

RECHERCHES Distribution anormale des apolipoprotéines CIII et diminution de la capacité d'efflux de cholestérol du plasma de sujets normolipidémiques présentant une maladie coronarienne précoce

Research Abnormal apoC-III distribution and reduced cholesterol efflux capacity of plasma in normolipidemic subjects with premature coronary artery disease

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 9, Numéro 4, 227-31, Juillet - Août 2002, Dossier : Equilibre entre acides gras insaturés : contributions à l'étude de la prévention des maladies cardio-vasculaires

Auteur(s) : Bernadette DELPLANQUE, Brigitte LE ROY, Claude SENAULT, Graciela PETERSON, Anissa THAMINY-DEKAR, Marcelo TAVELLA, Petar ALAUPOVIC, François MENDY, Laboratoire de physiologie de la nutrition, Université Paris-Sud, 91405 Orsay, France.

Author(s) : Bernadette DELPLANQUE, Brigitte LE ROY, Claude SENAULT, Graciela PETERSON, Anissa THAMINY-DEKAR, Marcelo TAVELLA, Petar ALAUPOVIC, François MENDY

Résumé : Il est maintenant bien établi que les triglycérides plasmatiques représentent un facteur de risque indépendant d'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires qui en découlent [1]. L'hypertriglycéridémie est connue pour être associée à une surexpression des apolipoprotéines CIII (apoCIII). Les quantités et la distribution de ces apoCIII dans le plasma sont essentielles dans le métabolisme des triglycérides, et il existe de nombreuses études épidémiologiques mettant en évidence leur association avec le développement et la progression des lésions d'athérosclérose dans les maladies cardio-vasculaires (MCV). Les apoCIII et plus particulièrement les apoCIII liées aux particules riches en triglycérides sont considérées comme de nouveaux marqueurs/facteurs de risque des MCV associés aux triglycérides comme cela a été étudié et rapporté par P. Alaupovic dans l'article précédent [2]. En outre, un certain nombre de sujets jeunes ayant fait un accident ischémique grave, présentent un bilan lipidique considéré comme normal et qui ne permet pas de les identifier. Mais on sait aussi que des sujets coronariens, normolipidémiques à jeun, peuvent présenter un retard d'épuration postprandiale des triglycérides, détectable seulement après un repas test riche en graisses [3-5]. Les retards d'épuration postprandiaux et leur toxicité sont imputés aux chylomicrons remnants qui persistent trop longtemps dans la circulation et sont considérés comme très athérogènes [6]. Dans un travail préliminaire [7], nous avons comparé un petit groupe de sujets normolipidémiques à jeun (n = 10) mais présentant une maladie coronarienne précoce (groupe CAD) et montré l'existence d'anomalies du métabolisme lipidique postprandial par comparaison à un groupe de sujets contrôles. Quatre à six heures après un repas gras (1 000 kcal et 60 % de lipides), la réponse de la triglycéridémie était significativement plus élevée chez les coronariens que chez les contrôles et l'amplitude de la réponse postprandiale exprimée par une mesure d'aire sous la courbe, ainsi que la durée de la réponse, étaient de 30 % plus importantes chez les coronariens (p < 0,002 et p < 0,05 respectivement). Les bilans lipidique et apoprotéique à jeun étaient normaux et les concentrations de cholestérol, LDL-C, HDL-C, TG, Apo AI, B, CII, CIII et E ne différaient pas entre les groupes. La répartition des apoCII et apoE entre les HDL et les lipoprotéines riches en triglycérides

(TGRL) ne montrait pas de différence significative. En revanche l'analyse des apoCIII montrait une anomalie de distribution : il apparaissait deux fois plus d'apoCIII sur les lipoprotéines riches en TG (TGRL-CIII, $p < 0,001$) entraînant une différence très significative du CIII-Ratio (TGRL-CIII/HDL-CIII, $p < 0,0001$). De plus, l'amplitude de la réponse postprandiale exprimée par une mesure d'incrément d'aire sous la courbe était très fortement et positivement corrélée aux valeurs de TGRL-CIII à jeun et au CIII-Ratio ($p < 0,001$). Ces premiers résultats obtenus chez des sujets coronariens ne présentant aucun facteur de risque connu et strictement normolipidémiques à jeun, nous avaient permis de conclure que la valeur de ces apoCIII liées aux particules riches en TG (TGRL-CIII) ainsi que l'établissement du CIII-Ratio représentaient le marqueur à jeun d'une anomalie postprandiale chez les coronariens normolipidémiques. D'autre part, les valeurs de TGRL-CIII ou le CIII-Ratio, s'ils représentent un marqueur de l'anomalie postprandiale, peuvent également représenter un nouveau facteur de risque de la maladie coronarienne puisque c'était la seule différence que nous ayons pu trouver entre nos groupes contrôle et coronarien. Les apoCIII, de par leur implication dans le métabolisme des triglycérides, représentent donc le facteur de l'anomalie liée moléculairement et métaboliquement à une mauvaise épuration postprandiale de particules « remnants », qui sont connues pour être très athérogènes (voir encadré). Enfin, à l'inverse, le transport reverse du cholestérol (RCT) des cellules périphériques vers le foie représente une étape critique dans l'épuration du cholestérol et dans la protection vis-à-vis des phénomènes d'athérosclérose. Les HDL sont essentielles dans ce processus, tant pour leur capacité d'efflux de cholestérol cellulaire que pour leur rôle dans le transport en retour du cholestérol vers le foie en vue de son élimination [8-10]. Nous rapportons ici les résultats d'une étude comparant, la distribution des apoCIII plasmatiques et la capacité d'efflux de cholestérol à jeun chez des sujets normolipidémiques présentant ou non une maladie coronarienne.

Summary : Plasma levels and distribution of apoCIII between triglyceride-rich lipoproteins (TGRL) and high density lipoproteins (HDL) are critical for triglyceride (TG) metabolism. Hypertriglyceridemia and especially increased levels of apoCIII in TGRL (TGRL-CIII) in normotriglyceridemic subjects are now recognized as risk factors for the atherosclerotic lesion progression. On the other hand, the efflux of cholesterol from peripheral cells, the first step of reverse cholesterol transport (RCT) has been shown to be protective against atherosclerosis. In a previously reported study, we compared normolipidemic men with and without coronary artery disease (CAD). Although there was no difference between these two groups in fasting plasma lipid profile, subjects with CAD had a two-fold higher levels of TGRL-CIII ($p < 0.001$) than subjects without CAD. Moreover, the magnitude or duration of postprandial TG response to a test meal (60% fat) was 30% greater ($p < 0.05$) in the former than in the latter subjects. This clearance delay was significantly correlated with fasting TGRL-CIII levels ($p < 0.001$). These results have suggested that apoCIII distribution between TGRL and HDL in fasting state and specifically the levels of TGRL-CIII reflect and may predict the extent of postprandial TG clearance. To explore the first step of RCT, we determined the fasting plasma capacity to promote cholesterol efflux from FU5AH cells in two other groups of normolipidemic subjects with ($n=20$) and without CAD ($n=23$). The fasting lipid profile of the CAD group showed a slight but significant increase in the levels of TG and non-HDL-cholesterol ($p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively), but no differences in the concentrations of total cholesterol, low density cholesterol and HDL cholesterol in comparison with subjects without CAD. As expected, subjects with CAD had significantly higher levels of TGRL-CIII (+ 80%, $p < 0.001$) than controls. The CAD group was also characterized by a significant reduction (- 13%, $p < 0.003$) in the capacity of fasting plasma to promote cholesterol efflux from the FU5AH cells.

The capacity of plasma to efflux cellular cholesterol was positively correlated with the levels of HDL cholesterol and lipoprotein Lp-AI ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively) and negatively with the levels of TGRL-CIII ($p < 0.001$). In conclusion, the distribution of fasting apoCIII between TGRL and HDL has been shown to reflect and predict the postprandial clearance of TG and TGRL. Fasting levels of TGRL-CIII appear to be associated with the plasma capacity to promote efflux of cellular cholesterol and to represent a new marker and/or risk factor for CAD in normolipidemic subjects.

Keywords : reverse cholesterol transport, cellular cholesterol efflux, apolipoprotein CIII, triglycerides, cardio-vascular risk factors.

ARTICLE

Modalités de l'étude

Un groupe de sujets coronariens normolipidémiques ($n = 23$), présentant des lésions coronaires, a été sélectionné et comparé à un groupe de sujets contrôles ($n = 20$) n'ayant aucun antécédent personnel de maladie cardio-vasculaire. Les sujets présentaient une cholestérolémie < 220 mg/dl, une triglycéridémie < 120 mg/dl, un HDL-C > 35 mg/dl et une glycémie < 110 mg/dl.

L'analyse des paramètres lipidiques et apolipoprotéiques plasmatiques a été effectuée sur des prélèvements obtenus après une période de 12 heures de jeûne. Outre le cholestérol total (CT), les triglycérides (TG), le HDL-C (après précipitation au phosphotungstate + $MgCl_2$ des particules contenant l'apoB), ont été calculés le LDL-C (selon la formule de Friedewald) et le non-HDL-cholestérol (non-HDL-C = cholestérol total - HDL-cholestérol). L'évaluation de ce non-HDL-C permet une estimation globale de la fraction du cholestérol associé aux ApoB en incluant les particules riches en triglycérides (VLDL-C + iDL-C + LDL-C). Les apolipoprotéines plasmatiques, apoAI et apoB ont été mesurées par immunonéphélométrie (selon les recommandations ARCOL). Les sous-fractions d'HDL caractérisées par leur contenu en apoAI et apoAII (LpAI et LpAI:AII) ont été dosées par électro-immuno-diffusion sur hydrogels contenant des anticorps anti-apoAI et anti-apoAII (SEBIA). Les dosages d'apoCIII plasmatiques et leur distribution sur les TGRL et HDL ont été réalisés par électro-immuno-diffusion sur hydrogels contenant des anticorps anti-apoCIII (SEBIA), après précipitation du plasma par l'héparine et re-solubilisation de la fraction B-containing (TGRL), selon la technique mise au point par P. Alaupovic et utilisation de ses standards (CDC, Atlanta) [17].

La mesure de la capacité du plasma à promouvoir l'efflux de cholestérol cellulaire a été étudiée à partir des échantillons plasmatiques prélevés à jeun et a été réalisée, selon la méthode de De La Llera Moya, sur cultures de cellules Fu5AH (hépatome de rat) classiquement utilisées pour ce type d'évaluation [18]. Brièvement, les cellules FU5AH en cultures sont chargées en cholestérol marqué puis incubées avec les échantillons plasmatiques à tester (en triple). Après 4 heures d'incubation, les milieux de culture sont recueillis et la radioactivité est mesurée après extraction à l'isopropanol. L'efflux fractionnel est calculé comme étant la quantité de radioactivité mesurée dans le milieu par rapport à la radioactivité totale de chaque puits de culture. Cet efflux fractionnel reflète la capacité des accepteurs (ici le plasma de chaque sujet) à recevoir le cholestérol libre membranaire.

Résultats

Caractéristiques des sujets (tableau 1)

Étant donné les critères de sélection, les valeurs à jeun des paramètres classiques du bilan lipidique étaient normaux. Aucune différence significative n'est observée entre les groupes contrôles et coronariens, pour les paramètres plasmatiques tels que cholestérol total, LDL-C, HDL-C, apoB et apoA1. On note cependant qu'il existe des différences significatives sur les valeurs de TG et de non-HDL-C (+ 30 %, $p < 0,001$ et + 12 %, $p < 0,05$ respectivement pour le groupe de coronariens comparé au groupe contrôle), bien que ces paramètres soient maintenus à des valeurs normales.

Bien que les valeurs des paramètres anti-athérogènes classiques HDL-C et apoA1 ne diffèrent pas, on note que la sous-fraction la plus protectrice des HDL, quand même exprimée sous la forme de lipoparticules Lp-AI (HDL ne comportant que des apoA1) est diminuée de 10 % chez les coronariens ($p < 0,07$, NS) alors que les LpAI:AI (HDL comportant des apoA1 et apoAII) ne sont pas différentes.

En revanche, si les valeurs d'apoCIII plasmatiques sont normales et ne diffèrent pas entre les groupes, les quantités d'apoCIII réparties entre les HDL et les TGRL montrent, comme dans notre étude préliminaire, une anomalie de distribution. Les valeurs d'HDL-CIII restent comparables mais les TGRL portent deux fois plus d'apoCIII, cette différence étant significative ($p < 0,001$). Cela se répercute sur l'index d'athérogénicité exprimé sous la forme du CIII-ratio (TGRL-CIII/HDL-CIII) qui est augmenté significativement ($p < 0,001$).

L'analyse à jeun de la composition des VLDL + iDL (lipoprotéines-ApoB les plus riches en triglycérides), après isolement par ultracentrifugation à densité de 1.019, confirme les résultats précédents. Elle montre une augmentation de leur masse (+ 40 %, $p < 0,05$) qui résulte à la fois de l'augmentation du nombre de particules (apoB + 35 % NS) et d'un enrichissement significatif de chacune d'elles en TG et apoCIII (+ 65 %, $p < 0,005$) (résultats non présentés).

La capacité à jeun du plasma des sujets coronariens à promouvoir l'efflux de cholestérol (*figure 1*) à partir de cultures de cellules FU5AH montre une réduction moyenne significative de 13 % ($p < 0,003$) par comparaison à des plasma de sujets contrôles.

Cette capacité d'efflux est corrélée positivement aux valeurs d'HDL-C et plus fortement aux concentrations de la fraction protectrice des HDL sous la forme des particules LpAI (*tableau 2, figure 2*). Nous avons également obtenu une corrélation négative significative avec les valeurs de non-HDL-C ($p < 0,01$), signification non atteinte avec les triglycérides.

Dans notre étude, les corrélations négatives les plus fortes sont obtenues avec les TGRL-CIII et le CIII-Ratio.

CONCLUSION

Des études épidémiologiques ont maintenant largement montré le lien entre une augmentation plasmatique à jeun des apoCIII associées aux lipoprotéines riches en triglycérides et le développement des maladies cardio-vasculaires [2, 19].

Nos travaux préliminaires [7] avaient montré que ces particules pouvaient avoir une implication négative dans l'épuration des triglycérides chez des sujets coronariens en dehors de toute

hypertriglycéridémie à jeun. À partir de ces petits groupes de sujets, nous avons déjà pu mettre en évidence leur intérêt, comme marqueur/facteur de l'anomalie postprandiale et poser l'hypothèse d'un lien avec le risque de maladie coronarienne.

Ce dernier point a été validé dans l'étude rapportée ici sur un plus grand nombre de sujets. Nous avons pu montrer que l'augmentation des valeurs d'apoCIII associées aux lipoprotéines riches en triglycérides représente le meilleur marqueur de la maladie coronarienne. En effet, si nos groupes de sujets, présentant ou non une maladie coronarienne, diffèrent en moyenne significativement sur des paramètres comme les triglycérides plasmatiques, ils restent dans tous les cas dans des limites de valeurs normales pour ces paramètres lipidiques classiques.

D'autre part, il est important également de préciser que ce caractère discriminant des TGRL-CIII ne s'applique qu'à des coronariens normolipidémiques. Les résultats obtenus à partir d'une autre étude de sujets coronariens normo ou hypertriglycéridémiques, comparés à des non-coronariens normo ou hypertriglycéridémiques, sont illustrés dans la *figure 3*. Ils montrent clairement que les valeurs très élevées de TGRL-CIII associées à un état d'hypertriglycéridémie ne permettent plus de maintenir ce caractère discriminant vis-à-vis de la maladie coronarienne.

Nos résultats ont également montré une baisse de capacité d'efflux du plasma de sujets coronariens normolipidémiques comparés à des sujets contrôles, ce qui correspond à une perte de protection vis-à-vis des maladies cardiovasculaires et confirment ainsi des résultats antérieurs [20]. Cette différence de capacité d'efflux est obtenue, bien que les concentrations HDL, reconnues comme les particules essentiellement impliquées dans ce processus, montrent des valeurs comparables entre les 2 groupes. Cependant, une petite différence entre les concentrations de particules HDL ne comportant que des apoAI (LpAI) a été observée. La forte corrélation de ces LpAI avec la capacité d'efflux, laisse supposer que la qualité de ces HDL est en cause, au moins autant que leur quantité.

D'autre part, la très forte corrélation négative entre la capacité d'efflux du plasma et la quantité de TGRL-CIII indique que ces particules influencent directement ou indirectement cette fonction généralement réservée aux HDL. La participation des particules riches en triglycérides dans la capacité du plasma à effluer le cholestérol a déjà été montrée : en général elles servent de réservoir transitoire pour le cholestérol efflué [8, 21]. Mais nous avons pu montrer chez le sujet sain, que la fonction des particules riches en triglycérides pouvait être facilitatrice ou inhibitrice d'efflux, en relation avec leur composition propre et l'état métabolique du sujet [22, 23].

En ce qui concerne plus spécifiquement le rôle des TGRL-CIII dans la capacité d'efflux du plasma, une des hypothèses pourrait être que leurs effets résultent en partie des interactions métaboliques entre TGRL et HDL. Ces interactions auxquelles participent naturellement les apoCIII sont particulièrement évidentes au cours des périodes postprandiales (voir encadré et article suivant). La qualité de ces interactions entre les HDL et les TGRL est connue depuis longtemps, notamment pour influencer l'épuration postprandiale des triglycérides [24, 25] et pour avoir un impact sur le développement des maladies cardio-vasculaires. On peut donc envisager que la distribution des apoCIII à jeun, qui est le reflet de ces modifications métaboliques, représente ainsi un marqueur et ou un effecteur de la capacité d'efflux du plasma, et ce en modulant les qualités fonctionnelles des particules impliquées directement dans ce processus.

Pour conclure, les TGRL-CIII de par leur effet limitant potentiel sur l'épuration postprandiale des triglycérides et sur la capacité du plasma à effluer le cholestérol, pourraient être à l'origine ou participer de l'athérogénicité de ces particules à deux des étapes clés du métabolisme des lipides. De plus, les valeurs de TGRL-CIII à jeun qui représentent un facteur discriminant, indiquent que ce paramètre pourrait être considéré comme un nouveau marqueur du risque cardiovasculaire chez des sujets normolipidémiques.

REFERENCES

1. AUSTIN MA (1991). Triglycerides and coronary heart disease. *Arteriosclerosis & thrombosis*, 11 : 2-14.
2. ALAUPOVIC P (2002). On the Atherogenicity of Triglyceride-rich Lipoproteins and a Novel Marker for the Assessment of their Atherogenic Potentials. *Dossier OCL*, 9 : 220-6.
3. KARPE F, STEINER G, UFFELMAN K, OLIVECRONA T, HAMSTEN A (1994). postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 106 : 83-97.
4. HUGHES TA, ELAM MB, APLEGATE WB, *et al.* (1995). Postprandial lipoprotein response on hypertriglyceridemic subjects with and without cardiovascular disease. *Metabolism*, 44 : 1082-98.
5. GROOT PH, VAN STIPHOUT WA, KRAUSS XH, *et al.* (1991). Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and with out coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*, 11 : 653-62.
6. ZILVERSMIT DB (1979). Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*, 60 : 473-85.
7. DELPLANQUE B, LE ROY B, BAISSSET JM, *et al.* (1996). Abnormal CIII distribution causes delayed postprandial lipid response in normolipemic subjects with premature coronary heart disease. *66th EAS, Florence*.
8. RODRIGUEZA WV, WILLIAMS KJ, ROTHBLAT GH, PHILLIPS MC (1997). Remodeling and shuttling: mechanisms for the synergistic effects between different acceptor particles in the mobilization of cellular cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17 : 383-93.
9. SAKR SW, SENAULT C, VACHER D, FOURNIER N, GIRARD-GLOBA A (1996). Oleic acid-rich fats increase the capacity of postprandial serum to promote cholesterol efflux from Fu5AH cells. *Biochim Biophys Acta*, 1300 : 49-55.
10. ROTHBLAT GH, DE LA LLERA-MOYA M, ATGER V, KELLNER-WEIBEL G, WILLIAMS DL, PHILLIPS MC (1999). Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J Lipid Res*, 40 : 781-96.
11. GINSBERG HN, LE NA, GOLDBERG IJ, *et al.* (1986). Metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins CIII and AI. Evidence that apolipoprotein CIII inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase *in vivo*. *J Clin Invest*, 78 : 1287-95.

12. KASHYAP ML, BARNHART RL, SRIVASTAVA LS, PERISUTTI G, ALLEN C, HOGG E, GLUECK CJ, JACKSON RL (1983). Alimentary lipemia: plasma high density lipoprotein and apolipoproteins C-II and C-III in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*, 37 : 233-43.
13. AALTO-SETÄLÄ K, FISHER EA, CHEN X, CHAJEK-SHAUL T, HAYEK T, ZECHNER R, WALSH A, RAMAKRISHNAN R, GINSBERG HN, BRESLOW JL (1992). Mechanism of hypertriglyceridemia in human apolipoprotein (Apo) CIII transgenic mice. Diminished very low density lipoprotein fractional catabolic rate associated with increased Apo CIII and reduced Apo E on the particles. *J Clin Invest*, 90 : 1889-900.
14. ITO Y, AZROLAN N, O'CONNELL A, WALSH A, BRESLOW JL (1990). Hypertriglyceridemia as a result of human apolipoprotein C-III gene expression in transgenic mice. *Science*, 249 : 790-3.
15. WANG CS, MCCONATHY WJ, KLOER HU, ALAUPOVIC P (1985). Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest*, 75 : 384-90.
16. AGNANI G, BARD JM, CANDELIER L, DELATTRE S, FRUCHART JC, CLAVEY V (1991). Interaction of LpB, LpB:E, LpB:C-III, and LpB:C-III:E lipoproteins with the low density lipoprotein receptor of HeLa cells. *Arterioscler Thromb*, 11 : 1021-9.
17. CURRY MD, MCCONATHY WJ, FESMIRE JD, ALAUPOVIC P (1980). Quantitative determination of human apolipoprotein CIII by electroimmunoassay. *Biochim Biophys Acta*, 617 : 505-13.
18. DE LA LLERA MOYA M, ATGER V, PAUL JL, FOURNIER N, MOATTI N, GIRAL P, FRIDAY KE, ROTHBLAT G (1994). A cell culture system for screening human serum for ability to promote cellular cholesterol efflux. Relations between serum components and efflux, esterification, and transfer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 14 : 1056-65.
19. SACKS FM, ALAUPOVIC P, MOYE LA, *et al.* (2000). VLDL, Apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the cholesterol and recurrent events (CARE). *Trial Circulation*, 102 : 1886-92.
20. SYVANNE M, CASTRO G, DENGREMONT C, *et al.* (1996). Cholesterol efflux from Fu5AH hepatoma cells induced by plasma of subjects with or without coronary artery disease and non-insulin-dependent diabetes : importance of LpAI-All particles and phospholipid transfer protein. *Atherosclerosis*, 127 : 245-53.
21. CHUNG BH, FRANKLIN F, CHO BH, SEGREST JP, HART K, DARNELL BE (1998). Potencies of lipoproteins in fasting and postprandial plasma to accept additional cholesterol molecules released from cell membranes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18 : 1217-30.
22. SENAULT C, LE ROY B, SYEDA F, THAMINY A, MENDY F, DELPLANQUE B (1999). Increased postprandial plasma capacity of cellular cholesterol efflux in normolipidemic subjects. *71st EAS Congress Athens-Greece, May, Atherosclerosis*, 144 : 41.
23. SYEDA F, SENAULT C, DELPLANQUE B, LE ROY B, THAMINY A, RUELLAND A, MENDY F. The capacity of chylomicrons to modulate cell cholesterol efflux in the postprandial plasma of normolipidemic men. À paraître.

24. PATSCH JR, KARLIN S, SCOTT LW, SMITH LC GOTTO AM (1983). Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80 : 1449-53.

25. PATSCH JR, MIESENBÖCK G, HOPFERWIESER T, MÜHLBERGER V, KNAPP E, DUNN JK, GOTTO A, PATSCH W (1992). Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*, 12 : 1336-45.

Illustrations

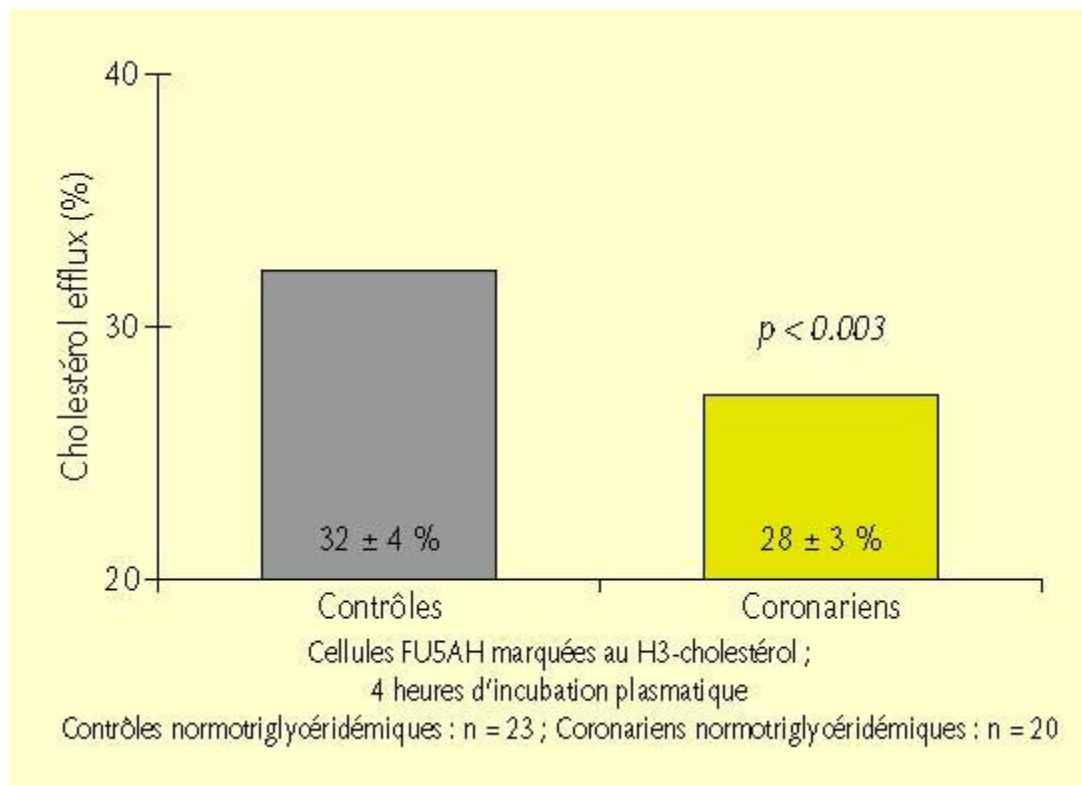


Figure 1. Comparaison de la capacité du plasma à jeun à promouvoir l'efflux de cholestérol chez des sujets contrôles et coronariens normolipidémiques.

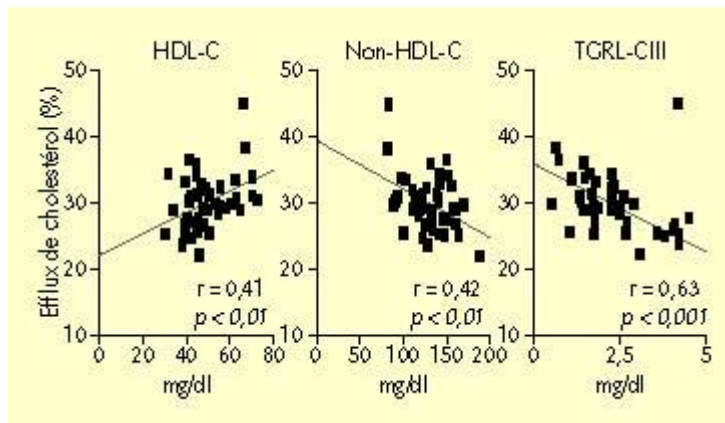


Figure 2. *Corrélation entre la capacité du plasma de sujets contrôles et coronariens normolipidémiques à effluer le cholestérol et les valeurs plasmiques d'HDL-C, non-HDL-C et TGRL-CIII.*

Contrôle normotriglycéridémiques : n = 23.

Coronariens normotriglycéridémiques : n = 20.

Non-HDL-C = CT HDL-C.

TGRL-CIII : fraction des apoCIII portées par less TGRL.

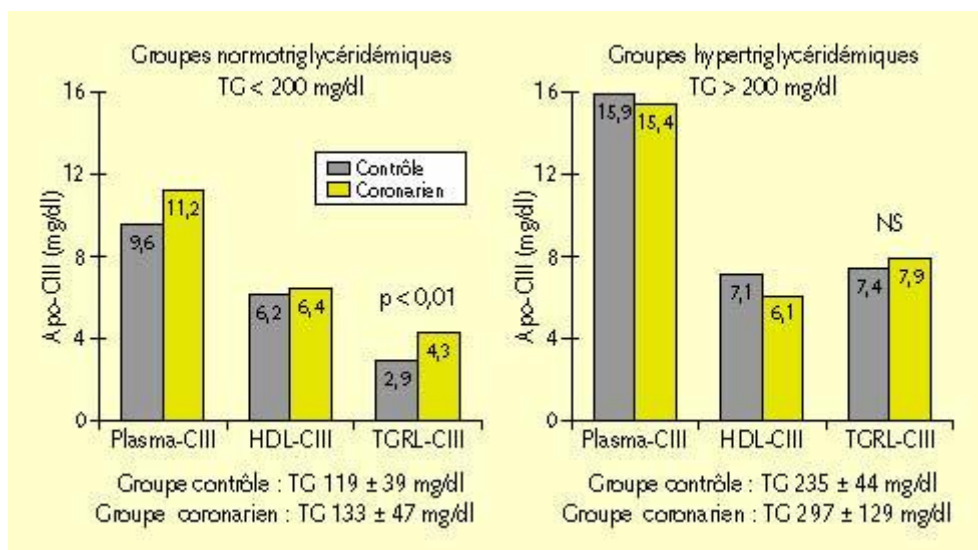


Figure 3. Distribution des apoCIII entre TGRL et HDL chez des sujets normotriglycéridémiques (< 200mg/dl) ou hypertriglycéridémiques (> 200 mg/dl) présentant ou non une maladie coronarienne : seule l'augmentation des TGRL-CIII chez des normotriglycéridémiques est un marqueur de la maladie coronarienne.

TGRL-CIII : fraction des apoCIII portées par les TGRL.

HDL-CIII : fraction des apoCIII portées par les HDL.

Contrôles normotriglycéridémiques : n = 9.

Coronariens normotriglycéridémiques : n = 17.

Contrôles hypertriglycéridémiques : n = 4.

Coronariens hypertriglycéridémiques : n = 12.

Tableau 1. Profil lipidique et apoprotéique des sujets contrôles et coronariens normolipidémiques à jeun.

	Contrôles	CAD	
(mg/dl)			
CT	175 ± 18	186 ± 19	NS
LDL-C	109 ± 22	119 ± 22	NS
HDL-C	51 ± 12	47 ± 9	NS
TG	74 ± 27	99 ± 16	p < 0,001
Non-HDL-C	124 ± 25	139 ± 22	p < 0,05
Apo B	78 ± 13	81 ± 9	NS
Apo A1	144 ± 23	138 ± 18	NS
Lp-A1	50 ± 11	45 ± 7	p < 0,07
Lp-A1:AII	94 ± 21	93 ± 19	NS
Apo CIII	9,5 ± 2,0	10,2 ± 2,0	NS
TGRL-CIII	1,6 ± 0,6	2,9 ± 1,0	p < 0,001
HDL-CIII	7,1 ± 2,0	6,8 ± 1,5	NS
CIII-Ratio	0,24 ± 0,10	0,44 ± 0,16	p < 0,001

Contrôles normotriglycéridémiques : n = 23.

Coronariens normotriglycéridémiques : n = 20.

Non-HDL-C = CT-HDL-C.

TGRL-CIII : fraction des apoCIII portées par les TGRL.

HDL-CIII : fraction des apoCIII portées par les HDL.

CIII-ratio : rapport dit athérogène = TGRL-CIII/HDL-CIII.

Tableau 2. Corrélation entre la capacité du plasma des groupes contrôles et coronariens normolipidémiques à effluer le cholestérol et les valeurs des lipides et apolipoprotéines plasmatiques.

	Contrôles	CAD	Tous
HDL-C	0,29	0,51	0,41
		p < 0,05	p < 0,01
Lp-A1	0,40	0,65	0,53
		p < 0,001	p < 0,001
TG	-0,14	-0,05	-0,28
Non-HDL-C	-0,33	-0,34	-0,42
			p < 0,01
HDL-CIII	0,33	NS	0,24
TGRL-CIII	-0,49	-0,59	-0,63
	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,001
CIII-Ratio	-0,51	-0,61	-0,64
	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,001

Contrôles normotriglycéridémiques : n = 23.

Coronariens normotriglycéridémiques : n = 20.

Non-HDL-C = CT - HDL-C.

TGRL-CIII : fraction des apo-CIII portées par les TGRL.

HDL-CIII : fraction des apo-CIII portées par les HDL.

CIII-ratio : rapport dit athérogène = TGRL-CIII/HDL-CIII.