracial cohort study. *Metabolism*. 2015;64(9):1060-7.

314. MacMahon S, Macdonald G. Treatment of high blood pressure in overweight patients. *Nephron*. 1987;47 Suppl 1:8-12.
315. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab*. 2016;23(4):591-601.
316. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS, et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med*. 1990;323(14):946-55.
317. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines OEP. Executive summary: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society published by the Obesity Society and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Based on a systematic review from the The Obesity Expert Panel, 2013. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22 Suppl 2:S5-39.
318. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(2):320-8.
319. Aadland E, Andersen JR, Anderssen SA, Kvalheim OM. Impact of physical activity and diet on lipoprotein particle concentrations in severely obese women participating in a 1-year lifestyle intervention. *Clin Obes*. 2013;3(6):202-13.
320. Washburn RA, Szabo AN, Lambourne K, Willis EA, Ptomey LT, Honas JJ, et al. Does the method of weight loss effect long-term changes in weight, body composition or chronic disease risk factors in overweight or obese adults? A systematic review. *PLoS One*. 2014;9(10):e109849.
321. Aminian A, Zelisko A, Kirwan JP, Brethauer SA, Schauer PR. Exploring the impact of bariatric surgery on high density lipoprotein. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):238-47.
322. Sjostrom CD, Lystig T, Lindroos AK. Impact of weight change, secular trends and ageing on cardiovascular risk factors: 10-year experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(11):1413-20.
323. Sarkhosh K, Switzer NJ, El-Hadi M, Birch DW, Shi X, Karmali S. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. *Obes Surg*. 2013;23(3):414-23.
324. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.
325. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(6):535-42.
326. Ashrafian H, le Roux CW, Rowland SP, Ali M, Cummin AR, Darzi A, et al. Metabolic surgery and obstructive sleep apnoea: the protective effects of bariatric procedures. *Thorax*. 2012;67(5):442-9.
327. Scopinaro N, Marinari GM, Camerini GB, Papadia FS, Adami GF. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2406-11.
328. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(17):1577-85.
329. Adams ST, Salhab M, Hussain ZI, Miller GV, Leveson SH. Obesity-related hypertension and its remission following gastric bypass surgery - a review of the mechanisms and predictive factors. *Blood Press*. 2013;22(3):131-7.

330. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995;222(3):339-50; discussion 50-2.
331. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(21):2240-9.
332. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-56 e5.
333. Poirier P, Auclair A. Role of bariatric surgery in diabetes. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(2):444.
334. Salinari S, Bertuzzi A, Asnagli S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care.* 2009;32(3):375-80.
335. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, Iaconelli A, Gniuli D, Mari A, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes.* 2006;55(7):2025-31.
336. To VT, Huttl TP, Lang R, Piotrowski K, Parhofer KG. Changes in body weight, glucose homeostasis, lipid profiles, and metabolic syndrome after restrictive bariatric surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012;120(9):547-52.
337. Laferrere B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2479-85.
338. Torquati A, Wright K, Melvin W, Richards W. Effect of gastric bypass operation on Framingham and actual risk of cardiovascular events in class II to III obesity. *J Am Coll Surg.* 2007;204(5):776-82; discussion 82-3.
339. Arterburn D, Schauer DP, Wise RE, Gersin KS, Fischer DR, Selwyn CA, Jr., et al. Change in predicted 10-year cardiovascular risk following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2009;19(2):184-9.
340. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012;307(1):56-65.
341. Johnson RJ, Johnson BL, Blackhurst DW, Bour ES, Cobb WSt, Carbonell AM, 2nd, et al. Bariatric surgery is associated with a reduced risk of mortality in morbidly obese patients with a history of major cardiovascular events. *Am Surg.* 2012;78(6):685-92.
342. Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg.* 2011;253(3):484-7.
343. Yska JP, van der Linde S, Tapper VV, Apers JA, Emous M, Totte ER, et al. Influence of bariatric surgery on the use and pharmacokinetics of some major drug classes. *Obes Surg.* 2013;23(6):819-25.
344. Nguyen NT, Varela E, Sabio A, Tran CL, Stamos M, Wilson SE. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg.* 2006;203(1):24-9.
345. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009;25(10):567-79.
346. Streja L, Packard CJ, Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Group W. Factors affecting low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol response to pravastatin in

- the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Am J Cardiol.* 2002;90(7):731-6.
347. Caslake MJ, Packard CJ. Phenotypes, genotypes and response to statin therapy. *Curr Opin Lipidol.* 2004;15(4):387-92.
348. Ryder JR, Vega-Lopez S, Ortega R, Konopken Y, Shaibi GQ. Lifestyle intervention improves lipoprotein particle size and distribution without weight loss in obese Latino adolescents. *Pediatr Obes.* 2013;8(5):e59-63.
349. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(3):254-66.
350. Sandfort V, Lai S, Ahlman MA, Mallek M, Liu S, Sibley CT, et al. Obesity Is Associated With Progression of Atherosclerosis During Statin Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7).