

VÉRONIQUE DION ROY

**FACTEURS DE RISQUE D'ATHÉROSCLÉROSE
MENANT À LA MALADIE CORONARIENNE :
L'ÉVALUATION DU RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE CHEZ DE
JEUNES ADULTES APPAREMMENT EN SANTÉ PAR LA MESURE
DU TISSU ADIPEUX ABDOMINAL AVEC IMAGERIE PAR
RÉSONANCE MAGNÉTIQUE**

Mémoire présenté
à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université Laval
dans le cadre du programme de maîtrise en Médecine expérimentale
pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2012

Résumé

L'excès de tissu adipeux abdominal (TAA) viscéral est associé à des désordres métaboliques telles la résistance à l'insuline et la dyslipidémie athérogénique. Ceux-ci sont liés à l'athérosclérose et sont précurseurs d'événements coronariens.

Le premier objectif de cet ouvrage consiste à démontrer la reproductibilité des mesures du TAA identifiées par imagerie par résonance magnétique (IRM) auprès de jeunes adultes apparemment en santé. Le deuxième objectif est de valider ces mesures dans l'évaluation du risque cardiométabolique dans la même population.

L'instrument retenu est l'IRM. Les coupes axiales ont été analysées par une méthode de détection semi-automatique du tissu adipeux sous-cutané (SAT) et du tissu adipeux viscéral (VAT). L'IRM mesure l'adiposité abdominale sans exposition à des radiations ionisantes.

Les 283 individus (143 femmes - 140 hommes) sont âgés en moyenne de 26 ± 4 ans. Ils ont un indice de masse corporelle de 23.3 ± 3.7 kg/m² et un tour de taille de 79.5 ± 10.8 cm. Les comparaisons par la concordance de Lin des deux observateurs ont confirmé un accord supérieur pour le SAT (0.97, $p < 0.00001$) et pour le VAT (0.97, $p < 0.00001$). Des analyses intra-observateurs ont démontré un accord supérieur : SAT : 0.99 ($p < 0.00001$) et VAT : 0.95 ($p < 0.00001$). Le VAT a été corrélé avec les mesures anthropométriques et les éléments du bilan lipidique.

L'IRM est une méthode reproductible pour quantifier le SAT et le VAT et l'évaluation du VAT par IRM peut identifier le risque cardiométabolique dans cette population.

Collaborateurs et diffusion

Collaborateurs et implication

Voici la liste des différentes personnes ayant participé au processus d'apprentissage et ayant aidé à bonifier le présent document.

Larose Éric D.V.M., M.D., FRCPC, FAHA

Directeur de recherche et chercheur principal

Després Jean-Pierre Ph.D., FAHA

Co-directeur de recherche et co-chercheur

Poirier Paul M.D., Ph.D., FRCPC, FACC, FAHA

Co-chercheur

Amyot Marc M.Sc.

Participation au développement de la technique de mesure et coordonnateur de recherche

Tizon-Marcos Helena M.D.

Soutien lors de la rédaction de la méthodologie et de l'analyse des résultats

Côté Julie M.D.

Participation au développement de la technique de mesure

De Larochellière Élianne B.Sc.

Participation à la validation des mesures et à la relecture du mémoire

Diffusion des résultats

Par affiche

Mai 2009

Journée de la recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec;

Fidélité intra-observateur de la quantité de tissu adipeux abdominal mesurée par imagerie par résonance magnétique

Juin 2009

Journée de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université Laval;

Évaluation du risque cardiométabolique chez de jeunes adultes apparemment sains

Mai 2010

Séminaire en médecine expérimentale;

La fiabilité et la validité de la mesure du tissu adipeux abdominal par imagerie par résonance magnétique dans l'évaluation du risque cardiométabolique chez des jeunes adultes apparemment en santé : Sous-étude LV-GEN

Avant-propos

La vie nous réserve toujours des surprises. Tout au long de mes études universitaires de premier cycle, j'ai éprouvé le besoin de me spécialiser davantage. Après dix-huit mois sur le marché du travail, le besoin était encore présent et les études supérieures sont devenues une avenue qui allait de soi.

Mon passage aux études supérieures a été l'expérience la plus marquante de ma vie à ce jour : non seulement pour les connaissances et les contacts professionnels, mais aussi pour plusieurs apprentissages, notamment la rigueur, la persévérance, l'engagement professionnel et la minutie.

Tout d'abord, je tiens à remercier Dr Larose, directeur de maîtrise, Dr Després, co-directeur ainsi que Dr Poirier, co-directeur conseil. Je ne pourrais passer sous silence l'implication de Marc Amyot ainsi que tous les membres de l'équipe de Dr Larose pour leur aide au quotidien. Je tiens aussi à remercier Dr Larivière, directeur de programme, de m'avoir permis de suivre un chemin non traditionnel pour l'aboutissement de ma maîtrise.

Ensuite, j'ai eu la chance de rencontrer des personnes exceptionnelles au Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec et je tiens à les remercier bien sincèrement.

Et c'est avec une grande fierté que je dépose mon mémoire, le fruit de trois années de labeurs. Je termine ma maîtrise, prête à relever de nouveaux défis.

Véronique Dion Roy
Candidate à la maîtrise

« Quand tu arrives en haut de la montagne, continue de grimper... »

Proverbe tibétain

« La rigueur vient toujours à bout de l'obstacle »

Léonard de Vinci

Table des matières

Résumé.....	iii
Collaborateurs et diffusion.....	v
Avant-propos	vii
Table des matières	xi
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des figures	xiv
Liste des abréviations.....	xv
Introduction générale	17
Revue de littérature	21
1. L'athérosclérose.....	21
1.1. Les lipides	21
1.2. Anatomie des vaisseaux sanguins.....	23
1.3. Développement de l'athérosclérose	24
1.4. Histoire des connaissances.....	27
1.5. L'athérosclérose, un facteur de risque des MCV.....	27
2. La maladie vasculaire	31
2.1. Préambule sur la maladie vasculaire.....	31
2.2. Qu'est-ce qu'un événement vasculaire relié à l'athérosclérose.....	31
2.2.1. Atteinte des artères coronaires.....	32
2.2.1.1. Angine stable	32
2.2.1.2. Angine instable	32
2.2.1.3. Infarctus du myocarde	33
2.2.1.4. Mort subite.....	33
2.2.1.5. Insuffisance cardiaque ischémique	34
2.2.2. Atteinte des artères cérébrovasculaires.....	35
2.2.2.1. Ischémie cérébrale transitoire	35
2.2.2.2. Accident vasculaire cérébrale	35
2.2.3. Atteinte des artères périphériques.....	36
2.2.3.1. Claudication intermittente – Ischémie	36
3. Les facteurs de risques traditionnels des MCV	37
3.1. Facteurs de risque non-modifiables des MCV.....	38
3.1.1. Âge.....	38
3.1.2. Sexe.....	39
3.1.3. Antécédents familiaux	40
3.2. Facteurs de risque modifiables de MCV.....	40
3.2.1. Diabète	41
3.2.2. Dyslipidémie.....	44
3.2.3. Hypertension artérielle.....	46
3.2.4. Tabagisme	47
3.2.5. Sédentarité	49
3.2.6. Habitudes de vie.....	50
3.2.7. Excès de poids – Obésité	50
4. Outils de prédiction de MCV	53
4.1. Score de Framingham	53

4.2. Systematic COronary Risk Evaluation	56
4.3. Prospective Cardiovascular Münster study.....	59
5. L'obésité	63
5.1. L'obésité abdominale.....	65
5.2. Le tissu adipeux abdominal	68
6. Un facteur de risque émergent : le syndrome métabolique	69
6.1. Définitions	69
6.2. Le syndrome métabolique et l'athérosclérose	71
6.3. Les marqueurs métaboliques et les événements cardiaques	71
6.3.1. Protéine C-Réactive	72
6.3.2. Cytokines – Interleukine-6.....	72
6.3.3. Adiposité.....	74
7. L'imagerie par résonance magnétique	75
7.1. Historique.....	75
7.2. Fonctionnement	75
7.3. Contre-indications.....	76
7.4. Méthodes et technologies utilisées à ce jour pour mesurer le tissu adipeux abdominal.....	77
7.4.1. Mesures anthropométriques et anthropomorphiques	77
7.4.1.1. Indice de masse corporelle.....	77
7.4.1.2. Tour de taille	78
7.4.2. Évaluation du gras corporel	80
7.4.2.1. Bio-impédance	80
7.4.2.2. Les plis adipeux	80
7.4.3. Imagerie de l'adiposité.....	81
7.4.3.1. Tomographie axiale – L'étalon d'or	81
7.4.3.3. Absorptiométrie à rayons X à double énergie – DEXA	82
7.4.3.4. Imagerie par résonance magnétique	82
7.5. L'enjeu des risques associés aux radiations ionisantes.....	85
8. Revue de littérature en bref.....	87
9. Hypothèses et objectifs	89
9.1. Hypothèses.....	89
9.2. Objectifs.....	90
10. Méthodologie	91
10.1. Population	91
10.2. Mesures anthropométriques et analyses sanguines.....	92
10.3. Images par IRM du tissu adipeux et l'analyse.....	92
10.4. Analyses statistiques	95
11. Résultats.....	97
12. Discussion.....	101
13. Conclusion et perspectives.....	105
Bibliographie	107

Liste des tableaux

Tableau 1 – Classification des taux de LDL-cholestérol	23
Tableau 2 – Corrélation entre les facteurs de risque et la combinaison des dépôts fibreux ainsi que des plaques fibreuses	29
Tableau 3 – 3 scénarios pour l'établissement du diagnostic de diabète	41
Tableau 4 – Classification du poids par l'IMC, la circonférence de la taille et les risques associés pour la santé	51
Tableau 5 – Table d'estimation du risque sur 10 ans pour le développement de maladies coronariennes pour les hommes et les femmes.....	54
Tableau 6 – Risque sur 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales dans la population à haut risque de maladies cardiovasculaires. Charte basée sur le cholestérol total	57
Tableau 7 – Risque sur 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales dans la population à faible risque de maladies cardiovasculaires. Charte basée sur le cholestérol total.....	57
Tableau 8 – Risque sur 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales dans la population à haut risque de maladies cardiovasculaires. Charte basée sur le ratio du cholestérol total sur le HDL-C.	58
Tableau 9 – Risque sur 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales dans la population à faible risque de maladies cardiovasculaires. Charte basée sur le ratio du cholestérol total sur le HDL-C.	58
Tableau 10 – Charte PROCAM pour calculer le risque d'événement coronarien.....	60
Tableau 11 – Différentes définitions du syndrome métabolique	70
Tableau 12 – Mesures de tour de taille selon les spécificités ethniques.....	79
Tableau 13 – Définitions des régions de tissu adipeux abdominal décrites	84
Tableau 14 – Description des caractéristiques de la population	98
Tableau 15 – Corrélations entre le SAT et le VAT avec les facteurs de risques traditionnels cardiométaboliques	99

Liste des figures

Figure 1 – Principales causes de décès, en nombre et en pourcentage, Canada, 2004.....	17
Figure 2 – Structure des vaisseaux sanguins	24
Figure 3 – Processus d'accumulation de dépôts de graisse dans les vaisseaux.....	25
Figure 4 – Pourcentage de Canadiens âgés de 18 ans et plus étant en surplus de poids ou obèse selon l'IMC, 2005.....	64
Figure 5 – L'évolution de l'obésité aux États-Unis depuis les 20 dernières années	65
Figure 6 – Distribution du tissu adipeux.....	66
Figure 7 – Effets de l'IL-6 par le biais de différents mécanismes dans le développement de la résistance à l'insuline et l'athérosclérose.....	73
Figure 8 – Protocole de mesure du tour de taille pour les professionnels	78
Figure 9 – Compartiment du tissu SAT versus VAT.....	94
Figure 10 – Identification du tissu adipeux par la méthode <i>FWHM</i>	95

Liste des abréviations

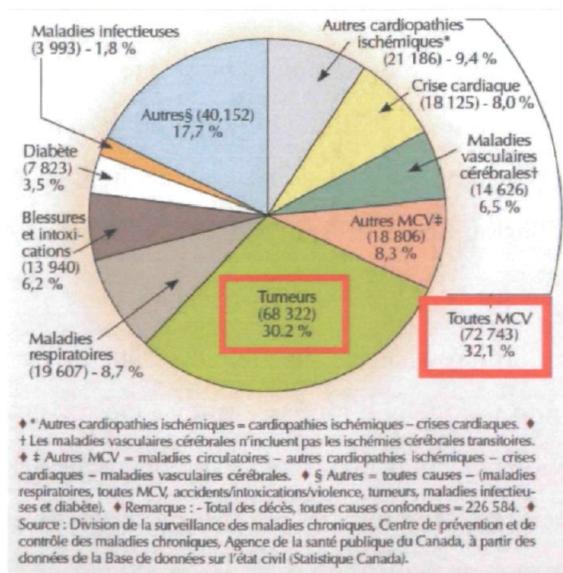
AHA	(<i>American Heart Association</i>)
AVC	Accident vasculaire cérébral
BSA	(<i>Body surface area</i>); Aire de surface corporelle
CRP	(<i>C-reactive protein</i>); Protéine C-réactive
CT	(<i>Computed tomography</i>); Tomographie axiale
DEXA	(<i>Dual energy X-ray absorptiometry</i>); Absorptiométrie à rayons X à double énergie
FRS	(<i>Framingham risk score</i>) Score du risque de Framingham
HDL	(<i>High density lipoprotein</i>); Lipoprotéines de haute densité
HDL-C	(<i>High density lipoprotein cholesterol</i>); Lipoprotéines de haute densité
Hg	Mercure
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de confiance
ICRP	(<i>International commission on radiological protection</i>)
IDF	(<i>International Diabetes Federation</i>)
IMC	Indice de masse corporelle (<i>Body Mass Index - BMI</i>)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
kcal	Kilocalorie
kg	kilogramme
LDL-C	(<i>Low density lipoprotein cholesterol</i>); Lipoprotéines de basse densité
M	Million
MCV	Maladies cardiovasculaires
MetS	(<i>Metabolic syndrome</i>); Syndrome métabolique
ml	Millilitre
mm	Millimètre
Mmol/L	Millimole par litre
MS	Mort subite
mSv	Millisievert
NCEP	(<i>National Cholesterol Education Program</i>)
OMS	Organisation mondiale de la santé
SAT	(<i>Subcutaneous adipose tissue</i>); Tissu adipeux sous-cutané
SD	(<i>Standard deviation</i>); Écart-type
TA	Tension artérielle
TAAT	(<i>Total abdominal adipose tissue</i>); Tissu adipeux abdominal total
VAT	(<i>Visceral adipose tissue</i>); Tissu adipeux viscéral
TT	(<i>Waist circumference</i>); Circonférence de taille
WHR	(<i>Waist-to-hip ratio</i>); Ratio taille/hanche

Introduction générale

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les maladies cardiovasculaires (MCV) sont une des premières causes de mortalité dans le monde. Non seulement mènent-elles au point de vue des décès, mais elles augmentent le risque de récurrences après un premier événement cardiovasculaire [1]. Il est estimé que 30% de la mortalité mondiale est imputable aux MCV représentant donc 17.3 millions (M) de décès annuellement. En 2008, 7.3 M des décès ont été attribuables à la cardiopathie coronarienne et 6.2 M reliés à un accident vasculaire cérébral (AVC) [2].

Au Canada, en 2004, les MCV étaient aussi la cause principale de décès (32.1 %) suivie de près par les tumeurs cancéreuses (30.2 %). On retrouve les principales causes de décès au Canada à la figure 1. Il est à noter qu'en 2007, 1.3 M de Canadiens ont reçu un diagnostic d'une MCV [3].

Figure 1 – Principales causes de décès, en nombre et en pourcentage, Canada, 2004



Source : Suivi des maladies du cœur et des accidents cardiovasculaires cérébraux au Canada, Agence de la santé publique du Canada, 2009 [3]

Compte tenu de la prévalence importante du diagnostic de MCV au cours des dernières décennies, certains facteurs ont été reconnus comme étant prédisposants au développement de ces maladies. L'évaluation du risque cardiovasculaire se fait par l'identification de différents facteurs [4]. Dans un premier temps, l'évaluation tient compte de facteurs non modifiables, c'est-à-dire l'âge, le sexe et les antécédents familiaux. Par la suite, s'ajoute à ces derniers une panoplie de facteurs modifiables qui peuvent influencer le processus de développement de l'athérosclérose menant à des MCV, tels que le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et l'hypercholestérolémie, le diabète, ainsi que la sédentarité [3-5]. L'ensemble des facteurs nommés auparavant est identifié comme étant les facteurs de risque traditionnels. Ces sujets seront développés dans les sections à venir.

Il est estimé que 80 % de la population canadienne présente au moins un facteur de risque de MCV (tabagisme quotidien, sédentarité, excès de poids, consommation de fruits et de légumes inférieure aux apports recommandés, hypertension artérielle et diabète), que le tiers en combine deux et que 11 % en cumule au moins trois [4]. Compte tenu de la nature modifiable d'un grand nombre de ces facteurs de risque, il est tout à fait justifié de prendre les mesures pour les prévenir et/ou les contrôler.

L'athérosclérose est considérée comme étant une maladie chronique multifactorielle évoluant de manière progressive tout au long de la vie [6]. Les artères atteintes par l'athérosclérose sont les artères coronaires qui irriguent le myocarde, celles destinées au cerveau ainsi que celles qui irriguent les organes abdominaux et les membres inférieurs [6].

Au cours des vingt dernières années, un nouveau facteur de risque modifiable de MCV a été identifié : le syndrome métabolique. Celui-ci a été reconnu comme étant un amalgame de facteurs inter-reliés qui contribuent au développement des MCV [7, 8]. L'ajout de ces facteurs métaboliques aux facteurs de risque traditionnels des MCV permet de lier ces derniers aux dysfonctions métaboliques associées à un excédent de tissu adipeux, particulièrement le tissu adipeux viscéral (VAT) [9-11].

L'OMS a décrété une épidémie mondiale d'obésité [12]. D'ailleurs, l'importante augmentation de divers troubles de santé corrèle avec l'augmentation du poids et du tour de taille [4]. Dans la culture populaire, l'obésité fait référence au surplus de tissu adipeux. Le tissu adipeux est complexe et ne peut être considéré uniquement comme étant un élément faisant préjudice à l'esthétisme [13]. Une distinction peut être faite à l'égard des différents types de tissus adipeux abdominaux puisque ceux-ci ont des particularités métaboliques différentes [14, 15].

Au cours des dernières décennies, plusieurs outils ont été utilisés et/ou développés pour quantifier le tissu adipeux. Des préoccupations grandissantes envers l'exposition aux radiations et les conséquences qui sont associées à l'utilisation de la tomographie axiale (*Computed Tomography* [CT]), telles que le cancer, ont développé l'intérêt envers d'autres technologies [16]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technologie employée depuis une trentaine d'années déjà [16]. Comme nous le verrons, cette technique permet de mesurer le tissu adipeux.

En effet, les liens établis entre le tissu adipeux abdominal et les MCV ont justifié le développement d'un outil permettant la quantification du tissu adipeux afin de mieux comprendre son impact sur la maladie. L'utilisation de l'IRM comme outil quantitatif répond en tous points aux préoccupations de l'heure sur la diminution des risques d'exposition à des radiations ainsi qu'à une meilleure compréhension de la relation entre le tissu adipeux et la maladie.

Le présent document se veut être une revue de la littérature sur les connaissances actuelles de l'athérosclérose, une rétrospective des facteurs de risque traditionnels de l'athérosclérose et une ouverture sur le facteur de risque non-traditionnel qu'est le syndrome métabolique. Un lien entre les facteurs de risque traditionnels et non-traditionnels sera fait avec l'obésité abdominale. Par la suite, une hypothèse scientifique sera élaborée et une présentation de la méthodologie sera faite. En ce qui a trait aux résultats, les corrélations prévues ont été confirmées entre le tissu adipeux sous-cutané et le tissu adipeux viscéral avec les

marqueurs traditionnels de risque cardiométaboliques. De plus, l'étude faite au sein de notre laboratoire a démontré la reproductibilité de l'IRM comme technique pour quantifier les deux types de tissus adipeux, soit le sous-cutané et le viscéral. Les résultats obtenus sont bons et ils sont suffisants pour confirmer que la technique développée est très bonne pour quantifier le tissu adipeux abdominal. En effet, sans la présence de facteurs risque traditionnel, nous avons démontré que le tissu adipeux viscéral associé à des marqueurs métaboliques, pouvait conduire à un événement coronarien éventuel dans une population canadienne, jeune et caucasienne. Enfin, une conclusion et les perspectives pour le futur seront élaborées.

Revue de littérature

Dans cette section, plusieurs thèmes seront abordés. Dans un premier temps une description de l'athérosclérose sera élaborée. Par la suite, une présentation de la maladie coronarienne sera faite; les différentes atteintes selon les artères touchées : les artères coronaires, cérébrovasculaires ou encore périphériques. Dans un troisième temps, les facteurs de risque traditionnels seront exposés en deux catégories : les risques non-modifiables et les risques modifiables. Pour continuer, les facteurs de risque chez les 12-19 ans seront comparés avec les facteurs retrouvés chez les plus de 20 ans. Une liste d'outils de prédiction de l'athérosclérose composera le point suivant. L'obésité abdominale sera alors décrite et une distinction entre le tissu adipeux sous-cutané et le tissu adipeux viscéral sera faite, ce qui mènera à la présentation du facteur de risque non traditionnel que représente le syndrome métabolique. Un portrait des marqueurs métaboliques en lien avec les événements cardiaques sera brossé et différents outils d'évaluation du tissu adipeux seront répertoriés. Enfin, différentes technologies utilisées dans l'évaluation du tissu adipeux seront exposées.

1. L'athérosclérose

La section portant sur l'athérosclérose se présente comme suit : le sujet des lipides sera abordé compte tenu de leurs rôles majeurs dans le processus de développement de l'athérosclérose. Une description des structures des vaisseaux suivra. Ensuite, le processus de développement de l'athérosclérose en lui-même sera exposé et une brève revue historique des hypothèses de son développement suivra. La section se terminera avec le lien établi entre la présence de l'athérosclérose et le développement des MCV.

1.1. Les lipides

Les lipides sont un groupe important de composés organiques. Ils constituent 18 à 25% de la masse corporelle chez un adulte mince [17]. Étant donné que les lipides sont hydrophobes, pour devenir solubles dans le plasma et pour ainsi circuler dans l'organisme,

il y a formation d'un complexe avec des protéines. Ces particules de lipides et de protéines sont appelées des lipoprotéines. Les protéines qui constituent le complexe lipide-protéine sont de type apoprotéines (apo). Chaque protéine accomplit des fonctions spécifiques [18]. Les quatre principales classes de lipoprotéines sont les chylomicrons, les lipoprotéines de très basse densité (VLDL – *very low-density lipoprotein*), les lipoprotéines de basse densité (LDL – *low-density lipoproteins*) et les lipoprotéines de haute densité (HDL – *high density lipoproteins*) [18].

Voici sommairement le métabolisme de ces lipoprotéines retrouvées dans l'organisme. Les VLDL sont produites par le foie et lorsqu'elles intègrent la circulation, elles sont hydrolysées en LDL. Il a été démontré qu'une partie des LDL est composée de particules petites et denses et celles-ci ont un important potentiel athérogène [19]. Les chylomicrons sont formés dans les cellules épithéliales de la muqueuse de l'intestin grêle suite à l'ingestion de gras alimentaires [18]. Ils sont sécrétés dans la lymphe puis redirigés vers la circulation sanguine [20].

Le LDL est le transporteur de 75% du cholestérol total du sang circulant dans le corps. Il a la fonction de réparer les membranes et synthétiser les hormones stéroïdes et les sels biliaires. Le cholestérol est un composant essentiel de toute membrane cellulaire. Le LDL est dégradé en cholestérol (LDL-C) lorsque les cellules le requièrent. En présence d'une trop grande quantité de ces particules, une accumulation de cholestérol se forme à l'intérieur et autour des fibres musculaires lisses des artères – endroit où, à long terme, il y aura développement d'athérosclérose. C'est pourquoi, en langage populaire, le LDL est appelé le « mauvais cholestérol ». Une classification du taux de LDL-C selon le niveau de risque de MCV est présentée dans le tableau 1. Le HDL-C quant à lui, retire l'excédent de cholestérol des cellules en le transportant jusqu'au foie où il est éliminé. Le HDL-C est considéré comme étant le « bon cholestérol » vu sa fonction prévenant l'accumulation de cholestérol et lorsque le taux de HDL-C est élevé, ceci est associé à un risque plus faible de MCV [18, 21].

Tableau 1 – Classification des taux de LDL-cholestérol

Niveau de risque de MVC	Taux de LDL-C dans le sérum (mmol/L)
Très faible (optimal)	< 2.59
Faible	2.60 – 3.34
Modéré	3.35 – 4.11
Élevé	4.12 – 4.89
Très élevé	≥ 4.90

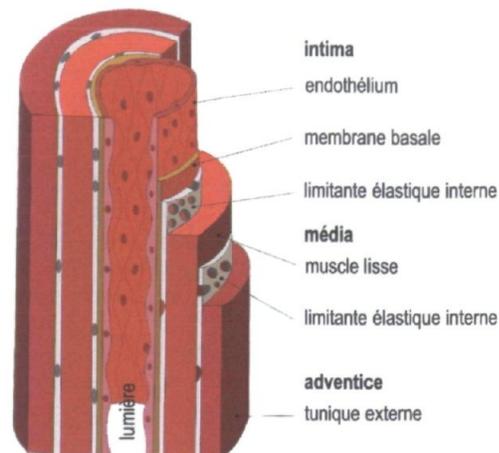
Adapté de : NCEP ATP III Guidelines p.3164 [21]

En plus des lipoprotéines, la famille des lipides inclut les triglycérides (TG) (graisses et huiles), les phospholipides (lipides contenant du phosphore), les stéroïdes (lipides contenant des structures cycliques d'atome de carbone), les eicosanoïdes (lipides à 20 carbones) et divers d'autres lipides comme les acides gras [17].

1.2. Anatomie des vaisseaux sanguins

Les vaisseaux sanguins sont constitués de trois enveloppes, de la plus profonde à la plus superficielle a) la tunique interne – ou l'intima, b) la tunique moyenne et c) la tunique externe (Figure 2). L'intima est composée de l'endothélium, d'une membrane basale et d'une couche élastique appelée *limitante élastique interne*. De façon courante, l'endothélium est le seul tissu qui est en contact avec le sang et l'espace creux dans lequel il circule est nommé la lumière [22].

Figure 2 – Structure des vaisseaux sanguins

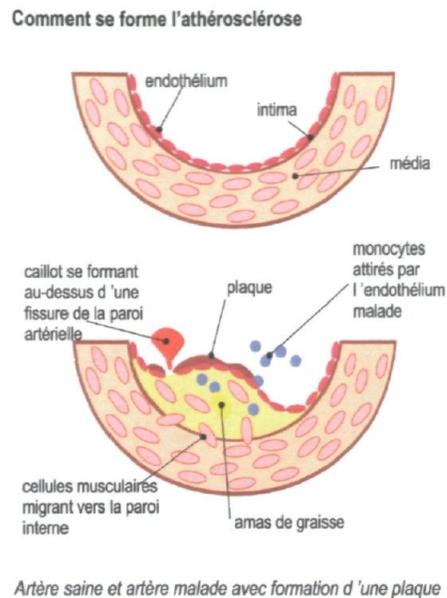


Source : Fédération française de cardiologie, fedecardio.com [2 janvier 2012]

1.3. Développement de l'athérosclérose

Le concept de l'athérosclérose se définit comme étant une pathologie résultant d'une accumulation de dépôt de graisses – principalement de cholestérol, de cellules et d'autres substances dans la paroi interne des artères de gros et de moyens calibres. Ces dépôts créent des plaques d'athérome. L'obstruction des artères peut être progressive ou instantanée (par la formation d'un caillot de sang par exemple) [6]. Au fil du temps, la lumière des vaisseaux, c'est-à-dire l'espace où circule le sang, est réduite jusqu'à ce qu'il ait une obstruction complète de l'artère (figure 3). L'accumulation de dépôt de graisse évolue tout au long de la vie d'un individu de façon plus ou moins importante. Celle-ci peut engendrer un processus de calcification sur une période plus ou moins longue et faire en sorte que les vaisseaux perdent de leur élasticité [23, 24]. Ces pathologies peuvent causer des problèmes circulatoires artériels au niveau des membres [25].

Figure 3 – Processus d'accumulation de dépôts de graisse dans les vaisseaux



Source : Fédération française de cardiologie, fedecardio.com [2 janvier 2012]

L'altération des vaisseaux sanguins est engendrée par deux situations qui diffèrent de celle de la plupart des autres tissus ou organes. Dans un premier temps la principale source de contact avec les tissus dans les artères est les cellules du muscle lisse et dans un deuxième temps, les sources d'altération du conduit artériel peuvent être chroniques : hypercholestérolémie, hypertension artérielle, usage du tabac, diabète, obésité, etc. D'ailleurs, les LDL oxydées constituent des facteurs de dysfonction endothéliale. Ceux-ci facilitent l'attraction des monocytes qui se transforment dans la paroi artérielle en macrophages, lesquels captent préférentiellement les LDL oxydées ce qui constitue une étape importante de l'athérogénèse [26, 27]. Ceci peut expliquer la progression des cellules spumeuses (cellule musculaire lisse ayant migré dans l'intima et chargée de LDL oxydées) à devenir des plaques fibreuses (nodules fibrino-lipidiques qui consiste en une accumulation de cellules spumeuses dans l'intima. Elles contiennent des lipides, des macrophages, des lymphocytes T, des cellules musculaires lisses et de fibres de collagène) puisque l'exposition n'est pas interrompue ou épisodique [27, 28].

Les apolipoprotéines sont des protéines qui sont attachées aux lipides hydrosolubles qui sont transportés dans le sang par le biais des molécules de cholestérol [29]. Il en existe plusieurs types, mais celles qui ont été reconnues davantage au cours des dernières années dans l'identification des risques des maladies coronariennes sont l'apoB [29] et l'apoA [29, 30]. L'apoB intervient dans l'absorption du LDL-C au niveau des cellules. C'est un excès en quantité de cette molécule qui déclenche le processus d'athérogénèse [30]. D'autre part, l'apoA qui travaille de concert avec un cofacteur, la *lecithin cholesterol acyl transferase*, a la tâche de retirer l'excès de cholestérol présent dans les tissus pour le retourner au foie [30].

Lorsque l'endothélium est endommagé, l'agrégation de plaquettes est favorisée et attire un type particulier de globules blancs, des phagocytes. Près de la lésion, le cholestérol et les triglycérides s'accumulent dans la couche interne de la paroi de l'artère. De plus, le processus inflammatoire attire des macrophages sur le site blessé. En réaction de la présence des plaquettes, des lipides et d'autres composants du sang, les cellules musculaires lisses et les fibres de collagènes de la paroi du vaisseau sanguin prolifèrent anormalement. Pour faire suite à cette prolifération et l'accumulation de lipides, une plaque d'athérome se forme et ferme peu à peu le passage du sang au fur et à mesure qu'elle croît. Cette plaque peut aussi créer une surface rugueuse qui attire des plaquettes, ce qui engage la formation d'un caillot obstruant encore davantage l'artère. La formation d'un thrombus ou un fragment de ce dernier peuvent se déplacer et ainsi aller obstruer l'écoulement du sang dans d'autres vaisseaux [31].

Ainsi, l'altération de l'endothélium, la structure interne des artères, a été proposée comme étant une cause importante dans le développement de l'athérosclérose. La dysfonction de ce tissu a été remarquée particulièrement au niveau des branches de l'arbre artériel qui démontrait une augmentation de l'agglomération de lipoprotéines dans l'artère [32] et des glycoprotéines adhésives à la surface des cellules endothéliales, créant la plaque fibreuse et permettant la progression de l'athérome [27].

Certaines études avec des animaux ayant subi une hypercholestérolémie artificielle, ont permises d'affirmer qu'il y avait trois processus de formation de lésions athérosclérotiques : (1) la prolifération de cellules du muscle lisse, de macrophages et de lymphocytes; (2) la formation par les cellules du muscle lisse d'une matrice de tissu conjonctif comprenant des fibres de protéines élastiques, du collagène et des protéoglycans; et (3) une accumulation de lipides et plus particulièrement de cholestérol libre et estérifié qui entoure la matrice et ses cellules associées [27, 32-34].

1.4. Histoire des connaissances

L'athérosclérose a été décrite une première fois en 1829 par Lobstein [35]. Sa définition décrivait une déficience nutritionnelle des parois artérielles. Le concept a évolué depuis. Toutefois, tout au long de l'histoire, le processus de l'athérosclérose s'est vu attribuer plusieurs mécanismes tels la réaction inflammatoire (en 1852), l'infiltration des lipides (en 1914), le vieillissement du mésenchyme (en 1920), l'agrégation des plaquettes (en 1948), une réponse des cellules artérielles à des toxines externes (en 1961) et en 1984, l'altération du métabolisme des lipides [28].

1.5. L'athérosclérose, un facteur de risque des MCV

Malgré l'accent mis sur les facteurs de risque cardiovasculaire dits « traditionnels » qui seront décrits plus loin dans cet ouvrage, des hypothèses sur un rapprochement possible entre la présence de l'obésité abdominale et le développement de l'athérosclérose ont été lancées par l'équipe de Jean Vague [36] dès les années 50. Selon leurs recherches, les altérations causées par la présence de tissu adipeux favorisent le développement de l'athérosclérose qui, elle, mène aux MCV.

L'athérosclérose est reconnue comme étant un facteur favorisant les MCV. Certaines études ont permis de faire des liens entre les différents facteurs de risque traditionnels de MCV rapportés et la présence d'athérosclérose. L'étude *Pathobiological Determinants of*

Atherosclerosis in Youth (PDAY), a permis de conclure qu'un niveau de LDL-C élevé favorisait la présence d'athérosclérose chez les jeunes (15-34 ans). Les artères ont été évaluées moins de 72 heures suivant le décès des individus par des pathologistes [37]. Toujours chez des jeunes (15-34 ans) ayant un profil lipidique à l'intérieur des valeurs recommandées, McGill H.C. et collègues ont démontré que des facteurs de risque non lipidiques tels le tabac, l'hypertension artérielle, l'obésité et la intolérance au glucose (signe avant-coureur de diabète) étaient des éléments qui stimulaient le développement de l'athérosclérose. Toutefois, une progression plus rapide de la maladie a été remarquée auprès de jeunes hommes comparativement aux jeunes femmes [38, 39].

Major William F. Enos et collègues ont effectué 300 autopsies sur de jeunes soldats décédés au cours de la guerre de Corée dans les années 50. L'âge moyen de ces soldats était de 22 ans. Dans 77.3 % des cœurs étudiés, des évidences de présence d'athérosclérose à différents niveaux de sévérité ont été trouvées [40]. Toujours par autopsie, une seconde étude menée auprès de 105 soldats américains décédés à la guerre du Vietnam a démontré que 45 % des soldats (âge moyen de 22 ans) avait une atteinte des vaisseaux sanguins par l'athérosclérose et 5 % en montrait un niveau sévère [41]. Les auteurs ont démontré dans ces études que les causes de l'athérosclérose pouvaient être une concentration élevée de LDL, un virus, de l'hypertension artérielle prolongée, le monoxyde de carbone issu de la cigarette et le diabète [31]. Ces études ont permis de mettre en perspective la présence hâtive de l'athérosclérose chez l'humain, et ce dès les années 70.

L'étude *Bogalusa Heart Study* est une étude épidémiologique longitudinale sur les risques cardiovasculaires auprès des 0 à 38 ans. Lors de la présentation de l'article, la cohorte comptait approximativement 14 000 sujets. Berenson G.S. et son équipe [42] ont compilé l'information de l'autopsie de 93 individus (âge moyen de 20 ans). Un des premiers constats a été que la majorité des individus présentaient des cellules spumeuses dans l'aorte. De plus, la prévalence des dépôts graisseux dans les artères coronaires augmentait avec l'âge, d'environ 50 % chez les sujets âgés entre 2 et 15 ans jusqu'à 85 % chez ceux qui étaient âgés entre 21 et 38 ans. Ils ont effectué une corrélation entre les dépôts graisseux

et les plaques fibreuses dans les régions de l'aorte et des artères coronaires afin de détecter les associations possibles avec les facteurs de risque (tableau 2).

Tableau 2 – Corrélation entre les facteurs de risque et la combinaison des dépôts fibreux ainsi que des plaques fibreuses

Facteurs de risque	Corrélation
IMC	$r = 0.48$
Pression artérielle systolique	$r = 0.55$
Triglycérides	$r = 0.50$
LDL-C	$r = 0.43$
Pression artérielle diastolique	$r = 0.22$
HDL-C	$r = - 0.16$

Source : Berenson, G.S., 1998 [42]

La conclusion face à ces résultats établit que la relation entre les dépôts graisseux et les plaques fibreuses est moyennement forte avec l'indice de masse corporelle (IMC), la pression artérielle systolique, les triglycérides ainsi que les LDL-C. De plus, lorsqu'il y avait un facteur de risque, 19.1 % de la surface de l'intima avait des dépôts graisseux au niveau de l'aorte. De même, lorsqu'il y avait deux facteurs de risque, le pourcentage augmentait à 30.3 %, trois facteurs de risque à 37.9 % et enfin, 35 % lorsque l'individu présentait quatre facteurs [42].

L'athérosclérose est donc un processus évolutif qui peut être accéléré par la présence de différents irritants tels qu'une pression artérielle augmentée, un haut niveau de triglycérides et de LDL-C ou encore par une présence importante de tissu adipeux. De plus, la présence d'athérosclérose est un facteur de risque important dans le développement des MCV.

Cette première section fait la lumière sur le développement de l'athérosclérose et les divers acteurs impliqués dans cette pathologie. Sa contribution dans le développement des MCV est sans équivoque et est bien connue comme étant un processus évolutif débutant en jeune âge.

2. La maladie vasculaire

Dans cette deuxième section de la revue de littérature, le sujet abordé est la maladie coronarienne. Tout d'abord les constituants des MCV seront présentés, suivra une description des événements coronariens reliés à l'athérosclérose. Enfin, une approche de la problématique de cette maladie en fonction du type de vaisseaux sanguins atteints – artères coronaires, cérébrovasculaires ou périphériques, sera jointe.

2.1. Préambule sur la maladie vasculaire

L'expression « *maladie vasculaire* » est une description clinique des maladies basée sur la présence d'athérosclérose dans les vaisseaux sanguins [28].

Les cardiopathies coronariennes regroupent les pathologies cardiaques qui sont provoquées par une ischémie myocardique – un apport insuffisant de sang au muscle cardiaque, secondaire à un rétrécissement de la lumière des artères coronaires [25, 43].

2.2. Qu'est-ce qu'un événement vasculaire relié à l'athérosclérose

Tel que discuté dans la section précédente, l'athérosclérose est un processus évolutif. Tout dépendant de l'endroit affecté et de la durée d'exposition aux facteurs aggravants, les conséquences sont diverses, mais tout aussi graves les unes que les autres. Les événements sont répertoriés selon les artères touchées : soit les artères coronaires, les artères cérébrovasculaires ou encore les artères périphériques. Les divers événements sont décrits dans les prochaines sous-sections en fonction des artères atteintes.

2.2.1. Atteinte des artères coronaires

Les artères coronaires sont celles qui irriguent le muscle cardiaque appelé myocarde.

2.2.1.1. Angine stable

L'angine stable est la conséquence d'un manque d'apport d'oxygène au myocarde due à une diminution du débit sanguin dans une ou plusieurs artères coronaires [44]. L'obstruction de la lumière de l'artère coronaire est provoquée par une accumulation de plaques d'athéromes [44]. L'angine stable est généralement déclenchée par une émotion forte, une activité physique plus intense qu'à l'habitude ou encore à la suite d'un repas copieux. Il s'agit là de moments où la demande en oxygène est augmentée [44]. Les changements de température peuvent aussi provoquer une crise d'angine. L'individu éprouve la sensation d'avoir la poitrine serrée ou écrasée. La douleur peut être ressentie dans le cou, le menton ou le long du bras gauche jusqu'au coude [22]. Pour certains, les crises d'angine ne produisent aucune douleur, elles sont alors appelées ischémie myocardique silencieuse. Cette situation est particulièrement fréquente auprès des personnes diabétiques étant atteintes de neuropathie diabétique – maladie du système nerveux périphérique ou autonome secondaire au diabète. Cette situation est spécialement dangereuse car la douleur est un signal d'alarme d'un infarctus imminent [22].

2.2.1.2. Angine instable

L'angine instable est un état de crise qui revient avec une douleur de haute intensité, peu importe le contexte, même au repos, et qui ne peut être soulagée par la médication de type vasodilatatrice. Les événements peuvent s'aggraver avec le temps et mener à un infarctus du myocarde [45].

2.2.1.3. *Infarctus du myocarde*

L'infarctus du myocarde est défini par la mort, la nécrose des myocytes (cellules musculaires du cœur) [46]. C'est une des complications majeures de l'athérosclérose [46]. Les cellules nécrosées du myocarde sont le résultat d'une constriction ou une obstruction de la lumière d'une artère coronaire, qui, par la diminution importante ou l'arrêt complet de la circulation sanguine provoque une hypoxie [46]. Le tissu nécrosé est remplacé par du tissu cicatriciel non-contractile et le muscle cardiaque perd sa force en partie – tout dépendant de la grosseur de la région atteinte. En plus de détruire le tissu myocardique, le système de conduction peut être affecté en engendrant des troubles du rythme cardiaque, voire même mener au décès en déclenchant une arythmie fatale, telle que la fibrillation ventriculaire [22]. Les signes et symptômes sont similaires à ceux de l'angine, mais parfois plus intenses ou subits.

L'oblitération d'une artère coronaire est faite selon deux mécanismes qui s'associent et s'auto-entretiennent – chacun renforçant l'activité de l'autre :

1. La formation d'un thrombus, d'un « caillot » de sang par les plaquettes qui s'agrègent, libérant des substances thrombogènes et déclenchant des réactions en chaîne, le plus souvent au niveau de plaque(s) d'athérome préexistante(s);
2. Le spasme coronaire, réduction brutale de la lumière artérielle liée à la vasomotricité des artères.

2.2.1.4. *Mort subite*

Le concept de « mort subite » (MS) fait référence à un effondrement brutal de la fonction cardiaque et/ou de l'homéostasie menant au décès dans un contexte de vie quotidienne, dans un délai très court se résumant à quelques minutes et n'ayant pas été précédé par des signes ou symptômes laissant présager l'issue. Seule l'autopsie permet d'élucider la cause du décès. Celle-ci sera classée dans l'une des trois catégories suivantes soit une MS lésionnelle; une MS fonctionnelle et une MS avec autopsie sans état pathologique décelable [47].

La MS peut être causée par des destructions myocardiques étendues (exemple de l'infarctus myocardique massif); par la rupture de parois du coeur ou de gros vaisseaux avec hémopéricarde (exemple d'une dissection aortique); des obstructions circulatoires intracardiaques ou des gros vaisseaux (exemple d'embolies pulmonaires massives). De ces lésions, des troubles de conduction peuvent survenir, c'est-à-dire des arythmies cardiaques. Celles-ci perturbent la stabilité électrique du cœur et peuvent mener à la MS [47]. Les lésions coronaires athéro-thrombotiques représentent la cause la plus fréquente de MS. Des plaques athéromateuses fragiles sont associées à la thrombose aiguë. La fragilité de ces plaques peut être associée à la richesse en lipides dans la circulation sanguine, telle que décrite dans la section précédente. Néanmoins, les lésions myocardiques peuvent aussi être conséquentes à l'hypertension artérielle [47].

2.2.1.5. Insuffisance cardiaque ischémique

L'insuffisance cardiaque représente un état anormal du cœur [48]. Le débit sanguin éjecté du cœur lors de ses contractions n'est pas suffisant pour assurer le bon fonctionnement du muscle cardiaque et de l'organisme [48]. L'insuffisance cardiaque est souvent une conséquence directe de l'infarctus du myocarde. Le cœur présentant des régions cicatrisées, celles-ci ne peuvent se contracter de façon efficace et la circulation du sang s'en voit affectée [48]. À long terme, le dysfonctionnement du ventricule gauche mène à une modification de la structure de ce dernier [49]. L'insuffisance du cœur droit est souvent une conséquence de l'insuffisance du cœur gauche, mais elle peut aussi être, entre autres, une conséquence d'hypertension artérielle pulmonaire ou encore d'une cardiopathie congénitale [50].

L'insuffisance cardiaque est classée en 4 stades :

1. Pas de gêne fonctionnelle
2. Gêne fonctionnelle apparaissant pour des efforts importants
3. Gêne survenant pour des efforts modérés
4. Gêne déclenchée par n'importe quel effort ou dyspnée de repos [51]

Les principales manifestations de l'insuffisance cardiaque sont la dyspnée, la fatigue, l'intolérance à l'effort et l'œdème [45].

De plus, les changements hormonaux peuvent augmenter le stress hémodynamique et ont un effet toxique direct sur les myocytes cardiaques en stimulant la fibrose myocardique qui pourra résulter d'altération de géométrie cardiaque éventuellement et une dépression des fonctions du cœur [49].

2.2.2. Atteinte des artères cérébrovasculaires

2.2.2.1. Ischémie cérébrale transitoire

L'ischémie cérébrale transitoire (ICT) est un état temporaire dû à une diminution de l'irrigation sanguine vers le cerveau. Cette situation peut survenir à la suite de l'obstruction d'un vaisseau par un caillot ou encore de la présence d'athérosclérose [24, 52]. L'ICT est un indice prédictif d'un accident vasculaire cérébral (AVC) [49]. Les symptômes sont similaires à ceux l'AVC, toutefois, les symptômes neurologiques disparaissent à l'intérieur de 24 heures [49].

2.2.2.2. Accident vasculaire cérébrale

L'AVC est un arrêt soudain de l'irrigation de sang oxygéné d'une partie du cerveau [52]. Ceci peut être causé par une hémorragie cérébrale, une embolie ou l'athérosclérose [24]. Les conséquences de l'AVC peuvent être permanentes selon la gravité de la cause et de la

partie du cerveau affectée (étendue et fonctions y siégeant) [25]. Les risques de subir un AVC sont augmentés par l'âge et l'hypertension artérielle [52].

L'AVC peut être reconnu par des symptômes tels qu'une perte soudaine de force ou encore un engourdissement soudain au visage, à un bras ou à une jambe et ce même si cela se produit pour un court laps de temps. L'AVC peut se traduire par une difficulté d'élocution, de compréhension ou de confusion soudaine, un problème de vision soudain, même temporaire. Un mal de tête soudain, intense et inhabituel peut se produire. Enfin, une perte soudaine d'équilibre peut être aussi un signe, particulièrement s'il y a présence d'autres signes et symptômes [18, 53].

2.2.3. Atteinte des artères périphériques

2.2.3.1. Claudication intermittente – Ischémie

La claudication intermittente est le résultat de l'obstruction progressive des artères irriguant les membres inférieurs créant de l'hypoxie et de la douleur. Le site de la douleur indique la localisation des artères étant obstruées. L'artériopathie est considérée comme étant un élément indicateur de la présence de l'athérosclérose. La douleur peut apparaître au cours de la marche et disparaît habituellement dans les dix minutes qui suivent [54]. L'atteinte des artères périphériques est associée à une augmentation du risque de développer d'autres types de complications cardiovasculaires qui peuvent même mener à l'amputation [49].

C'est ce qui clôt cette section sur les maladies des vaisseaux affectant la circulation sanguine, donc mettant en danger l'alimentation en oxygène aux tissus irrigués. Ainsi, il a été question de souffrance des cellules due au manque d'oxygène allant jusqu'à la mort de ces dernières et des diverses répercussions sur l'organisme.

3. Les facteurs de risques traditionnels des MCV

Dans cette section, nous nous concentrerons sur les facteurs de risque des MCV. Par définition, un facteur de risque est une variable qui est associée avec une probabilité de survenue d'un événement précis ou d'une maladie. Pour prétendre qu'un état particulier ou une exposition spécifique est un facteur de risque, il doit avoir une relation causale indéniable entre la maladie et la variable en question. La modification de cette dernière doit influencer la probabilité de survenue de la maladie.

C'est auprès de la population de la ville de Framingham aux États-Unis que les pionniers dans l'identification des facteurs de risque des MCV ont entrepris leurs travaux. En 1948, *The National Heart, Lung and Blood Institute* ainsi que l'Université de Boston se sont associées pour effectuer l'étude de Framingham. Il s'agit d'une étude incontournable sur les divers facteurs de risque des MCV. Cette étude avait pour objectif d'identifier les facteurs communs ou les caractéristiques contribuant au développement de MCV sur une base longitudinale, auprès d'individus n'ayant pas développé de symptôme au moment où ils furent recrutés [5]. Grâce aux résultats obtenus, les principaux facteurs de risque menant au développement des MCV ont été identifiés. Il s'agit de l'hypertension artérielle; le taux de cholestérol sanguin total élevé; le tabagisme; l'obésité; le diabète ainsi que la sédentarité. Par la suite, d'autres facteurs ont aussi été identifiés à savoir les triglycérides, le niveau de HDL-C, l'âge, le sexe et l'état psychologique des individus. Un certain nombre de ces facteurs de risque (l'hypertension artérielle, le tabagisme, le poids par rapport à la grandeur [IMC] et les habitudes de pratique d'activité physique) ont été confirmés, entre autres, lors des différentes analyses de la cohorte de collégiens de Harvard dans les années 80 [55, 56].

Même aujourd'hui, ces facteurs de risque sont toujours d'actualité. L'OMS s'est intéressée à ces déterminants de santé, car non seulement les MCV sont la principale cause de mortalité mondiale, mais plusieurs de ces facteurs de risque sont modifiables. L'OMS met donc l'accent sur la mauvaise alimentation; la sédentarité; le tabagisme; l'hypertension artérielle; un taux de glucose élevé; un taux de lipides élevé et l'excès de poids/obésité.

En 1998, l'*American Heart Association* (AHA) a émis un avis scientifique sur la prévention primaire des MCV [57] en lien avec les avancées de la recherche scientifique. Les principaux facteurs tels que l'âge, le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie-dyslipidémie et l'usage du tabac sont ciblés dans l'évaluation du risque cardiovasculaire. Le comité scientifique de l'AHA mentionne toutefois l'importance de considérer l'obésité et la sédentarité.

Quant à lui, le programme canadien d'éducation sur l'hypertension artérielle (PECH) reconnaît que l'âge (≥ 55 ans), le sexe (homme), les antécédents familiaux (maladie cardiovasculaire < 55 ans chez l'homme et < 65 ans chez la femme), la sédentarité, les habitudes alimentaires pauvres, l'obésité abdominale, la dysglycémie, l'usage du tabac, la dyslipidémie, le stress et la non-observance à la prise de médication sont les facteurs-clé de risque cardiovasculaire menant au développement de l'athérosclérose [58].

Les facteurs de risque sont classés sous les catégories modifiables et non-modifiables tel qu'il en sera question dans les prochaines sections.

3.1. Facteurs de risque non-modifiables des MCV

Les facteurs de risque non-modifiables des MCV font appel à des aspects sur lesquels l'individu n'a pas de contrôle. Il ne peut changer la condition dans un aucun cas. Il s'agit de :

- L'âge;
- Le sexe;
- Les antécédents familiaux.

3.1.1. Âge

Les hommes sont davantage touchés par la maladie à un plus jeune âge comparativement aux femmes qui ont un sursis d'une dizaine d'années environ [4]. L'augmentation du taux

de mortalité devient plus importante chez l'homme à partir de 45 ans alors que pour la femme, cette augmentation est plus marquée à 55 ans [3]. Lamarche et collègues ont mis en évidence ce fait, en effectuant un suivi de 5 ans auprès d'une cohorte de 2 103 hommes où 114 de ces derniers, plus âgés, avaient développés une MCV ischémique (59 ± 8 ans, $p < 0.0001$) comparativement au moins âgés [59]. De plus, il est reconnu que le vieillissement relié à l'accumulation progressive d'athérosclérose fait augmenter les risques de souffrir de MCV [60].

Les MCV sont davantage présentes dans la strate plus âgée de la population, c'est-à-dire chez les individus de plus de 65 ans [3, 25, 60]. Compte tenu du mode de vie et de l'adoption de certaines habitudes de vie influencent le développement des MCV, un regard sur la présence des facteurs de risque en jeune âge permet de justifier la prévention auprès de cette population. En 2007, dans la population canadienne âgée entre 12 et 19 ans, 67 % présentait au moins un facteur de risque (tabagisme quotidien, sédentarité, excès de poids, consommation de fruits et de légumes inférieure aux apports recommandés hypertension artérielle et diabète). De façon plus détaillée, on répertoriait 40 % avec un facteur de risque, 21 % en avait deux et 6 % en présentait au moins trois [3].

Toutefois, une gestion adéquate des facteurs de risque n'est pas garante d'une absence de MCV. Une étude auprès de la cohorte de Framingham a permis d'établir que l'historique familial est lié au développement d'une MCV. Dans une proportion de 10 à 15 %, certains individus sans facteur de risque développaient tout de même une MCV [61, 62].

3.1.2. Sexe

L'athérosclérose touche davantage les hommes que les femmes. Toutefois, lorsque la femme atteint le stade de la ménopause, le portrait devient similaire pour les deux sexes, la protection hormonale devenant absente [63]. Néanmoins, le risque de développer une maladie coronarienne est toujours plus élevé chez l'homme que la femme. Cependant la raison exacte n'est pas encore établie, mais l'apparition des facteurs de risque plus tôt chez

les hommes tels qu'une élévation des LDL-C, l'hypertension artérielle ainsi qu'un bas niveau de HDL-C protecteur sont des hypothèses qui ont été soulevées [21, 64].

3.1.3. Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux sont décrits par la présence d'événements cardiovasculaires avant l'âge de 55 ans pour les hommes et de 65 ans pour les femmes [65] dans la famille de premier degré qui représente soit le père ou la mère ou encore aux frères/sœurs de l'individu [65, 66]. L'histoire familiale est un facteur de risque indépendant reconnu comme étant un élément pouvant précipiter les événements cardiovasculaires [25, 63, 66-68]. Nasir et collègues, ont présenté des résultats démontrant que les individus ayant un frère ou une sœur qui a subi un événement cardiaque avaient des scores médians au niveau du degré de calcification des artères. Ces niveaux étant plus élevés que ceux n'ayant pas d'histoire coronarienne familiale, ces individus étaient donc plus à risque de développer des MCV [66].

3.2. Facteurs de risque modifiables de MCV

Les facteurs de risque modifiables de MCV représentent une situation ou un comportement qui peut être changé par l'individu. Une modification des habitudes de vie peut influencer l'impact de chacun de ces facteurs de risque. Il s'agit de :

- Diabète;
- Dyslipidémie;
- Hypertension artérielle;
- Tabagisme;
- Sédentarité;
- Habitudes de vie;
- Excès de poids – Obésité.

3.2.1. Diabète

Le diabète est un désordre métabolique qui a comme résultat une hyperglycémie. Cet état de perturbations de l'homéostasie du glucose peut être une conséquence de l'incapacité de l'organisme à produire de l'insuline, à utiliser l'insuline ou la présence de ces deux dysfonctions simultanément [69].

Le diabète est classifié selon trois types, soit le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel. Le diabète de type 1 est aussi appelé diabète insulino-dépendant. Cette maladie de type auto-immune fait en sorte que les cellules bêta du pancréas sont détruites. Ceci crée un déficit en insuline et nécessite des injections régulières d'insuline à titre de traitement quotidien [70]. Le diabète de type 2 est connu sous le nom de diabète non-insulino-dépendant et il est plus répandu que le diabète de type 1. Contrairement au diabète de type 1 où il y a une quantité insuffisante d'insuline, le diabète de type 2 s'explique plutôt par un dysfonctionnement métabolique résultant à une incapacité de l'organisme à répondre de façon appropriée à la gestion de la glycémie [71]. Enfin, le diabète gestationnel se caractérise par une intolérance au glucose durant la grossesse et peut varier selon l'individu [71]. Les critères permettant le diagnostic de diabète se trouvent au tableau 3.

Tableau 3 – 3 scénarios pour l'établissement du diagnostic de diabète

Valeurs de la glycémie	Caractéristiques du moment où la glycémie est prise
Glycémie à jeun > 7.0mmol/L	À jeun : aucun apport calorique depuis au moins 9 heures
Glycémie aléatoire > 11.1mmol/L + symptômes de diabète	Aléatoire : à tout moment de la journée, sans égard au moment du dernier repas Symptômes de diabète classiques : polyurie, polydipsie et perte de poids inexplicée
Glycémie 2 heures après l'ingestion de 75g de glucose > 11.1mmol/L	n/a

Source : Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada, 2008 [72]

Toutefois, pour ce qui est du diabète de type 2, avant qu'il ne se soit installé, la résistance à l'insuline peut graduellement se développer. La résistance à l'insuline consiste en une incapacité des cellules à absorber le glucose. Celle-ci peut être causée par une diminution de la sensibilité à l'insuline, des adaptations métaboliques anormales des tissus périphériques qui n'absorbent plus de façon optimale le glucose ou encore une augmentation de la production de glucose par le foie. L'ensemble de ces conditions a pour effet de faire augmenter la quantité de glucose en circulation donc, d'augmenter la glycémie. De plus, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle (HTA) et une élévation des facteurs thrombotiques sont des conditions qui sont associées avec la résistance à l'insuline de façon importante [73].

Les symptômes de l'hyperglycémie incluent la polyurie, la polydipsie, une perte de poids pouvant être accompagnée de polyphagie et une vision trouble. À long terme, les complications peuvent se traduire par une rétinopathie allant jusqu'à la perte de vision complète; par une néphropathie, pouvant mener à une insuffisance rénale; par une neuropathie périphérique avec des risques d'ulcères aux pieds ou encore l'amputation; par des symptômes cardiovasculaires et par des dysfonctions sexuelles. De plus, le diabète augmente l'incidence de l'athérosclérose cardiovasculaire et périphérique et les maladies cérébrovasculaires [69, 74, 75]. Le risque de souffrir de cardiopathie ischémique est augmenté par trois, celui de l'insuffisance cardiaque par quatre et celui de développer une maladie rénale chronique par six. Aussi, les possibilités de faire un AVC sont de trois fois le risque d'une personne non-diabétique et l'amputation d'un membre inférieur est dix-neuf fois plus élevée que chez une personne non-diabétique. Les femmes diabétiques de plus de 60 ans et les hommes de plus de 50 ans, de même que les jeunes ayant au moins un facteur de risque traditionnel sont les personnes qui sont identifiées à haut risque de complications [62].

Le diabète réduit considérablement l'espérance de vie, c'est-à-dire de 9 ans en moyenne chez la femme (âgée entre 20 et 39 ans à l'âge du diagnostic) et de 8 ans chez les hommes (pour le même groupe d'âge) [76]. De plus, les risques de développer le diabète de type 2 augmentent avec l'âge, l'obésité et la sédentarité. Il apparaît plus souvent chez les femmes

ayant expérimenté un diabète gestationnel, les individus souffrant d'hypertension artérielle ou de dyslipidémie et chez différents groupes ethniques tels les autochtones, les individus d'origine sud-asiatique, chinoise, africaine et latine [69, 72].

Selon l'*International Diabetes Federation* (IDF), il y a actuellement plus de 250 M de personnes au niveau mondial souffrant de diabète. Une extrapolation du portrait de la maladie mentionne que ce nombre pourrait atteindre 380 millions d'individus en 2025. En 2006-2007, environ 2 M (6.2 % de la population) de Canadiens âgés d'un an et plus avaient reçu un diagnostic de diabète [76] et la prévalence (ajusté pour l'âge) a augmenté de 21 % entre 2002-2003 et 2006-2007 [76].

Dans les années 2000, l'étude *The Finnish Diabetes Prevention Study* a permis de valider la faisabilité et les effets d'un programme de changement des habitudes de vie afin de prévenir ou retarder l'apparition de l'intolérance au glucose ou du diabète de type 2. Avec une cohorte de 522 hommes et femmes, une amélioration d'une panoplie d'éléments a été signalée par les analyses. Le groupe ayant bénéficié d'un plus grand encadrement s'est distingué du groupe contrôle, malgré que ce dernier se soit aussi amélioré. Entre autres, le poids a diminué de 4.2 ± 5.4 kg (4.7 ± 5.4 %) dans le groupe avec interventions comparativement au groupe contrôle qui a diminué de 0.8 ± 3.7 kg (0.9 ± 4.2 kg), $p < 0.001$. Des améliorations significatives ont aussi été remarquées par rapport à la glycémie à jeun et à l'épreuve de tolérance au glucose. Les auteurs font aussi mention d'autres améliorations plus marquées dans le groupe avec interventions que dans le groupe-contrôle telles que la concentration de triglycérides et les valeurs d'insuline à la suite de l'épreuve de tolérance au glucose [77].

Sur une note plus enthousiaste, une panoplie d'actions peuvent être prises afin d'optimiser le métabolisme du glucose. Parmi les moyens existant pour gérer le diabète : la pharmacothérapie, qui permet une régulation du taux de glucose dans la circulation sanguine; la pratique d'activité physique, qui améliore l'absorption du glucose sanguin au

niveau des muscles et enfin, des changements au niveau de l'alimentation permettent de gérer les glucides qui ont une influence directe sur la glycémie [72, 78].

3.2.2. Dyslipidémie

La dyslipidémie se définit comme étant un taux élevé de LDL et de TG, ainsi qu'un faible taux de HDL protecteur dans le sang [79]. La nocivité des lipides vient de l'excès en quantité dans le sang et des anomalies lors de son transport vers les tissus [63]. Selon le NCEP-ATP III, les valeur-cibles pour un profil sanguin lipidique optimal sont inférieures à 2.59mmol/L pour les LDL; au-dessus de 1.55mmol/L pour les HDL; un niveau de triglycérides plus bas que 1.69mmol/L et le résultat du cholestérol total étant inférieur à 2.59mmol/L [21]. Tel que discuté auparavant, l'hypercholestérolémie et les LDL oxydées constituent des facteurs de dysfonction endothéliale [26, 27].

Au cours des années 70, un recrutement d'envergure pour l'étude *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) a été réalisé. Un total de 356 222 Américains âgés entre 35 et 57 ans et n'ayant pas eu d'épisode d'hospitalisation pour un infarctus du myocarde composait la population de cette étude. Stamler J. et collègues ont précisé le risque que représente le taux de cholestérol pour l'apparition des maladies coronariennes. D'ailleurs, la mortalité sur 6 ans auprès de l'ensemble des individus, séparés en quintile en fonction du taux de cholestérol, a été relevée comme étant 29 % plus élevé dans le quintile 2 que dans le quintile 1. Le quintile 3 représentait une proportion de 73 % de plus, le quintile 4, 121 % et le quintile 5, 242 %. L'ensemble des quintiles était rapporté en comparaison avec le premier. Il faut aussi mentionner qu'en contrôlant l'âge, la pression artérielle diastolique, l'utilisation du tabac et la présence de diabète, les estimations du risque attribuables à la population ont établi que 46 % de l'ensemble des décès, à l'intérieur de la cohorte, étaient attribuables à un niveau de cholestérol égal ou supérieur à 4.65mmol/L [21, 80].

Plus près de chez-nous, l'*Étude cardiovasculaire de Québec* avait comme objectif de comparer sur 5 ans, la prévalence de différents types de dyslipidémie chez des hommes,

entre ceux qui avaient développé une maladie cardiaque ischémique et ceux qui n'en ont pas eue. À l'intérieur d'une cohorte de 2 103 individus, les résultats ont démontré que 49.7 % des hommes exempts de maladie cardiaque avaient un profil lipidique répondant aux recommandations, versus 31.6 % des hommes ayant développé une maladie vasculaire. Ces résultats ont permis de conclure que le cholestérol élevé et un faible taux de HDL-C doivent être considérés comme des facteurs de risque modifiable des MCV [59].

Dans un autre ordre d'idées, le tissu adipeux est reconnu pour favoriser la dyslipidémie athérogène, aussi appelée la triade de lipides. Celle-ci est composée d'un taux de HDL-C bas, de particules de LDL-C denses et petites et d'un taux élevé de triglycérides [30]. Ce trio est grandement athérogène. On retrouve plusieurs de ces éléments chez les individus présentant de l'obésité, plus particulièrement abdominale, résistants à l'insuline et sédentaire. Une réduction du poids chez la personne obèse peut améliorer le profil lipidique de la triade [21]. De plus, la dyslipidémie associée au VAT fait augmenter les particules d'ApoB, la proportion des particules de LDL-C petites et denses, et le niveau de triglycérides; mais tend à faire diminuer le HDL-C [81]. Toutefois, même en l'absence d'obésité ou ayant un taux à l'intérieur des limites en ce qui a trait aux LDL-C, certains individus présentaient la triade des lipides. De plus, toujours avec des niveaux de LDL-C et de cholestérol total situés à l'intérieur des valeur-cibles, un bon nombre de participants se sont vus recevoir un diagnostic de maladie athérosclérotique [30].

Les données issues de l'étude AMORIS, (*Apolipoprotein-related MOrtality RiSk study*) qui s'est déroulée auprès d'un peu moins de 176 000 personnes en Suisse, ont permis d'établir que l'apoB, l'apoA et le ratio apoB/apoA-I étaient significativement prédicteurs d'infarctus du myocarde fatal en comparaison avec les valeurs habituellement utilisées pour faire l'évaluation du risque soit le cholestérol total ainsi que les triglycérides [82]. Toutefois, en combinant le cholestérol total et les triglycérides aux apolipoprotéines nommées précédemment, l'indice de prédiction était très fort pour les deux sexes tous âges confondus [82].

La première étape de la prise en charge de la dyslipidémie est une modification des habitudes de vie, c'est-à-dire, l'augmentation de la pratique d'activité physique journalière-hebdomadaire, une alimentation saine, une consommation d'alcool réduite et un tour de taille respectant les recommandations (présentées dans une section ultérieure). Ensuite, la pharmacothérapie devient un moyen nécessaire pour gérer la dyslipidémie compte tenu que le temps d'exposition à un taux élevé de LDL veut être réduit au maximum [21]. Une gestion des autres facteurs de risque tels le diabète, l'hypertension et le tabagisme est aussi encouragée [21, 72, 83].

3.2.3. Hypertension artérielle

La pression artérielle est définie par deux éléments, soit la pression systolique qui mesure la force de contraction du ventricule gauche et la pression diastolique qui fournit de l'information sur la résistance périphérique à l'intérieur des vaisseaux sanguins. Les valeurs normales sont de 120mmHg pour la pression systolique et de 80mmHg pour la pression diastolique. Les valeurs sont inférieures en ce qui a trait aux femmes comparativement aux hommes (de 8 à 10mmHg) [84].

L'hypertension artérielle (HTA) se définit comme étant une pression artérielle élevée. Les seuils actuels utilisés pour diagnostiquer sont une pression systolique au-dessus de 140mmHg et une pression diastolique au-dessus de 90mmHg. Les valeurs-seuils varient auprès des personnes diabétiques. Puisque celles-ci sont plus vulnérables face à cette maladie, le seuil a été fixé à 130mmHg pour la pression systolique et de 80mmHg pour la pression diastolique [85]. Dans les vaisseaux sanguins, l'HTA provoque un épaissement de la tunique moyenne, accélère la progression de l'athérosclérose ainsi que des coronopathies et augmente la résistance périphérique [86]. Elle contraint aussi la pompe cardiaque à une surcharge de travail – augmentation de la post-charge qui demande aux ventricules un effort supplémentaire pour éjecter le sang [63, 86].

Au cours d'une étude incluant 12 550 individus non-diabétiques ayant effectué un suivi de six ans, 577 individus présentant une HTA ont reçu un diagnostic de diabète de type 2. D'après ces données, les analyses statistiques ont permis de conclure que le diabète de type 2 se développe 2.5 fois plus chez les personnes souffrant d'HTA que chez celles ayant une tension artérielle normale [87]. De plus, chez les personnes diabétiques, le délai entre le diagnostic et le traitement de l'HTA augmente le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires [72].

En ce qui nous concerne, l'HTA touche 20 % des Canadiens. Celle-ci est considérée comme étant le principal facteur de risque des AVC et reconnue comme étant un facteur important de morbidité associé aux MCV [88, 89]. De plus, un grand nombre d'individus ignore leur état, ce qui augmenterait probablement la prévalence de la maladie. L'HTA est d'ailleurs couramment surnommé le « tueur silencieux ».

Tout comme le diabète et la dyslipidémie, l'HTA est un facteur de risque modifiable en lien avec les choix de l'individu. Le PECH recommande de cesser l'usage du tabac, réduire l'obésité abdominale, la dyslipidémie ainsi que la dysglycémie. De plus, une réduction de l'utilisation du sel dans l'alimentation ainsi qu'une consommation d'alcool modérée font aussi partie des changements proposés à la population [83, 85]. De plus, compte tenu que l'HTA est un facteur de risque concomitant des MCV tout comme le diabète et la dyslipidémie, et les individus étant près des valeurs d'HTA (130-139mmHg pour la pression systolique et 85-89mmHg pour la pression diastolique) sont aussi à risque pour les MCV, il est fortement suggéré d'en faire la prise en charge dès que d'autres facteurs de risque sont présents [21].

3.2.4. Tabagisme

L'usage du tabac de façon régulière prédispose les individus à différents syndromes athérosclérotiques cliniques tels que de l'angine stable, l'infarctus du myocarde, le spasme coronarien, la mort subite et les AVC. Il faut aussi ajouter une augmentation du risque de

souffrir d'athérosclérose périphérique et aortique qui peut mener à de la claudication intermittente ainsi qu'à des anévrismes aortiques abdominaux [90]. De plus, malgré une compréhension partielle des mécanismes liés à la modification du profil lipidique des fumeurs, ces derniers ont, de façon significative, un haut taux de triglycérides et de LDL-C ainsi qu'un niveau bas de HDL-C comparativement aux non-fumeurs [90]. De plus, les principales causes de mortalité associées à l'habitude de fumer sont les MCV, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, sans omettre le cancer des poumons [91].

La cigarette engendre une vasoconstriction qui réduit l'apport sanguin au niveau des muscles qui pourrait contribuer à la résistance à l'insuline. D'ailleurs, les non-fumeurs sont moins résistants à l'insuline que les fumeurs [91].

Pour revenir à une étude précédemment mentionnée, l'étude de Framingham s'est aussi penchée sur les effets du tabagisme sur les risques de faire un AVC. Un échantillon de 4 255 sujets âgés entre 30 et 62 ans, n'ayant pas fait d'AVC et n'ayant pas eu de problèmes ischémiques, a été étudié. Ces personnes ont été évaluées tous les deux ans sur une période de 26 ans. Au cours de ces années, 459 individus ont développé un AVC ou encore un ICT. L'incidence des AVC a été mise en relation avec le tabagisme. Dans un modèle de Cox incluant l'âge, l'HTA et le tabagisme, les relations significatives entre le tabagisme et les AVC ont été démontrées, autant chez les hommes ($p < 0.02$) que chez les femmes ($p < 0.02$) [92]. Également, le tabagisme multiplie par 3 le risque d'infarctus du myocarde [63].

Une des plus importantes maladies réduisant l'espérance de vie auprès des fumeurs est l'athérosclérose. De plus, un nombre considérable de biomarqueurs associés à l'athérosclérose sont influencés de façon négative par l'usage du tabac [28]. On ne peut passer sous silence l'effet de la fumée secondaire qui a été rapporté comme étant responsable d'une augmentation de 20 à 30% du risque de développement de maladies coronariennes auprès de l'individu exposé [28].

3.2.5. Sédentarité

Dans l'ère moderne, les premières constatations d'un lien probable entre la pratique d'activité physique et les MCV ont été faites par Morris J. et son équipe après la Seconde Guerre mondiale, soit en 1949. Ils ont observé que les percepteurs de billets d'autobus, étant plus actifs tout au long de leur quart de travail, présentaient moins de décès de cause cardiaque que les chauffeurs restant assis pour effectuer leur tâche. Un constat similaire fut fait en effectuant la comparaison des événements coronariens entre des postiers et des employés travaillant dans des instances gouvernementales. À cette époque, les résultats furent reçus avec scepticisme par la communauté scientifique et les médecins puisque la croyance voulait que les MCV fussent la conséquence de l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ainsi que de l'obésité. La pratique d'activité physique n'intervenant en aucun cas dans le développement de la maladie [93].

Au cours de la même époque, Paffenbarger R.S. s'est intéressé, lui aussi, à la relation entre la population et ses habitudes de vie en lien avec la longévité auprès d'une cohorte de collégiens de Harvard (*College Alumni*) [94]. Cette étude a permis de recueillir les résultats issus de deux questionnaires (état de santé, habitudes liées à la pratique d'activité physique et questions personnelles) qui ont été envoyés à tous les diplômés âgés entre 35 et 74 ans. Le premier questionnaire a été envoyé en 1962 et en 1966 : il traitait de la pratique d'activité physique. Un deuxième questionnaire a été envoyé en 1972 afin d'identifier les événements cardiaques non-fatals. Tout d'abord, 16 936 questionnaires furent retournés à l'équipe de recherche. Huit pour cent des répondants sont décédés au cours de la période étudiée (16 ans), qui s'est terminée en 1978. L'équipe de Paffenbarger R.S. a exposé que les personnes actives avaient un risque diminué de souffrir de MCV comparativement à celles qui avaient une dépense énergétique basse. En moyenne, le risque était passé de 50 à 70 % pour les individus sédentaires comparativement à leurs compères ayant une dépense énergétique au-delà de 2 000 kcal par semaine [56].

Sesso H.D. et collègues se sont intéressés à la quantité et à l'intensité des activités physiques devant être pratiquées afin d'obtenir une prévention des MCV. Un suivi de 1977

à 1993 auprès de 12 516 individus (57.7 ± 9.0 ans, étendue de 39 à 80 ans) a déterminé qu'un niveau de dépense énergétique supérieur à 8 400 kJ par semaine à l'occasion d'activités physiques d'intensité vigoureuse, permettait d'établir le lien entre la pratique d'activité physique et une diminution du risque de MCV dans une proportion de 10 à 20 % [95].

De plus, les effets de l'activité physique sur plusieurs facteurs de risque modifiables de MCV sont bien documentés dans la littérature. Il est reconnu que la pratique régulière d'activité physique permet de réduire le taux de LDL-C et des triglycérides, d'augmenter le niveau de HDL-C, d'améliorer la sensibilité à l'insuline et de diminuer la tension artérielle [96-100].

3.2.6. *Habitudes de vie*

En effectuant une combinaison entre les facteurs de risque traditionnels des MCV aux habitudes de vie, Yusuf S. a été en mesure d'expliquer le risque attribuable du développement de la MCV pour une population dans une proportion de 90 % pour les hommes et 94 % pour les femmes. Cette étude d'envergure mondiale a été menée au cours des années 2000. L'étude « *INTERHEART* » a permis de mettre en lumière neuf éléments susceptibles de mener au développement d'une MCV. En plus d'une même ressemblance entre les facteurs établis par la cohorte de Framingham, de nouveaux facteurs sont venus se greffer à ceux-ci : le ratio ApoB/ApoA, l'obésité abdominale, les facteurs psychosociaux, la consommation quotidienne de fruits et de légumes (se traduisant par une consommation insuffisante), la pratique régulière d'activité physique et une consommation fréquente d'alcool [101].

3.2.7. *Excès de poids – Obésité*

Une présence importante de tissu adipeux a des effets délétères sur les différents systèmes du corps humain. Parmi les effets engendrés, il y a l'hypertension artérielle,

l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et la résistance à l'insuline. Tel que mentionné précédemment, ces facteurs peuvent mener au développement du diabète de type 2 [4, 96].

Il est admis qu'un grand nombre d'individus souffrant de diabète de type 2 sont obèses. L'obésité étant reconnue comme une cause de résistance à l'insuline à un certain niveau. Pour les gens qui ne sont pas obèses (en fonction de l'indice de masse corporelle [IMC]), ceux qui présentent une masse adipeuse plus importante dans la région abdominale et un tour de taille considérable, peuvent aussi démontrer de la résistance à l'insuline. L'IMC et la mesure du tour de taille, associés aux risques, sont présentés dans le tableau 4. La tombée du diagnostic peut prendre plusieurs années puisque les symptômes peuvent être ignorés. Malgré une absence de diagnostic, les dommages macrovasculaires tels le développement accéléré de l'athérosclérose et/ou les complications microvasculaires telles la rétinopathie diabétique, la neuropathie ou la néphropathie [102, 103] surviennent quand même et doivent être pris en charge [69].

Tableau 4 – Classification du poids par l'IMC, la circonférence de la taille et les risques associés pour la santé

Classification du poids par l'IMC, le tour de taille et les risques associés pour la santé				
	IMC (kg/m ²)	Classe d'obésité	Risque associé – Relatif à un poids normal et à la circonférence de la taille**	
			Homme ≤ 102 cm	Homme > 102 cm
			Femme ≤ 88 cm	Femme > 88 cm
Sous la normale	< 18.5		-	-
Normal	18.5 à 24.9		-	-
Surplus de poids	25.0 à 29.9		Augmenté	Élevé
Obésité	30.0 à 34.9	I	Élevé	Très élevé
	35.0 à 39.9	II	Très élevé	Très élevé
Obésité morbide	≥ 40.0	III	Extrêmement élevé	Extrêmement élevé

** Risques associés au développement du diabète de type 2, d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires

Adapté de National Heart, Lung and Blood Institute: Practical guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of overweight and obesity in adults et OMS, 2003

Pascot A. et collègues se sont intéressés à la contribution du VAT dans la détérioration du profil métabolique à l'intérieur d'un échantillon de 350 hommes âgés entre 18 et 68 ans. Ces individus avaient un IMC entre 17.9 et 42.2 kg/m², étaient non-fumeurs et ne recevaient aucun traitement pour une maladie coronarienne, du diabète, de la dyslipidémie ou des troubles endocriniens. Les analyses ont démontré que l'augmentation de la quantité de VAT était associée à l'altération du profil lipidique. Les valeurs variaient selon la présence plus ou moins importante de VAT sans égard à la tolérance au glucose de l'individu [104].

Chez les personnes obèses ayant une tension artérielle normale élevée, c'est-à-dire 130-139/85-95 mmHg, il est reconnu que ceux-ci développeront de l'hypertension artérielle à l'intérieur de quatre ans et pour la moitié d'entre eux, à l'intérieur de deux ans [105].

Ainsi, tel qu'il en a été question dans cette section, on constate que l'âge, le sexe et les antécédents familiaux qui ne peuvent être modifiés sont inclus dans l'équation de l'évaluation du risque. À cela, il faut aussi considérer le diabète, la dyslipidémie, l'HTA, le tabagisme, la sédentarité, les habitudes de vie et l'obésité comme étant des éléments non négligeables dans le développement des MCV.

4. Outils de prédiction de MCV

Afin d'intervenir tôt auprès des individus, certains outils ont été développés pour prédire les MCV. Plusieurs types d'outils existent, trois outils communs seront présentés dans le présent document. Il sera donc question du Score de Framingham, du score européen et du système de pointage issu de l'étude *Prospective Cardiovascular Münster study* - PROCAM.

4.1. Score de Framingham

Le Score de Framingham (FRS) a été développé aux États-Unis dans les années 40 auprès d'une population caucasienne, âgée entre 30 et 74 ans [106]. Le FRS consiste à des tables regroupant l'âge, le cholestérol total, le HDL-C, la tension artérielle, un diagnostic de diabète ou non, et l'usage du tabac. Chaque élément, selon le résultat mentionné, donne un pointage. Le pointage final est aussi associé à une table qui indique une estimation, en pourcentage, du risque de maladie coronarienne sur 10 ans. Les tables sont différentes pour les hommes et les femmes [64, 107]. Selon le pourcentage établi par les tables de pointages, le risque est catégorisé en trois niveaux : faible (< 10%), modéré (entre 10 et 19%) ou élevé (20% et plus) [62, 108] (tableau 5).

Le FRS est facile à utiliser pour la population en général ayant les informations sur le cholestérol total, le HDL-C et la tension artérielle. Il a été validé auprès de la population caucasienne américaine ainsi qu'en Australie et en Nouvelle-Zélande [109].

Tableau 5 – Table d'estimation du risque sur 10 ans pour le développement de maladies coronariennes pour les hommes et les femmes

Étape 1 : Détermination des risques			Étape 2 : Calculer les risques		
Facteurs de risque	Points des risques		Total du pointage des facteurs de risque		
	Homme	Femme	Pointage	Homme	Femme
Âge (ans)					
30-34	-1	-9	1	3	2
35-39	0	-4	2	4	3
40-44	1	0	3	5	3
45-49	2	3	4	7	4
50-54	3	6	5	8	4
55-59	4	7	6	10	5
60-64	5	8	7	13	6
65-69	6	8	8	16	7
70-74	7	8	9	20	8
			10	25	10
Cholestérol total, mmol/L			11	31	11
< 4.14	-3	-2	12	37	13
4.15-5.17	0	0	13	45	15
5.18-6.21	1	1	14	≥ 53	18
6.22-7.24	2	2	15		20
≥ 7.25	3	3	16		24
HDL-C, mmol			17		≥ 27
< 0.90	2	5	Étape 3 : Comparer le risque avec la moyenne des tranches d'âge		
0.91-1.16	1	2	Âge (ans)	Risque moyen, %	Faible risque, %
1.17-1.29	0	1	Homme		
1.30-1.55	0	0	30-34	3	2
≥ 1.56	-2	-3	35-39	5	3
Tension systolique, mmHg			40-44	7	4
< 120	0	-3	45-49	11	4
120-129	0	0	50-54	14	6
130-139	1	1	55-59	16	7
140-159	2	2	60-64	21	9
≥ 160	3	3	65-69	25	11
Tabagisme			70-74	30	14
Oui	0	0	Femme		
Non	2	2	30-34	< 1	< 1
Report des points			35-39	< 1	< 1
Age			40-44	2	2
Cholestérol total			45-49	5	3
HDL-C			50-54	8	5
Tension artérielle			55-59	12	7
Tabagisme			60-64	12	8
Somme des points			65-69	13	8
			70-74	14	8

Sources : Guidelines for the management of dyslipidemia, 2000 [110], NCEP ATP-III, 2002 [21] et Wilson et collègues 1998 [64]

Malgré ses forces, les résultats de la prédiction ne peuvent s'appliquer qu'à des personnes âgées entre 30 et 74 ans. De plus, il ne peut être utilisé auprès des gens souffrant de diabète, d'hypertension artérielle sévère et d'hypertrophie ventriculaire gauche. Ainsi, la capacité prédictive du FRS est réduite [106], puisque le FRS est une équation de prédiction, il se limite seulement aux individus n'ayant pas eu de diagnostic de maladie cardiaque [111]. De plus, certaines populations dans le monde diffèrent de la cohorte initiale de Framingham que ce soit en termes d'alimentation, d'habitudes de vie, de l'environnement socio-économique ou des prédispositions génétiques. D'autres formules ont donc été éprouvées afin de corriger la sous ou la surestimation du FRS [112] : certaines d'entre elles seront présentées subséquemment. Il est aussi important de mentionner que le FRS doit être ajusté lorsque ce dernier est utilisé auprès de différentes ethnies telles que les hommes japonais américains, les hommes hispaniques et les femmes des premières nations puisque que le risque est surestimé chez ces individus [111, 113].

En ce qui a trait aux antécédents familiaux, le FRS est un faible prédicteur chez les jeunes individus dont un membre de la famille a eu un événement cardiaque prématuré [67]. Notons de plus, l'étude d'Akosal et collègues qui été conduite auprès de 222 individus étant âgés de moins de 55 ans pour les hommes et de moins de 65 pour les femmes; ayant été hospitalisés pour un infarctus du myocarde; ne présentant pas plus de deux facteurs de risque et ayant un niveau de cholestérol LDL inférieur à 5.56mmol/L [67, 114]. Dans cette cohorte, le FRS n'a pas permis de faire des interventions hâtives auprès des ces individus à risque lorsque ceux-ci se basaient sur les critères du NCEP-ATP III. Par conséquent, il faut être vigilant lors de l'utilisation cette méthode de prédiction auprès des patients étant plus jeunes que les seuils établis puisque l'âge a une part importante dans l'équation et ceux-ci sont sous-représentés [111].

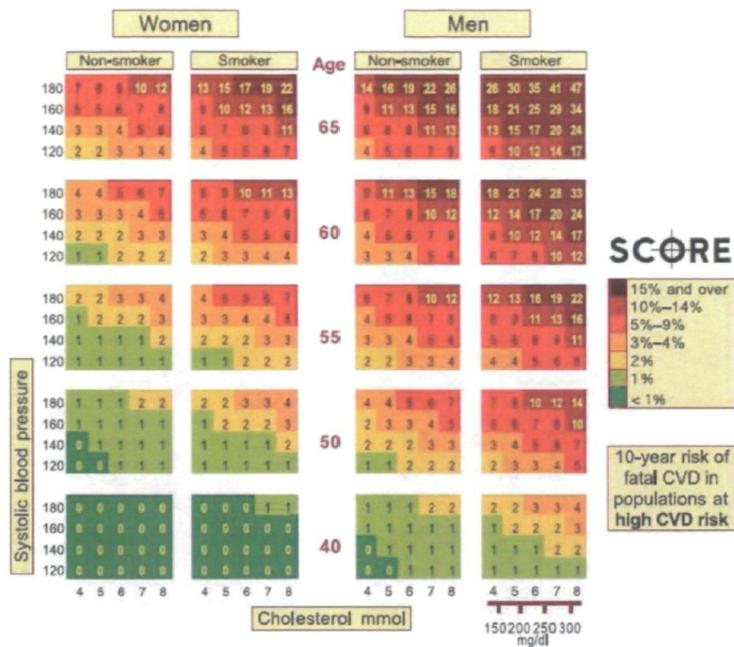
Au Canada, les pratiques ont changé en 2009 lors de la publication des nouvelles lignes directrices canadiennes sur la prise en charge des dyslipidémies. Ainsi, dans ces recommandations, la méthodologie pour calculer le FRS a été modifiée. Les recommandations de 2009 permettent maintenant de calculer le risque sur 10 ans pour l'ensemble des MCV alors que celles de 2006 permettaient un calcul du risque sur la même

période, mais seulement pour les maladies coronariennes [111]. En modifiant certains pointages des tables, le groupe de patient qui avait été considéré comme étant à faible risque (initialement 75%) a passé à 51%, la proportion d'individus qui avaient été classés à un risque modéré (initialement 25%) a augmenté à 32% et dans la classe à haut risque où il n'y avait personne, 17% des individus ont été identifiés appartenant à cette classe [108].

4.2. Systematic COronary Risk Evaluation

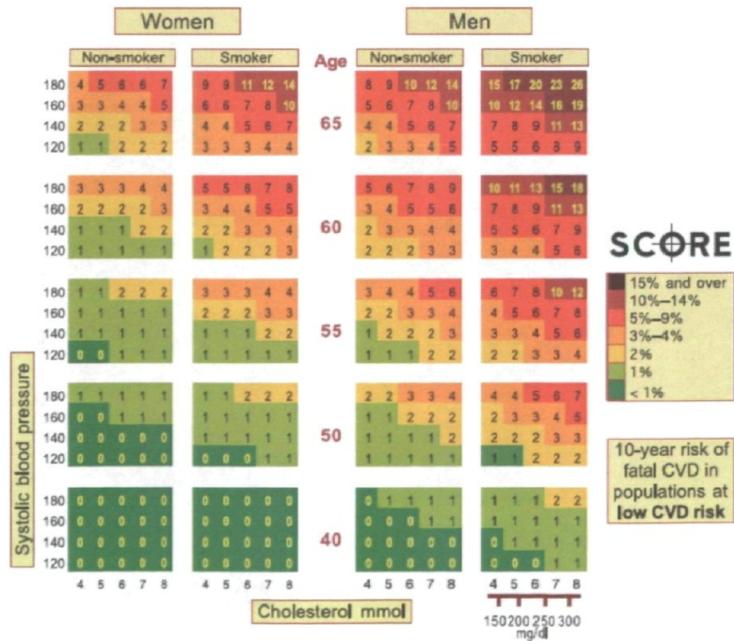
Le système de pointage *Systematic COronary Risk Evaluation* – SCORE a été développé en Europe afin de mieux répondre aux caractéristiques des gens du vieux continent. Compte tenu que le FRS a été développé au sein de la population américaine, les résultats tendaient à être surestimés lorsque ceux-ci étaient transposés dans la population européenne [113]. Deux chartes ont été développées : la première basée sur le cholestérol total et la deuxième basée sur le ratio du cholestérol total sur le HDL-C [115]. Les résultats donnés par ces chartes sont une estimation du risque sur une période de 10 ans, de subir un événement cardiovasculaire fatal et ciblent les individus âgés entre 45 et 74 ans [115, 116]. Les tableaux 6 à 9 présentent les deux chartes pour chacune des deux populations à savoir celle à haut risque et à bas risque de maladies cardiovasculaires. Les variables employées pour faire l'estimation sont le sexe, l'âge, l'usage du tabac, la pression artérielle systolique et le cholestérol total ou encore le ratio du cholestérol total sur le HDL-C [116].

Tableau 6 – Risque sur 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales dans la population à haut risque de maladies cardiovasculaires. Charte basée sur le cholestérol total



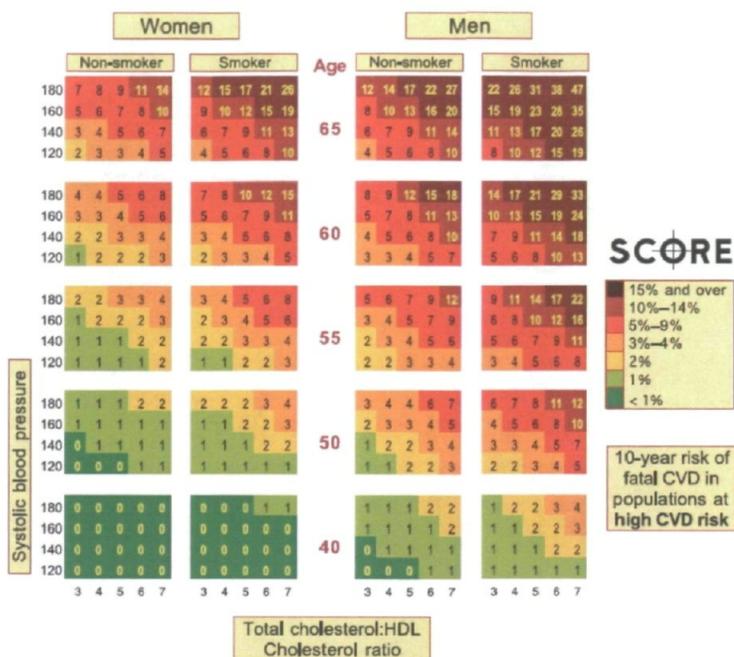
Source : Conroy R.M., 2003 [115]

Tableau 7 – Risque sur 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales dans la population à faible risque de maladies cardiovasculaires. Charte basée sur le cholestérol total



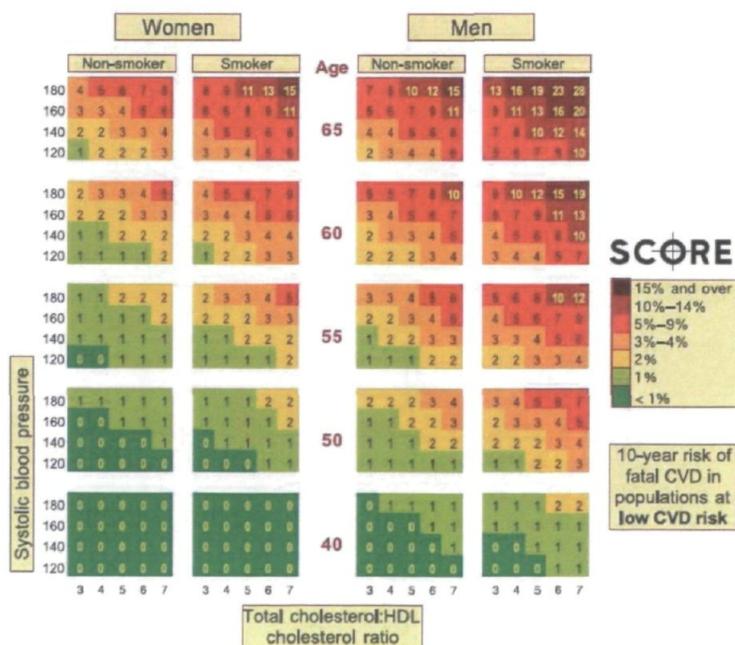
Source : Conroy R.M., 2003 [115]

Tableau 8 – Risque sur 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales dans la population à haut risque de maladies cardiovasculaires. Charte basée sur le ratio du cholestérol total sur le HDL-C.



Source : Conroy R.M., 2003 [115]

Tableau 9 – Risque sur 10 ans de maladies cardiovasculaires fatales dans la population à faible risque de maladies cardiovasculaires. Charte basée sur le ratio du cholestérol total sur le HDL-C.



Source : Conroy R.M., 2003 [115]

Afin de tenir compte des impacts que peut avoir le diabète sur la survenue d'événement cardiaque, il est demandé que chaque facteur de risque soit multiplié par deux pour les hommes et par quatre pour les femmes qui présentent un état diabétique [115] afin de faire l'ajustement de facteur de risque supplémentaire.

La principale limitation de ce modèle d'estimation du risque qui a été rapportée est l'omission d'un certain nombre de facteurs de risque tels les antécédents familiaux, la glycémie et les triglycérides [115]. De plus, il a été mentionné que l'équation SCORE surestimait de façon importante le risque de décès [116].

4.3. Prospective Cardiovascular Münster study

Le système de pointage *Prospective Cardiovascular Münster study* - PROCAM inclue l'âge, le HDL, le LDL, les triglycérides, l'usage du tabac, le diabète, les antécédents familiaux et la tension artérielle systolique [107]. Tout comme le FRS et l'équation SCORE, PROCAM permet de faire une estimation du risque sur 10 ans. La cohorte de travailleurs allemands chez qui les données ont été initialement collectées, était âgée entre 16 et 65 ans. Cette cohorte a permis l'élaboration du PROCAM.

Tout comme le FRS, le PROCAM a été utilisé dans d'autres régions que celle de son origine. Les résultats ont démontré que la classification des individus en groupe à bas ou à haut risque de MCV était satisfaisante (c-statistique avec un intervalle de 0.61 à 0.68). Toutefois, pour la prédiction de la survenue d'un événement, le PROCAM a surévalué la population de Belfast et de la France [117]. Le tableau 10 qui suit, contient les différents éléments pris en compte en association avec les points attribués.

Tableau 10 – Charte PROCAM pour calculer le risque d'événement coronarien

Coefficient du schéma de pointage PROCAM		Risque d'événement coronaire en association avec le pointage PROCAM	
Âge (ans)		Nbre de points	Risque sur 10 ans en %
35-39	0	<= 20	< 1.0
40-44	6	21	1.1
45-49	11	22	1.2
50-54	16	23	1.3
55-59	21	24	1.4
60-65	26	25	1.6
LDL-C, mg/dL		26	1.7
< 100	0	27	1.8
100-129	5	28	1.9
130-159	10	29	2.3
160-189	14	30	2.4
≥ 190	20	31	2.8
HDL-C, mg/dL		32	2.9
< 35	11	33	3.3
35-44	8	34	3.5
45-54	5	35	4.0
≥ 55	0	36	4.2
Triglycérides, mg/dL		37	4.8
< 100	0	38	5.1
100-149	2	39	5.7
150-199	3	40	6.1
≥ 200	4	41	7.0
Usage tabac		42	7.4
Non	8	43	8.0
Oui	0	44	8.8
Diabète		45	10.2
Non	0	46	10.5
Oui	6	47	10.7
Antécédents familiaux d'infarctus		48	12.8
Non	0	49	13.2
Oui	4	50	15.5
Pression systolique, mmHg		51	16.8
< 120	0	52	17.5
120-129	2	53	19.6
130-139	3	54	21.7
140-159	5	55	22.2
≥ 160	8	56	23.8
		57	25.1
		58	28.0
		59	29.4
		≥ 60	≥ 30.0

Source : Assmann, 2002 [118]

C'est donc soit par le FRS, soit par le système de pointage SCORE de l'Europe ou encore par celui de l'Allemagne, le PROCAM, que le risque de subir un événement coronarien peut être estimé. Chacun d'eux a des forces et des faiblesses. Toutefois, l'élément à retenir est la spécificité de la population qui est évaluée par chacun de ces outils.

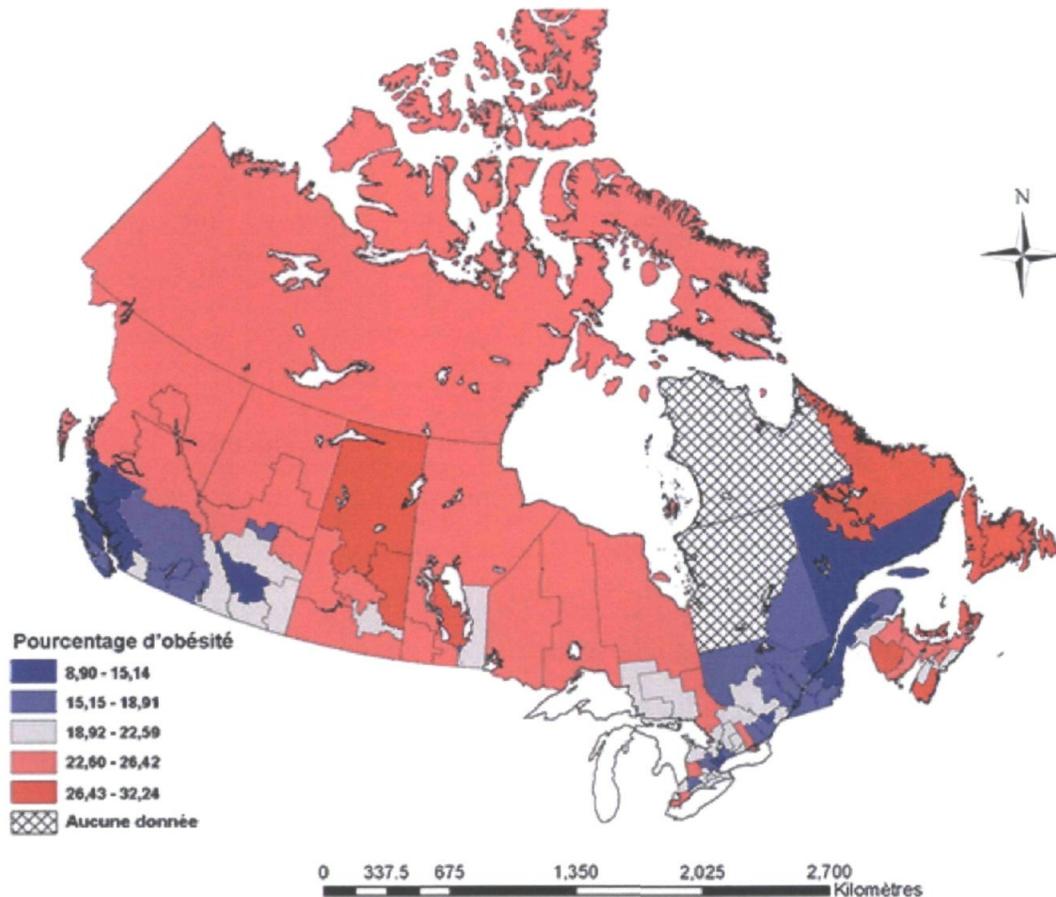
5. L'obésité

Tel qu'il en a été question auparavant dans cet ouvrage, le surplus de poids et l'obésité sont un facteur de risque modifiable des MCV. Grâce à la classification de l'IMC, un individu peut être considéré comme étant en surplus de poids, obèse ou sain tel que présenté dans le tableau 4 dans la section précédente sur l'excès de poids en tant que facteur de risque. Un IMC normal se situe donc entre 18.5 et 24.9 kg/m², un surplus de poids, entre 25.0 et 29.9 kg/m² et l'obésité est considérée selon trois classes : I (30.0 à 34.9 kg/m²); classe II (35.0 à 39.9 kg/m²) et la classe III est désignée comme étant obésité sévère avec un IMC au-dessus de 40 kg/m² [119]. Le nombre d'individus ayant un excès de poids augmente de plus en plus au fil des années. Cette augmentation du poids ne touche plus seulement les pays industrialisés, mais aussi les pays en voie de développement [120]. L'obésité est maintenant une préoccupation mondiale compte tenu des nombreuses complications qui lui sont associées.

Les dernières estimations mondiales de l'OMS remontent à 2005. Cet organisme estimait qu'il y avait environ 1.6 milliards d'individus âgés de 15 ans et plus présentant un surpoids et qu'au moins 400 M d'adultes étaient obèses. Les extrapolations ne sont pas très reluisantes pour l'avenir: d'ici 2015, une prévision d'environ 2.3 milliards d'adultes présentera un surpoids et plus de 700 M seront obèses [120].

Selon l'*Enquête de Santé Canada* en 2004, 23.1 % des Canadiens étaient obèses. Ce pourcentage représente 5.5 M de personnes de 18 ans et plus. De plus, 36.1 % (8.6 M d'individus) de la population présentait un surpoids. En comparaison avec les dernières données de 1978-1979, le taux d'obésité a considérablement augmenté : 13.8 % en 1978-1979 et 23.1 % pour l'année 2004. Les groupes d'âge les plus touchés sont les 35 ans et moins (8.5 % versus 20.5 %) ainsi que les 75 ans et plus. Il est aussi intéressant de noter que l'IMC moyen pour les adultes est passé de 25.1 à 27.0 kg/m² [121] La figure 4 représente le portrait de l'IMC au Canada en 2005.

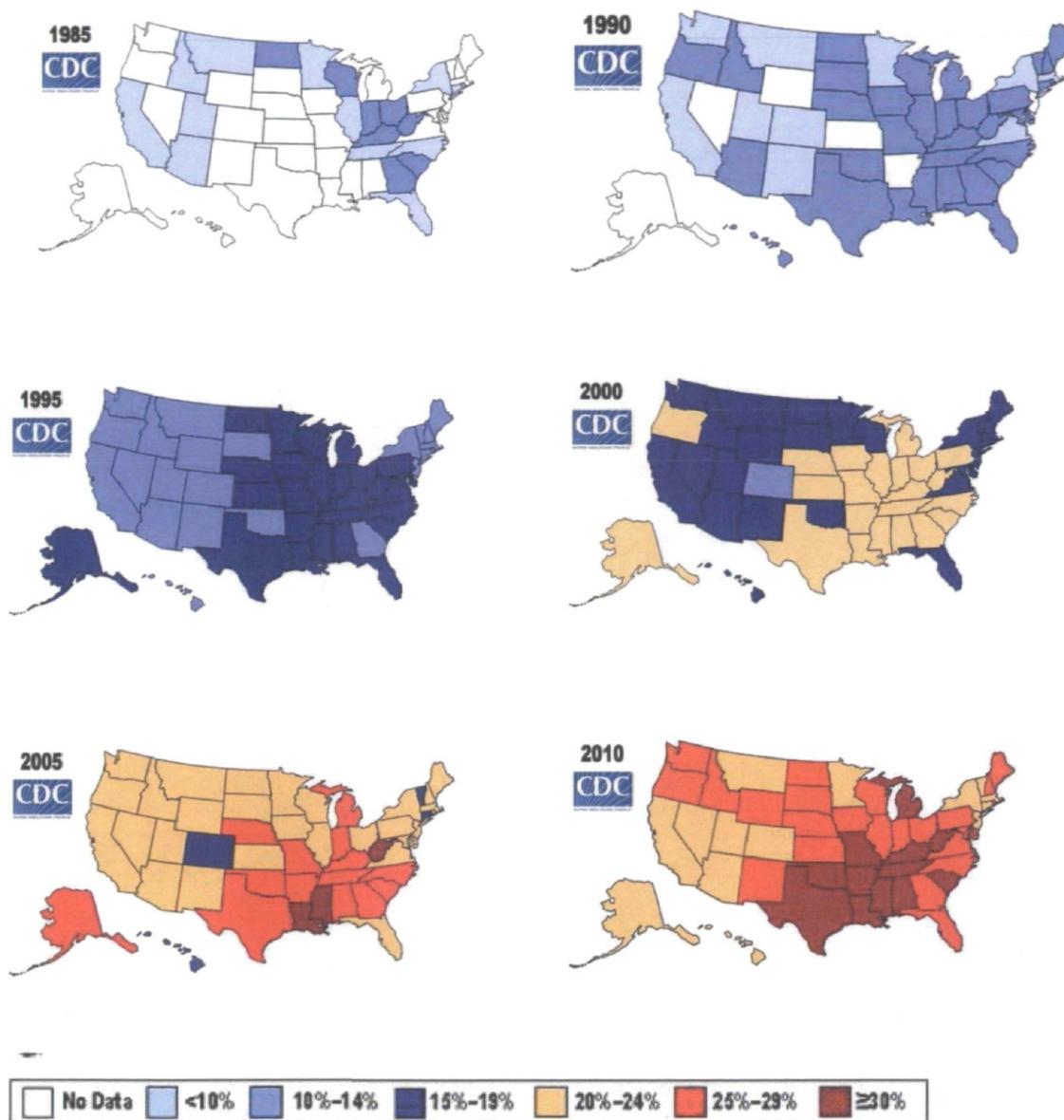
Figure 4 – Pourcentage de Canadiens âgés de 18 ans et plus étant en surplus de poids ou obèse selon l'IMC, 2005



Source : Agence de santé publique du Canada, Maladies chroniques au Canada [122]

Aux États-Unis, le taux d'obésité était de 29,7 % en 1999-2002, ce qui est considéré grandement supérieur au taux du Canada [121]. En 2009, 24 états avaient un taux d'obésité situé entre 25 et 29 % alors que 9 états se partageaient la palme d'avoir 30 % et plus de leur population présentant un IMC supérieur à 30 kg/m² (Figure 5) [123].

Figure 5 – L'évolution de l'obésité aux États-Unis depuis les 20 dernières années



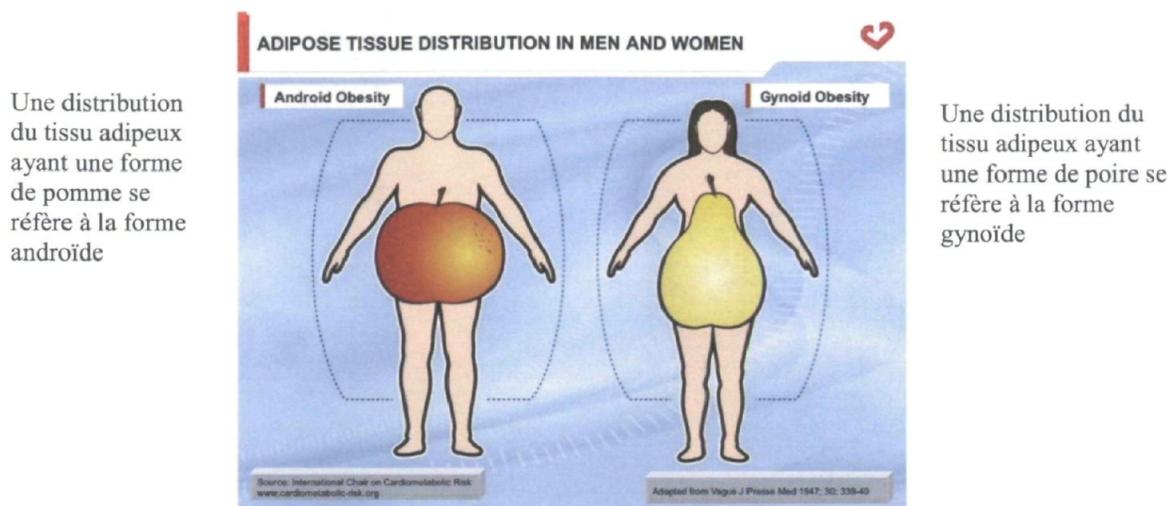
Source : Centers for Disease Control and Prevention, Obesity and Overweight, [124]

5.1. L'obésité abdominale

Dès 1947, Jean Vague [125] a déterminé que la localisation du tissu adipeux pouvait influencer la propension à développer certaines maladies plutôt que d'autres. De cette constatation, les termes « forme gynoïde » et « forme androïde » sont employés pour

caractériser la forme des individus tel que démontré à la figure 6. Dans la même veine, Björntorp P. [14] a constaté des différences entre les cellules adipeuses féminines (région des hanches) ou masculines (région abdominale).

Figure 6 – Distribution du tissu adipeux



Source : Chaire Internationale sur le risque cardiométabolique de l'Université Laval, www.myhealthywaist.org [126]

L'accumulation de tissu adipeux est influencée par différents facteurs externes et internes tels que les habitudes de vie, les influences sociales et la génétique. L'interaction « gène-environnement », selon Blüher, pourrait être définie en deux types : un phénotype physiologique (mettant l'accent sur le tissu adipeux sous-cutané et la sensibilité à l'insuline) et un phénotype pathologique (où la présence de VAT est plus marquée) [13, 127].

Bien avant la mobilisation mondiale contre l'obésité, Björntorp mentionnait, en 1984, les conséquences similaires de l'obésité à la réalité décrite aujourd'hui : les hommes sont davantage touchés par le diabète comparativement aux femmes, les niveaux d'insuline sont de plus en plus élevés et la tension artérielle augmente rapidement autant chez l'homme que chez la femme [14].

C'est au travers des 360 000 participants de l'étude européenne *European prospective investigation into cancer and nutrition* (EPIC), que Pischon T. et collègues ont fait l'association entre l'adiposité générale et abdominale par rapport au risque de décès de toute cause. Le suivi a été réalisé sur une période de 9.7 ± 2.0 ans. Après avoir effectué l'ajustement pour l'IMC, le risque relatif de décès associé à la circonférence de la taille [TT] était de 2.05 (95 % intervalle de confiance [IC], 1.80-2.33) pour les hommes et 1.78 (95 % IC 1.56-2.04) pour les femmes. En ce qui a trait au ratio taille-hanche (*waist-to-hip ratio* [WHR]), le risque relatif de décès était de 1.68 (95 % IC 1.53-1.84) auprès des hommes et pour les femmes, il était de 1.51 (95 % IC 1.37-1.66). Que ce soit par l'adiposité générale ou encore l'adiposité abdominale, dans les deux situations le risque relatif le plus élevé était attribué aux individus composant les groupes ayant les valeurs de TT et de WHR les plus importantes [128].

Chez la femme, la ménopause est une période importante où la prise de poids peut être considérable. Celle-ci est remarquée surtout au niveau de l'abdomen ce qui semble être plus dommageable pour la santé qu'une accumulation de graisse au niveau des membres inférieurs [36].

L'obésité est reconnue mondialement comme étant une cause augmentant la morbidité et la mortalité prématurée. De plus, l'excès de poids est reconnu pour provoquer des altérations au niveau métabolique tel que la résistance à l'insuline [119]. Ainsi, un excès de plus de 20 % du poids recommandé (poids sain selon l'IMC) est associé à une augmentation des risques de développer une résistance à l'insuline, un diabète de type 2, un AVC, une MCV, une problématique orthopédique ou hépatique, un système immunitaire déficient, un problème de fertilité ou certains types de cancer [129].

5.2. Le tissu adipeux abdominal

Le tissu adipeux abdominal peut être divisé en deux compartiments en fonction de sa localisation, soit le tissu adipeux abdominal sous-cutané - SAT et le tissu adipeux abdominal viscéral - VAT. Le SAT peut être divisé en deux parties, soit le tissu adipeux sous-cutané superficiel et le profond. Le VAT peut aussi être subdivisé en deux: intra-péritonéal et le rétro-péritonéal [15]. Une distinction entre les compartiments de tissus adipeux peut différer selon les équipes de recherche: les détails seront expliqués ultérieurement. De plus, il a été démontré à plusieurs reprises qu'un excès de VAT, autant chez les individus ayant un surplus de poids que les obèses, est davantage associé à des anomalies métaboliques délétères [74, 130-132].

6. Un facteur de risque émergent : le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique [MetS] a été nommé sous le nom de « Syndrome X » par Reaven en 1988. Ce dernier a identifié la relation entre la résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 ainsi que les MCV [133]. Depuis, son nom a évolué vers le MetS. Celui-ci est un amalgame de plusieurs anomalies qui est souvent l'expression sous-jacente de la dysglycémie (glycémie anormale sans en définir le seuil) et du diabète de type 2. Les différentes anomalies identifiées sont l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'insulinorésistance et une glycémie anormale. De plus, en présence du MetS, le risque de diabète et de MCV est élevé [74].

6.1. Définitions

Depuis les années 90, la définition de cet ensemble de facteurs est discutée [8]. Trois définitions sont proposées par différents groupes ou organismes : l'OMS [134], le *NCEP ATP III* [21, 39] et l'*IDF* [135]. Elles sont résumées dans le tableau 11.

Tableau 11 – Différentes définitions du syndrome métabolique

	OMS	NCEP ATP III	IDF
Prémisse de base	Intolérance au glucose OU Diagnostic de diabète ET/OU de résistance à l'insuline	Aucune	Tour de taille avec considérations ethniques OU IMC > 30 kg/m ²
Facteurs présents	2	3	2
Tension artérielle	≥ 140/90 mmHg	± 130/85 mmHg	Systolique ± à 130 mmHg OU Diastolique ± à 85 mmHg OU Traitement
Triglycérides	≥ 1.7 mmol/L	> 1.71 mmol/L	≥ 1.7 mmol/L OU Traitement spécifique
HDL-Cholestérol	Homme : < 0.9 mmol/L Femme : < 1.0 mmol/L	Homme : < 1.03 mmol/L Femme : < 1.29 mmol/L	Homme : < 1.03 mmol/L Femme : < 1.29 mmol/L OU Traitement spécifique
Obésité	Homme : Ratio taille-hanche > 0.90 Femme : Ratio taille-hanche > 0.85 ET/OU IMC > 30 kg/m ²	Homme : Tour de taille > 102 cm Femme : Tour de taille > 88 cm	Prémisse de base
Microalbumine	Excrétion urinaire d'albumine ≥ 20 µg/min OU Ratio albumine/créatinine ≥ 30 mg/g	n/a	n/a
Glycémie	Prémisse de base	± 110 mg/dL	±110 mg/dL (5.6 mmol/L) OU Diagnostic diabète de type 2

L'*IDF* a retenu une définition universelle du syndrome métabolique afin que l'établissement des critères s'applique autant au milieu clinique qu'en recherche. Cette définition ne devrait pas seulement illustrer les différents critères potentiels mais aussi le pouvoir de prédire les MCV [11, 136]. L'information disparate de la littérature scientifique en référence à l'inclusion ou l'exclusion de certains critères-clés du MetS crée une importante motivation d'établir une définition universelle [137].

6.2. Le syndrome métabolique et l'athérosclérose

C'est auprès d'un échantillon de 1758 hommes de 50 ans en Suède que Ärnlov a tourné ses recherches sur l'association entre l'IMC et la présence ou l'absence de résistance à l'insuline. Un suivi de 30 ans auprès de cette cohorte a permis de constater que le risque d'avoir un événement cardiovasculaire majeur était supérieur chez les individus ayant un IMC plus élevé et avec le MetS que ceux ayant un poids normal sans MetS, après avoir procédé aux ajustements nécessaires pour l'âge, le tabac et le niveau de LDL-C. De plus, le risque de subir un événement cardiovasculaire était plus grand chez les individus avec un IMC élevé ayant de la résistance à l'insuline que chez les individus de poids normal sans résistance à l'insuline [138].

Dans sa revue de littérature, Després et collègues relèvent qu'au cours des dernières années, les examens par CT et par IRM ont permis d'établir la corrélation entre une présence marquée de VAT et les altérations métaboliques qui favorisent le développement du diabète de type 2 ainsi que les MCV, et ce autant chez les hommes que chez les femmes [139]. Enfin, toujours en présence d'une quantité importante de VAT, celle-ci est très souvent associée à de la résistance à l'insuline, une dyslipidémie, une HTA et un profil pro-inflammatoire et pro-thrombotique [9, 11].

6.3. Les marqueurs métaboliques et les événements cardiaques

Tel que discuté auparavant dans la section sur la dyslipidémie, certains facteurs métaboliques accentuent la progression de la maladie athérosclérotique tels les Alipoprotéines A-I et B ainsi que leur ratio. D'autres marqueurs métaboliques ont été identifiés comme étant des marqueurs précurseurs d'événements cardiaques. La protéine C-réactive (CRP) ainsi que les cytokines, plus précisément l'interleukin-6 (IL-6) seront présentées dans cette section.

6.3.1. Protéine C-Réactive

La CRP est une protéine plasmatique synthétisée principalement par le foie en réponse à l'inflammation [29]. Ridker et collègues ont démontré que la CRP est un biomarqueur inflammatoire majeur associé à l'athérosclérose [28, 140, 141]. En effet, après avoir fait les ajustements au FRS, un niveau élevé de CRP présentait une augmentation de risque de MCV à tous les niveaux d'estimation du risque basé sur 10 ans [140]. Yudkin a suggéré que la présence importante de tissu adipeux représente une source non négligeable de production de cytokine. Par ricochet, la production de cytokine stimule la production hépatique de la CRP et maintient le statut inflammatoire [142, 143]. Les marqueurs métaboliques, tel le niveau de CRP, sont reconnus pour être prédictifs du risque d'infarctus du myocarde [144] et sont plus élevés chez les patients avec une grande quantité de VAT [9]. Il y a une forte association entre la concentration de CRP et l'IMC [145].

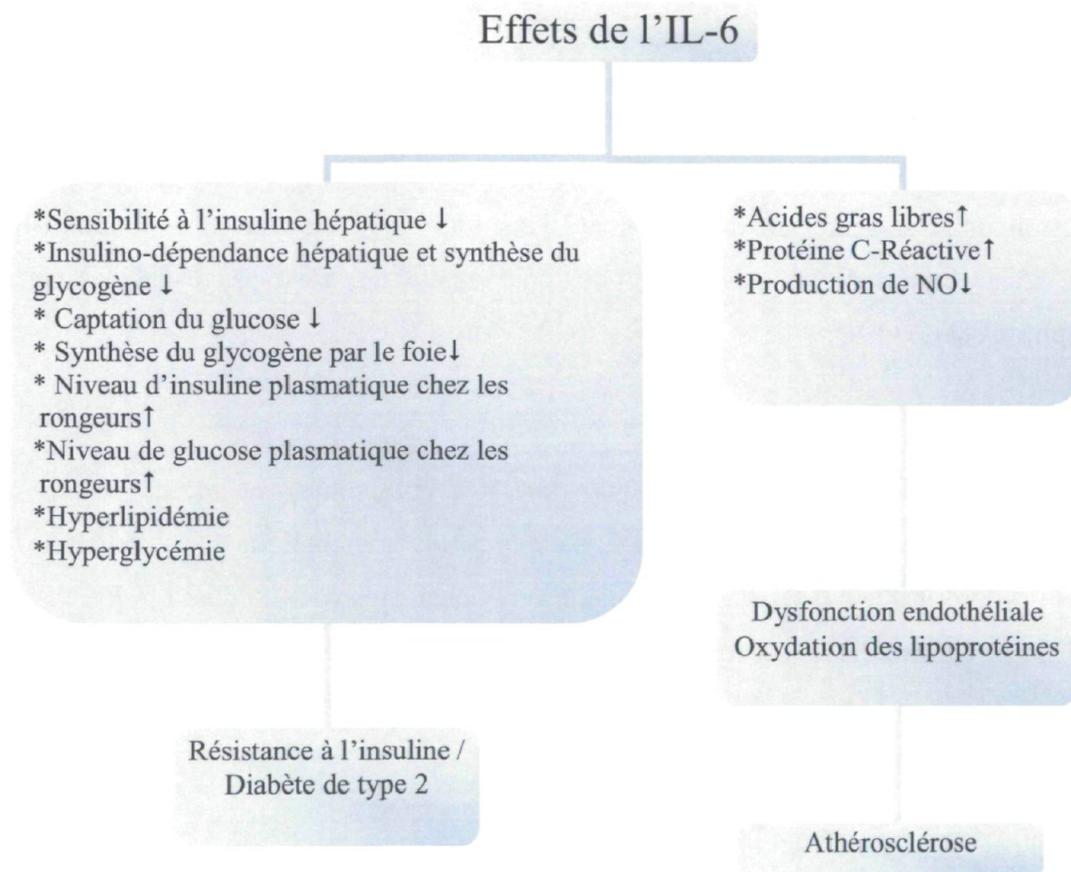
À l'intérieur de la cohorte *Women's Health Study*, des analyses ont révélées que des femmes répondant aux niveaux cibles de cholestérol LDL du NCEP et ayant des valeurs augmentées de CRP ou autres biomarqueurs (serum amyloid A, interleukin-6 ou sICAM-1), présentaient un risque augmenté pour un événement cardiovasculaire futur [141].

6.3.2. Cytokines – Interleukine-6

Cette cytokine fait partie de la famille des « adipocytokines » compte tenu qu'elle peut être sécrétée par les macrophages logés dans le tissu adipeux [146] ainsi que dans les plaques d'athérosclérose [147]. Il a été rapporté que l'IL-6 est un facteur participant aux différents stades de développement de l'athérosclérose en contribuant au dysfonctionnement endothélial jusqu'à la déstabilisation et la rupture de la plaque [146]. Cette adipocytokine est régulée par différents facteurs soient physiologiques ou pathologiques tels les hormones, le régime alimentaire, l'activité physique, le stress et l'hypoxie pour ne nommer que ceux-ci [148]. Le tissu adipeux est un lieu de production de l'IL-6 qui a un effet sur le métabolisme se traduisant par une libération de triglycérides dans la circulation et la

résistance à l'insuline, entres autres. La littérature rapporte que même à un bas niveau, la présence d'IL-6 dans la circulation pourrait jouer un rôle au niveau de l'athérogénèse [143]. De plus, il a été mentionné que le VAT relâche davantage d'IL-6 dans la circulation que le SAT. Ceci correspondrait à un plus haut niveau d'inflammation chez les individus obèses [147, 148]. La figure 7 présente les différents effets de l'IL-6 dans le développement de la résistance à l'insuline/diabète de type 2 ainsi que l'athérosclérose.

Figure 7 – Effets de l'IL-6 par le biais de différents mécanismes dans le développement de la résistance à l'insuline et l'athérosclérose



Source : Adapté de Eder et collègues 2009 [148]

6.3.3. Adiposité

Les marqueurs métaboliques semblent donc associés à une augmentation de la maladie cardiovasculaire. Et tel que discuté précédemment, une quantité importante de tissu adipeux a été reconnue pour être un facteur de risque menant à la MCV. Maintenant, le tissu adipeux n'est plus seulement un facteur de risque, il est considéré comme producteur de marqueurs métaboliques comme l'IL-6. Peu importe la quantité de graisse corporelle totale, les individus avec un VAT important sont plus à risque d'être identifiés avec de l'insulino-résistance et certains facteurs attachés au MetS [9].

Par ailleurs, l'adiposité viscérale a été associée à des anomalies athérogènes [9, 149, 150]. Une association indépendante entre la circonférence de la taille et la CRP explique que l'accumulation de graisse abdominale peut être un facteur important qui aide à décrire l'état inflammatoire du syndrome de résistance à l'insuline [151, 152]. L'obésité abdominale a été identifiée comme du tissu adipeux «dysfonctionnel» qui n'est pas capable de gérer le surplus d'énergie [9].

La prévention et l'évaluation des risques des MCV ont évolué au cours des années depuis l'étude de Framingham. La présence de marqueurs métaboliques tels la CRP, l'IL-6, l'adiposité et l'APO-B doivent maintenant être considérés dans l'équation de l'estimation du risque, sans toutefois mettre de côté les facteurs de risque traditionnels.

7. L'imagerie par résonance magnétique

7.1. Historique

Le principe de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a été développé dans les années 40. Felix Bloch et Edward Mills Purcell ont décrit la technique en 1946 et ont obtenu, pour celle-ci, le Prix Nobel de physique en 1952 [153]. Des années 40 aux années 70, la technologie se raffine. C'est au début des années 70, que pour la première fois, une image virtuelle est obtenue par Paul Lauterbur [154, 155]. De son côté, Peter Mansfield arrive à des résultats similaires et introduit en 1977, une technique permettant la prise d'image à l'intérieur d'un court laps de temps. L'arrivée de l'ère informatique a favorisé le développement rapide de cette technologie. C'est en 1975 que les premières images de tissus humains sont réalisées par Mansfield [156]. Le développement de la technologie en imagerie médicale continue de se surpasser année après année. En reconnaissance pour leurs travaux, Paul Lauterbur et Peter Mansfield ont été récompensés par le Prix Nobel de physiologie et/ou médecine en 2003 [154, 156].

7.2. Fonctionnement

Le sujet subissant une IRM n'a pas besoin de préparation spécifique avant l'examen. Le sujet se couche sur une table, sur le dos avec les mains de part et d'autre de son corps. Une antenne réceptrice de signal est subséquentement placée sur la région d'intérêt. La table glisse par la suite dans l'appareil d'imagerie afin que la région d'intérêt soit située à l'isocentre du champ magnétique. Une fois la région d'intérêt soumise à l'influence du champ magnétique, des ondes de radiofréquence sont émises en alternance, produisant un son relativement fort [157]. Compte tenu du volume de bruit lors de la prise d'image, le sujet doit porter un casque d'écoute afin de réduire l'inconfort et permettre la communication. La puissance de l'aimant peut différer d'un appareil à l'autre et se mesure en tesla. Un tesla est égal à 10 000 Gauss [158]. Le technologue peut demander au sujet de retenir sa respiration pendant quelques secondes afin que le mouvement associé à la

respiration n'altère pas l'image par un artéfact. Par exemple, la durée du processus varie selon le type d'examen qu'il soit au genou ou encore au niveau de la région abdominale.

Le champ magnétique est activé en permanence, ainsi tout corps qui s'approche de l'enceinte de l'appareil (patient, sujet de recherche, technologue, chercheur...) est soumis à son effet. Les ondes de radiofréquence produisent un dérangement dans l'alignement des protons initialement ordonnés dans l'axe du champ magnétique. Le retour des protons à l'axe du champ magnétique libère de l'énergie qui est captée par l'antenne. La signature de chaque proton est unique et permet de déterminer la nature du tissu qu'il compose et sa position dans l'espace [155, 159].

7.3. Contre-indications

Pour des raisons de sécurité, la personne s'appêtant à subir une IRM doit répondre à un questionnaire en lien avec le magnétisme utilisé par l'appareil. Toute source ferromagnétique près du système nerveux central ou des yeux est une contre-indication à subir l'examen, c'est-à-dire éclat de métal dans les yeux, implants cochléaires, clips pour anévrismes (seulement les modèles incompatibles) [160]. De plus, les individus ayant un cardiostimulateur/défibrillateur peuvent subir ce type d'examen uniquement s'il s'agit d'un modèle compatible ou lorsque les bénéfices dépassent les risques [160]. La claustrophobie est également une contre-indication relative pour pratiquer ce type d'évaluation et pourrait nécessiter une sédation légère [161]. Contrairement à la croyance populaire, par contre, les prothèses valvulaires cardiaques mécaniques, tuteurs coronariens ou vasculaires, et le matériel orthopédique ne représentent pas des contre-indications. Il faut mentionner que les tatous en soi ne sont pas une contre-indication. Toutefois, certaines encres peuvent contenir des particules ferro magnétiques qui peuvent provoquer des brûlures dans de rares occasions [162]. En tout et partout, sur les 2 000 examens cardiovasculaires effectués annuellement à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, moins de 1 % des sujets subissant une IRM ont une contre-indication – incluant la claustrophobie sévère – empêchant l'examen.

7.4. Méthodes et technologies utilisées à ce jour pour mesurer le tissu adipeux abdominal

Beaucoup de techniques et technologies sont utilisées pour quantifier les tissus adipeux. Toutefois, la fiabilité de chacun d'eux peut être discutée. Jusqu'à aujourd'hui, l'évaluation du tissu adipeux abdominal a été effectuée par différentes techniques tels que l'estimation par l'IMC, la mesure du tour de taille, la bio-impédance, la tomographie assistée par ordinateur (CT), l'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA), et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

7.4.1. Mesures anthropométriques et anthropomorphiques

7.4.1.1. Indice de masse corporelle

Tel que mentionné précédemment dans la section 3.2.7, au tableau 4, le surpoids et l'obésité ont été définis par l'OMS par l'IMC de 25 kg/m^2 et 30 kg/m^2 , respectivement. Ces valeurs ont été établies selon les facteurs de risque de morbidité et de mortalité qui sont accrus chez ces sujets [163].

L'IMC n'est pas un outil sans faille, il présente certaines erreurs de classification chez des individus considérés comme obèses par cette mesure (erreur de classification chez 7% des femmes et 8% chez les hommes) et non-obèses par la mesure de graisse corporelle dont le seuil est fixé à 25% pour les hommes et plus de 35% chez les femmes. Il a été reconnu qu'en général les formules à base de l'IMC tendent à sous-estimer le pourcentage de gras corporel chez les sujets jeunes et de la surestimer chez les sujets âgés [164].

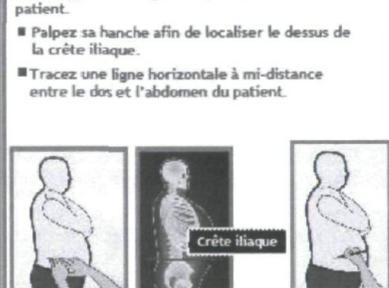
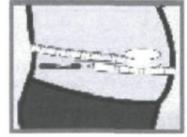
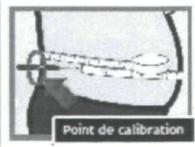
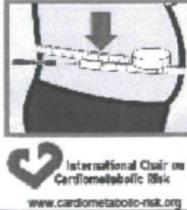
De plus, l'IMC est un indicateur du poids total du corps qui ne distingue en aucun temps la nature de ce poids à savoir si celui-ci représente davantage de la masse adipeuse ou encore musculaire [165].

7.4.1.2. Tour de taille

La mesure du tour de taille a été abordée brièvement dans la définition de l'obésité et les risques associés, section 3.2.7, tableau 4. Celle-ci est reconnue comme étant un bon outil d'évaluation de la répartition des graisses corporelles [166]. Bien que la mesure du tour de taille ait une forte corrélation positive avec la quantité de graisse abdominale, la méthode ne quantifie pas l'adiposité viscérale [167]. Du point de vue de l'utilisation clinique, son utilisation est mitigée compte tenu de l'existence de plusieurs niveaux de mesures de l'abdomen. Plusieurs méthodes représentent aussi plusieurs résultats qui ne peuvent être comparés entre eux [165]. De plus, l'expérience du clinicien dans la prise de mesure peut influencer les résultats. Dans le présent document, le protocole présenté par la chaire de recherche sur le risque cardiométabolique est illustré à la figure 8.

Figure 8 – Protocole de mesure du tour de taille pour les professionnels

Directives sur la mesure de la circonférence de la taille - Professionnel de la santé

Étape 1	Étape 2	Étape 3
<p>Demandez au patient de se positionner de la façon suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Abdomen dégagé ■ Pieds à la largeur des épaules ■ Bras croisés sur la poitrine  <p align="center">Homme Femme</p>	<p>Il est suggéré de s'agenouiller à la droite du patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Palpez sa hanche afin de localiser le dessus de la crête iliaque. ■ Tracez une ligne horizontale à mi-distance entre le dos et l'abdomen du patient.  <p align="center">Crête iliaque</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Positionnez le ruban à l'horizontale tout autour de la taille du patient. * Afin de faciliter la pose du ruban, il est suggéré de l'enrouler autour des jambes du patient et de le remonter. 
Étape 4	Étape 5	Étape 6
<ul style="list-style-type: none"> ■ Alignez le bord inférieur de votre ruban avec votre marque. 	<p>Il est recommandé d'utiliser un ruban avec ressort de type Gulick afin de contrôler la pression exercée sur l'abdomen du patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Serrez légèrement le ruban autour de l'abdomen du patient sans l'enfoncer dans la peau. * Si vous utilisez un ruban avec ressort, tirez sur l'extrémité du mécanisme de tension jusqu'à ce que le point de calibration soit visible.  <p align="center">Point de calibration</p>	<p>Il est suggéré de demander au patient de se détendre et de respirer NORMALEMENT (les muscles abdominaux ne doivent pas être contractés).</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Demandez au patient de prendre 2 ou 3 respirations NORMALES. ■ Mesurez à partir du zéro sur le ruban (au millimètre près) à la fin d'une expiration NORMALE. ■ Indiquez le résultat.  <p align="right">International Chair on Cardiometabolic Risk www.cardiometabolic-risk.org</p>

© 2009 Chaire Internationale sur le risque cardiométabolique. Tous droits réservés.

Source : Chaire Internationale sur le risque cardiométabolique de l'Université Laval, www.myhealthywaist.org [126]

Les recommandations de la circonférence de la taille ont été établies en association avec les IMC supérieur à 25kg/m² ou supérieur à 30kg/m², soit 80 et 88cm pour les femmes et 94 et 102cm pour les hommes [165]. Cependant, les mesures doivent tenir compte des particularités ethniques. Ainsi, le tableau 12 suivant, présente les particularités selon l'ethnie telle que l'IDF recommande.

Tableau 12 – Mesures de tour de taille selon les spécificités ethniques

Région / Groupe ethnique		Tour de taille, cm
Europe/États-Unis/Canada	Homme	≥ 94
	Femme	≥ 80
Asie du sud	Homme	≥ 90
	Femme	≥ 80
Chine/Japon	Homme	≥ 90
	Femme	≥ 90
Ethnies de l'Amérique centrale et du sud	Homme	Valeurs du sud de l'Asie jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles
	Femme	
Africains du sud du Sahara / Population arabe de l'est et du milieu de la Méditerranée	Homme	Valeurs de l'Europe jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles
	Femme	

Source : IDF, 2006 [168]

Il est important de mentionner que la mesure du tour de taille seule n'est pas nécessairement une indication de la présence de VAT. Toutefois, une corrélation significative entre le WC et la présence de VAT ont été démontrées (avec l'utilisation de la CT) [169].

7.4.2. Évaluation du gras corporel

7.4.2.1. Bio-impédance

La mesure par bio-impédance est simple, abordable et l'appareillage se prépare rapidement. La bio-impédance donne l'évaluation des tissus adipeux par la quantité d'eau dans le corps qui est présent dans la masse sans gras [170]. Il existe différents types d'impédance : soit en position couchée avec l'utilisation d'électrodes au niveau du pied et du poignet; en position debout sur deux électrodes se situant en-dessous des pieds et enfin avec la partie supérieure du corps en maintenant la machine ayant deux électrodes au niveau des mains en gardant les bras à l'horizontale [171]. Les mesures d'impédance donnent le pourcentage de graisse corporelle par la différence de la masse sans gras et le poids corporel [170]. L'impédance utilisant les électrodes plantaires a présenté des résultats similaires à ceux obtenus en effectuant la mesure avec la DEXA [172]. Cependant, beaucoup de faux négatif a été identifiée avec la formule d'impédance dans une proportion de 24% pour les femmes obèses et 44% pour les hommes obèses [164] et les morphologies non-conventionnelles ne semblaient pas donner des résultats très précis [172]. De plus, certaines études ont démontré que le résultat de la bio-impédance pouvait être influencé par le sexe, l'âge, la présence de maladie, l'ethnicité ainsi que les différentes phases du cycle menstruel [165].

La formule à base d'impédance tend à avoir l'effet contraire, mais la sous-estimation à un âge avancé est principalement due à la forte teneur en graisse du corps [164, 173]. Dans d'autres situations, il a été rapporté que la sous-estimation se faisait lorsque l'impédance était mesurée auprès d'individus dits « normaux » alors que lorsqu'elle était prise auprès de gens obèses, les résultats étaient justes [172].

7.4.2.2. Les plis adipeux

L'épaisseur du pli cutané est aussi une méthode pour évaluer le tissu adipeux. L'observateur doit développer des compétences pour être précis. Comparée à l'échelle d'impédance, la technique est plus complexe [164]. Les avantages principaux de cette technique sont qu'elle

est peu onéreuse, non invasive et l'équipement est déplaçable aisément, comparativement à un appareil d'IRM. Toutefois, elle ne mesure que le tissu adipeux sous-cutané. Il peut être difficile de prendre la mesure de certains plis lorsque l'individu est obèse compte tenu de la capacité d'ouverture des pinces de l'adiposomètre. De plus, il est important de suivre la méthodologie afin d'arriver à des résultats constants. Ceux-ci peuvent être influencés par l'expérience de la personne qui prend les plis, la localisation du site, comment la peau est prise lorsque le pli est fait et la manière de tenir l'adiposomètre [174].

7.4.3. Imagerie de l'adiposité

7.4.3.1. Tomographie axiale – L'étalon d'or

La tomодensitométrie utilise les radiations pour calculer la surface ou le volume de différentes régions du corps qui permettent d'obtenir une image des divers tissus de l'organisme. Au cours des dernières années, les améliorations dans le domaine de l'imagerie par la CT ont été énormes. Au fil des progrès, des questions sur l'exposition aux radiations ont émergé. Certaines études sonnent l'alarme sur les effets secondaires importants et prétendent que l'exposition de l'ADN aux rayonnements ionisants peut créer un risque d'autodestruction ou de dommage aux cellules, conduisant à une augmentation du risque de cancer [16, 175]. La dose d'irradiation par organe étudié varie entre 15 millisieverts [mSv] à 30 mSv (le mSv représente un équivalent de la dose de radiation, joule/kg, reçu par l'individu). On peut retrouver en moyenne de deux ou trois examens avec exposition aux radiations par protocole de recherche. À ces doses, il y a donc un risque induit de rayonnement carcinosénique [16, 176]. La comparaison de la quantité de rayonnement entre les travailleurs exposés, c'est-à-dire les technologues, au cours d'une année et un examen CT abdomen a été faite. Le patient reçoit deux fois et demie la dose totale de rayonnement que les travailleurs de l'industrie nucléaire étant exposés à des radiations, reçoivent au cours d'une année complète (4.77 vs 10mSv) [16, 177].

Depuis son arrivée en milieu hospitalier et en recherche dans les années 70, la CT est une technologie qui a augmenté les connaissances au niveau de la radiologie [16]. Depuis, le

nombre d'examens utilisant cette technologie n'a cessé d'augmenter [16]. Toutefois, l'incidence grandissante de cancer devient une source de préoccupation en ce qui touche à la santé des populations.

7.4.3.3. Absorptiométrie à rayons X à double énergie – DEXA

Quant à elle, la DEXA utilise une dose de rayonnement de 4.6 uSv [178]. La validité et la fiabilité de cette mesure à déterminer l'adiposité abdominale, au niveau de la région L1-L4 a été démontrée [179].

La DEXA a été prouvée fiable et reproductible dans l'évaluation de tissu adipeux abdominal, mais ne permet pas la distinction entre le VAT et le SAT. D'autres études ont indiqué que les résultats de deux scanners DEXA (Hologic QDR-W DXA scanner et Lunar DPX-IQ scanner) ont été différents dans leurs conclusions sur la composition corporelle [179]. Dans l'autre sens, malgré ces résultats, compte tenu du faible niveau d'irradiation du patient par cette technique, celle-ci devient tout à fait appropriée lorsque le besoin clinique demande une série d'examens [165].

7.4.3.4. Imagerie par résonance magnétique

Tel que discuté plus amplement dans les sections 7.1, 7.2 et 7.3, les principaux avantages de l'IRM sont tout d'abord l'obtention d'un contraste entre les divers tissus mous, ensuite, le grand nombre d'images pouvant être capturées incluant les tranches obliques et pour terminer l'absence de rayonnements ionisants au cours de l'examen, ce qui s'avère un atout majeur [180].

La méthodologie employée pour l'identification des zones de tissu adipeux ainsi que celle utilisée pour produire les résultats soit intra-observateur ou inter-observateur n'est pas systématiquement rapportée. Ceci a comme effet de rendre plus difficile l'interprétation des résultats obtenus dans les études [166, 181-183]. Les mesures de VAT ont montré une

marge d'erreur plus importante comparativement aux mesures de SAT. La délimitation ainsi que la classification des zones où se trouve le tissu adipeux viscéral pourraient expliquer ces écarts. Le nombre important des différences entre les études justifie l'importance d'arriver à un consensus sur la façon de quantifier le tissu adipeux par l'IRM et d'établir une définition uniforme de la zone où se situe le tissu adipeux viscéral.

La technologie liée à l'IRM ne cesse de progresser et est utilisée dans plusieurs spécialités en médecine. Cette technologie qui, au départ se concentrait principalement au niveau de l'imagerie cérébrale, est maintenant un outil permettant la visualisation de nombreux systèmes du corps humain. Plusieurs études ont utilisé l'IRM pour mesurer le tissu adipeux. Ainsi, la reproductibilité étudiée de cette méthode est établie, par contre, les techniques d'analyse diffèrent. À titre d'exemple, le tableau 13 est une liste non-exhaustive des différentes définitions des régions de tissu adipeux abdominal rapportées par les équipes de recherche. Toutefois, les régions évaluées du tissu adipeux abdominal ne sont pas mentionnées dans le cadre de toutes les études (ces études ne sont pas rapportées dans le tableau 13) [182, 184-189]. On constate les divergences entre les zones étudiées, ce qui supporte donc l'intérêt d'avoir une définition claire des divers compartiments visant l'homogénéité des travaux à venir.

Tableau 13 – Définitions des régions de tissu adipeux abdominal décrites

Auteurs	Définitions des régions de tissu adipeux abdominal
Abate N., [181]	Tissu adipeux intraabdominal Distingué et séparé en deux compartiments (1) Intrapéritonéal (2) Rétropéritonéal
Ross R., [190]	VAT séparé en deux différentes régions (1) Intrapéritonéal (2) Extrapéritonéal
Caprio S., [191]	Tissu abdominal total et viscéral mesurés En exposant la surface totale et intraabdominale (1) Nombre de pixel lumineux dans les régions respectives (2) SAT calculé en soustrayant le TAAT du VAT
Gronemeyer S.A., [192]	Le VAT a été déterminé par Soustraction du SAT du TAAT
Janssen I., [166]	AAT calculé Addition du SAT et du VAT Tissu adipeux non-abdominal calculé Soustraction du AAT du TAAT
Ross R., [96]	Les régions étudiées au niveau de l'abdomen (1) Région antérieure (2) Région postérieure; profonde et superficielle
Liu K.H., [193]	VAT défini par Tissu adipeux étant bordé par le péritoine 5 niveaux standardisés ont été sélectionnés
Benfield L.L., [183]	Volume du SAT a été déterminé Soustraction du volume du VAT au volume total de l'abdomen
Gallagher D., [194]	Tissu adipeux déterminé par (1) SAT (2) VAT (3) Intermusculaire (IMAT)

Dans les études préalablement citées au tableau 13, les caractéristiques des sujets évalués ne sont pas systématiquement mentionnées dans la méthodologie. De plus, il peut être difficile d'identifier si la technique a été soumise à un ou plusieurs observateurs et sur combien de sujets les résultats de la reproductibilité ont été basés [185, 190, 191]. Compte tenu des différentes approches des équipes de recherche, la reproductibilité peut avoir été influencée par une correction manuelle, c'est-à-dire que certaines régions pouvaient être reconfigurées par l'observateur si ce dernier jugeait que la méthode standardisée utilisée dans le laboratoire en question n'avait pas considéré la région de façon adéquate [182, 186] ou par le choix de définitions différentes des régions de tissu adipeux. Par exemple, le VAT

peut être subdivisé par la masse à l'intérieur et à l'extérieur du péritoine [96], être détaillé par les régions antérieure, postérieure, le tissu superficiel et le tissu profond [181], ou à différents niveaux de l'abdomen [193].

En contrepartie aux avantages, il faut mentionner des coûts significatifs pour les institutions et/ou les chercheurs autant en ressources matérielles qu'humaines lors de l'utilisation de l'IRM [160]. Enfin, des risques de brûlures causées par un arc dû à la fréquence radio et un risque de diminution de l'ouïe suite aux bruits émis lors de l'activation du champ magnétique ont été rapportés comme effets néfastes [161]. Il est à noter qu'aucune répercussion négative n'a été rapportée à l'IUCPQ lors de plus de 10 000 examens effectués depuis 2005.

7.5. L'enjeu des risques associés aux radiations ionisantes

L'association causale entre le cancer et les radiations ionisantes a tout d'abord, été discutée par l'Organisation des Nations Unies et le Comité scientifique sur les effets des radiations atomiques (UNCEAR) en 1958 [195]. Depuis, les rayonnements ionisants ont été identifiés comme responsables des changements dans la structure moléculaire, y compris dans l'ADN humain [196]. Les risques de l'irradiation ont été étudiés auprès d'une cohorte japonaise qui habitait à proximité d'Hiroshima, ainsi qu'auprès d'une cohorte de travailleurs de l'industrie nucléaire. Cette étude rassemblant 407 000 sujets a permis d'établir qu'une exposition aux radiations, même de faible dose, augmentait le risque de cancer – en excluant les leucémies (0.20, - 0.26 à 0.72) [197].

En parallèle, Cardis E. et collègues ont aussi constaté un risque élevé de cancer dans une cohorte de travailleurs exposés à des radiations. Ceux-ci étaient basés dans plus de 150 installations nucléaires dans 15 pays [197]. Au Canada, Sont et collègues [177, 198] ont aussi étudié l'incidence du cancer et l'exposition professionnelle aux rayonnements. Entre 1969 et 1988, 3 737 cas de cancer ont été identifiés dans la population des professionnels de la santé. Le plus grand nombre de cas de cancer se retrouvait à l'intérieur de la catégorie

de professionnels de la santé ayant reçu la plus faible dose de radiations, soit entre 0 et 4.9 mSv. Selon les recommandations de l'*International commission on radiological protection*, le cumul des doses ne doit pas dépasser 50 mSv annuellement et pour le public, la dose maximale est fixée à 1 mSv [197, 199].

Sachant qu'un seul scan par CT pour un adulte résulte en une exposition moyenne de 10 mSv [16], les répercussions sur la santé doivent être considérées. En raison de l'utilisation accrue de cet outil de diagnostic aux États-Unis et des effets implicites sur la santé, Brenners et collègues [16] ont conclu qu'il y avait trois façons de réduire le rayonnement global : 1) réduire la dose d'exposition au patient, 2) employer des technologies alternatives comme l'IRM, et 3) diminuer le nombre d'examens par CT prescrits par les études. Avec l'intérêt du domaine scientifique en faveur des études longitudinales qui demandent plusieurs examens par année, la sécurité des participants et l'impact sur la santé de ceux-ci demeurent une préoccupation.

8. Revue de littérature en bref

Cette section qui termine la recension des écrits vise à synthétiser l'ensemble des informations préalablement exposées. Tel que nous l'avons vue, l'athérosclérose ne doit pas être prise à la légère. Tout comme les MCV, le développement de l'athérosclérose est favorisé par la présence de facteurs de risque modifiables et non-modifiables tels l'âge, le sexe, les antécédents familiaux, le diabète, la dyslipidémie, l'HTA, le tabagisme, la sédentarité, l'excès de poids-obésité ainsi que les habitudes de vie délétères. L'athérosclérose est un processus qui débute très tôt dans la vie de l'individu, c'est pourquoi il ne faut négliger en rien une intervention hâtive auprès des facteurs de risque modifiables.

L'athérosclérose est pointée du doigt comme étant responsable des maladies coronariennes qui peuvent avoir un effet débilisant, voire fatal auprès de l'individu. Pour tenter d'intervenir rapidement, des outils de prédiction ont été développés au cours des dernières décennies tels que le score de Framingham, le SCORE européen et le système de pointage PROCAM. D'une manière plus spécifique, l'obésité abdominale viscérale est reconnue comme étant associée à l'inflammation, ce qui est préjudiciable pour l'organisme. De plus, le tissu adipeux viscéral est associé à des particularités athérogènes qui maintiennent l'état inflammatoire. Par conséquent, c'est l'amalgame de l'obésité et des différents marqueurs inflammatoires qui a permis d'identifier le syndrome métabolique. Ce dernier est maintenant reconnu comme étant un facteur de risque non-traditionnel des maladies coronariennes.

Enfin différentes méthodes et mesures du tissu adipeux ont été présentées. Néanmoins, l'IRM est une technologie qui permet une exemption totale à l'individu à une exposition potentiellement dangereuse aux radiations lors de l'examen. Non seulement les avantages sont importants pour l'individu pour les conséquences potentielles d'une exposition répétées à des radiations ionisantes, mais elle permet une résolution d'image supérieure, la

capture d'un plus grand nombre d'images et un meilleur contraste dans l'identification des tissus mous.

À la lumière de tous ces éléments, une clarification sur la quantification du tissu adipeux par l'IRM était importante. L'interrelation entre la présence d'athérosclérose et le tissu adipeux – élément favorisant la présence de marqueurs inflammatoires, devait aussi être validé.

9. Hypothèses et objectifs

L'association de la relation entre la présence de tissu adipeux viscéral et différents désordres métaboliques tels la dyslipidémie athérogène, et de la résistance à l'insuline, a donc été effectuée à de nombreuses reprises à l'intérieur de plusieurs laboratoires. Les principales populations étudiées étaient composées d'individus relativement âgés ou encore présentant des problèmes de santé (diabète de type 2, obésité). De plus, les avancées technologiques nous permettent d'accéder à des données auparavant non disponibles. En contre partie, les populations des années 50, 60, 70 et 80 sont différentes de celles d'aujourd'hui en ce qui a trait au mode de vie, aux habitudes sédentaires et à l'exposition à un environnement obésogène. Il faut tenter de mettre à jour les outils d'estimation des risques des maladies coronariennes avec l'information de pointe que la technologie actuelle permet de retirer. Ceci permettrait d'évaluer l'exposition réelle de la réalité à laquelle nous faisons face. C'est donc en lien avec ces éléments que l'intérêt de cette étude est apparu.

9.1. Hypothèses

La première hypothèse avancée dans le présent ouvrage est que la mesure du tissu adipeux abdominal par IRM est reproductible lors de comparaisons intra-observateur ainsi que lors de comparaisons inter-observateurs.

La deuxième hypothèse est que les résultats issus de la technique de quantification du tissu adipeux par IRM permettent une évaluation du risque cardiométabolique auprès d'une population âgée de 18 à 35 ans d'origine canadienne-française, apparemment en santé, c'est-à-dire sans facteur de risque cardiovasculaire connu.

9.2. Objectifs

Le premier objectif spécifique visé est de faire la démonstration de la fiabilité de la méthode de quantification du tissu adipeux par l'IRM, telle qu'utilisée dans notre laboratoire, et que celle-ci soit reproductible. L'atteinte de cet objectif réside en deux comparaisons, soit intra-observateurs et inter-observateurs.

Le deuxième objectif spécifique visé est de valider la quantification du tissu adipeux abdominal par IRM qui est associée aux facteurs de risque modifiables et non-modifiables de l'athérosclérose, chez une population caucasienne âgée de 18 à 35 ans, apparemment en santé, c'est-à-dire sans facteur de risque cardiovasculaire connu. Pour atteindre cet objectif, les quantités de SAT et de VAT évaluées par la méthode de quantification du tissu adipeux par IRM, ont été analysées de pair avec les facteurs de risque traditionnels des MCV ainsi qu'avec les éléments reliés au MetS.

10. Méthodologie

10.1. Population

Cette étude prospective a été menée auprès de jeunes adultes volontaires apparemment en santé faisant partie de l'étude LV-GEN. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'IUCPQ et chacun des sujets a complété un formulaire de consentement libre et éclairé en toute connaissance de cause.

Un total de 284 sujets a été recruté parmi les étudiants et le personnel de l'Université Laval ainsi que de l'IUCPQ. Ils ont été sollicités par courriel, bouche à oreille ou encore grâce à des fiches d'information déposées dans les deux établissements. Les critères d'inclusion étaient; 1) être âgé de 18 à 35 ans, 2) avoir trois grands-parents sur quatre d'origine canadienne française et, 3) ne pas être connu pour avoir des facteurs de risque d'athérosclérose. Les critères d'exclusion étaient: 1) une maladie cardiovasculaire congénitale ou acquise, 2) de l'hypertension artérielle (définie par la prise d'une médication anti-hypertensive ou ayant une pression artérielle au repos $\geq 135/85$ mmHg), 3) d'une dyslipidémie (définie par la prise de médication hypolipémiante ou, en absence de médication, avoir un niveau de cholestérol total ≥ 6.2 mmol/L, 4) un niveau de triglycérides > 1.7 mmol/L chez les hommes ou 1.3 mmol/L chez les femmes [39]), 5) ou présentant un état diabétique par un résultat d'une glycémie à jeun ≥ 7.0 mmol/L. La présence de problèmes rénaux, hépatiques ou encore sanguins a aussi été considérée comme un critère d'exclusion. Les femmes enceintes allaitant ont été exclues puisque les changements physiologiques pouvaient amener diverses modifications avec les variables étudiées. Afin d'éviter les valeurs extrêmes, les sujets pratiquant au-delà de 5 heures d'activité physique par semaine furent aussi exclus. De plus, si les participants avaient des contre-indications liées à l'IRM, tel que préalablement expliqué, c'est-à-dire un implant cardiaque pacemaker/défibrillateur, du matériel non-compatible avec l'IRM, un implant métallique à l'intérieur ou près du système nerveux central, des yeux et de l'oreille interne, ou une claustrophobie non contrôlée, ils étaient exclus [154].

10.2. Mesures anthropométriques et analyses sanguines

Les mesures anthropométriques, incluant la grandeur, la masse corporelle, l'IMC, le tour de taille et la circonférence des hanches, ont été obtenues lors de la première visite par une professionnelle de recherche. La masse corporelle a été mesurée à l'aide d'une balance à bioimpédance (Tanita TBF-300A), qui calculait, également l'IMC. La grandeur a été prise en position debout, avec les épaules et les fesses adossées au mur. Le sujet devait regarder vers l'avant, la tête droite, les pieds joints et les bras placés de part et d'autre du corps. Le tour de taille a été déterminé par un ruban gradué. Le sujet devait être en position debout et la circonférence de la taille a été prise avec un ruban placé au-dessus de la crête iliaque [126]. La circonférence des hanches a été mesurée à la protubérance maximale des muscles fessiers [200, 201]. Les échantillons sanguins ont été obtenus par ponction veineuse afin d'obtenir le profil cardiométabolique, incluant la glycémie, les TG, les LDL, les HDL et le TC [202].

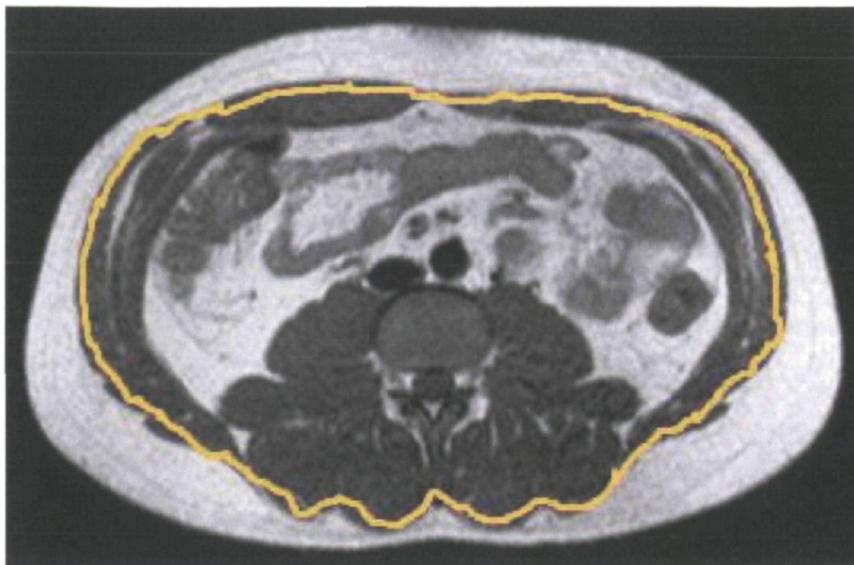
10.3. Images par IRM du tissu adipeux et l'analyse

Les images des disques intervertébraux au niveau de L4-L5 ont été prises en plan axial par un protocole d'imagerie optimisé [203] avec un scanner de 1.5 *Tesla Philips Achieva* (Philips Healthcare, Best, Pays-Bas). Les sujets ont subi l'examen couché sur le dos avec les bras placés parallèlement au corps. Les images ont été produites durant les périodes où le sujet devait retenir sa respiration. Les séquences en deux dimensions *gradient-echo T1-weighted* ($TE=8.6\text{ms}$, $TR=1RR\ interval$, épaisseur des coupes=5 mm, intervalle entre chaque coupe=5 mm) ont été utilisées pour recueillir une apparence claire au tissu adipeux afin de mieux le distinguer des autres structures internes. Une seconde séquence *T1-weighted* a été employée. La technique de saturation du gras a été utilisée. Celle-ci a permis de donner une apparence foncée au tissu adipeux dans les cas où la distinction de ce dernier était plus difficile. Toutes les images issues de cette étude sont de qualité diagnostic [204].

Les images ont été analysées par un logiciel dédié à la recherche dont la version commerciale était disponible (Q-Mass 7.0, Medis, Pays-Bas). Deux lecteurs, c'est-à-dire

deux observateurs distincts, étaient sans connaissance des informations concernant les sujets car les images avaient été préalablement dénominalisées. De plus, les deux lecteurs étaient en aveugle face aux lectures faites par l'autre observateur. La mesure manuelle du tissu adipeux abdominal au niveau des disques intervertébraux L4-L5 a donc été réalisée indépendamment par deux observateurs pour tous les sujets. Dans une deuxième phase, un des lecteurs a effectué une seconde mesure manuelle dans un intervalle de 3 semaines alors qu'il était à l'aveugle de ses propres résultats. Afin de standardiser les mesures, les tranches abdominales prises dans un plan axial ont été divisées en deux compartiments, soit le SAT et le VAT. Ces deux zones ont été limitées par les bordures extérieures des muscles abdominaux ainsi que les lombaires. La zone du SAT a été définie comme étant la région touchant les contours externes des muscles abdominaux et lombaires ainsi que la couche externe de la peau (Figure 9). La région du VAT a été identifiée comme étant la région à l'intérieur des muscles abdominaux et lombaires (Figure 9). La méthode du *full-width at half maximum* (FWHM) a été appliquée : celle-ci étant une différence entre deux valeurs extrêmes de la variable indépendante pour lesquelles la variable dépendante est égale à la moitié de sa valeur maximale. Grâce à cette méthode précise, il nous est permis de croire que l'identification du tissu adipeux dans les compartiments de l'abdomen avec une référence, qui avait été sélectionnée dans le SAT des muscles lombaires, est correcte. Cette référence était exempte de vaisseaux sanguins, de fascia ou d'artéfact qui auraient pu fausser les lectures. Une référence pour les structures représentant autre chose que du tissu adipeux a aussi été identifiée au sein des muscles paraspinaux, étant reconnue comme ayant peu de tissu adipeux et aussi comme une structure uniforme. L'algorithme du FWHM identifiait de façon automatique le tissu adipeux abdominal des compartiments sans recourir à une intervention manuelle (Figure 10). Pour des raisons d'objectivité, la seule action effectuée par le traceur était de faire la délimitation des compartiments.

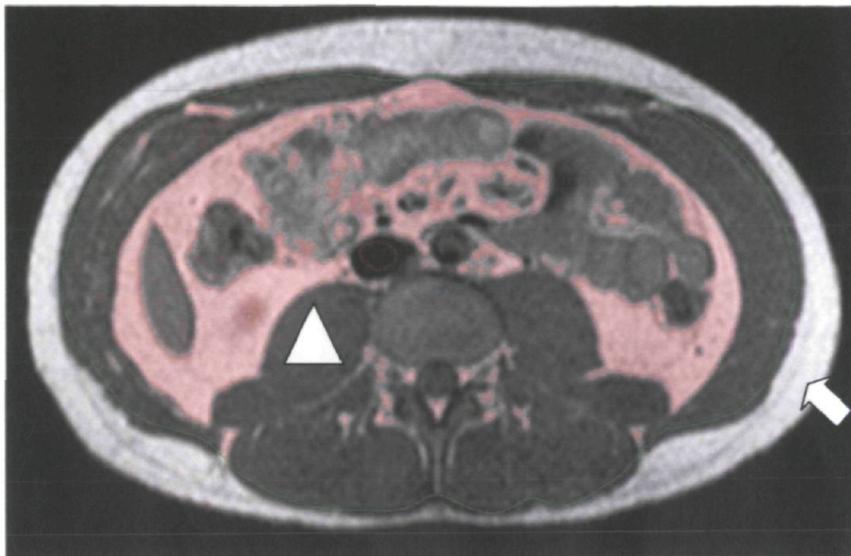
Figure 9 – Compartiment du tissu SAT versus VAT



Source : Image provenant de la banque de l'étude LV-GEN

L'image de l'abdomen présentée ci-haut est une coupe axiale au niveau des disques intervertébraux L4-L5. Le compartiment sous-cutané – SAT a été défini comme étant la région comprise entre la peau et les muscles abdominaux/lombaires, tandis que le compartiment intra-abdominal – VAT a été défini comme étant la région interne à ces muscles. La ligne jaune illustre la frontière qui sépare les deux compartiments.

Figure 10 – Identification du tissu adipeux par la méthode *FWHM*



Source : Image provenant de la banque de l'étude LV-GEN

Telle que mentionnée précédemment, une référence a été fixée pour le tissu adipeux afin d'identifier le SAT à l'intérieur d'une zone exempte de vaisseaux sanguins, fascia ou d'artéfact (zone pointée par la flèche sur la figure 10). Pour identifier les régions ne représentant pas du tissu adipeux, la référence a été placée à l'intérieur des muscles paraspinaux (triangle). L'algorithme *FWHM* a utilisé ces références de façon automatique afin de faire l'identification du tissu adipeux.

10.4. Analyses statistiques

La distribution normale des variables a été évaluée par le test de Shapiro-Wilk. Les résultats sont présentés par la moyenne±écart-type (SD). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Les données ont été considérées comme étant statistiquement significative à une valeur de $P < 0.05$. L'accord des mesures intra et inter-observateurs pour la quantification du SAT et du VAT a été évalué par une analyse de type Bland-Altman [205] et les corrélations entre les mesures par le coefficient de concordance de Lin [206]. Les différences entre les sexes ont été vérifiées par un Student t-test. Les corrélations de Spearman ont été calculées avec

le SAT et le VAT et 1) la masse corporelle, 2) le tour de taille (TT), 3) le WHR, 4) l'IMC, 5) les TG, 6) le HDL, 7) le LDL, 8) le cholestérol total (CT), 9) le CT/HDL, 10) la glycémie, et 11) le SAT ou le VAT.

11. Résultats

Les informations concernant les caractéristiques démographiques, anthropométriques, les analyses sanguines et le tissu adipeux sont résumés dans le tableau 14. Près de 50% de la population ayant une moyenne d'âge de 26.5 ± 4.2 ans est de sexe masculin. Tel qu'attendu, les hommes ont des mesures anthropométriques (masse, IMC, TT et WHR) plus élevées que les femmes. Tous les marqueurs sanguins étaient à l'intérieur des limites normales, tel qu'anticipé compte tenu des critères de sélection sur lesquels le recrutement a été basé. Tous les marqueurs sanguins traditionnels étaient significativement différents entre les hommes et les femmes, mis à part les résultats concernant les TG et le TT. La quantité de SAT était similaire entre les genres tandis que la quantité de VAT chez les hommes était près du double comparativement à la quantité mesurée chez les femmes.

La reproductibilité intra-observateur (n=130) a révélé une excellente concordance avec la concordance de Lin avec un coefficient de corrélation de 0.97 ($p < 0.00001$), pour la quantification du SAT (Bland-Altman [95% Intervalle de confiance (IC)] - 38.1 à 39.2) et 0.97 ($p < 0.00001$) pour la quantification du VAT (Bland-Altman [95% IC] - 20.0 à 19.3). La reproductibilité inter-observateurs a été effectuée à partir du quart de la population (n=63) et a, elle aussi, démontré une excellente concordance selon la concordance de Lin avec un coefficient de corrélation de 0.99 ($p < 0.00001$) pour les mesures du SAT (Bland-Altman [95% IC] - 19.8 à 31.6) et 0.95 ($p < 0.00001$) pour les mesures du VAT (Bland-Altman [95% IC] - 8.1 à 29.9).

Le VAT est corrélé avec les mesures anthropométriques (masse, IMC, TT et WHR), avec les éléments contenus dans le bilan lipidique (TG, LDL, TC, et le ratio TC/HDL) ainsi que le SAT (Tableau 15). De plus faibles corrélations ont été observées avec le SAT et les paramètres mentionnés ci-haut avec une absence de corrélation significative entre le SAT et le HDL (Tableau 15). Les plus fortes corrélations ont été observées entre le VAT et le SAT ainsi que toutes les mesures anthropométriques, probablement générés par la relation de dépendance entre ces paramètres et l'adiposité abdominale.

Tableau 14 – Description des caractéristiques de la population

Variables	Total (n=283)	Homme (n=140)	Femme (n=143)	P
Age (an)	27 ± 4	27 ± 4	26 ± 4	0.002
Masse (kg)	68.8 ± 14.5	78.1 ± 11.9	59.6 ± 10.4	0.0001
TT (cm)	79.5 ± 10.8	85.7 ± 8.7	73.4 ± 9.1	0.0001
WHR	0.82 ± 0.08	0.87 ± 0.07	0.77 ± 0.06	0.0001
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 3.7	24.6 ± 3.5	22.1 ± 3.5	0.0001
Fréquence cardiaque (bpm)	66 ± 13	63 ± 13	69 ± 12	0.0001
Tension artérielle systolique (mmHg)	118 ± 11	124 ± 10	112 ± 9	0.0001
Tension artérielle diastolique (mmHg)	75 ± 8	75 ± 8	71 ± 8	0.0001
Glycémie à jeun (mmol/L)	4.59 ± 0.47	4.74 ± 0.43	4.43 ± 0.46	0.0001
Triglycérides (mmol/L)	0.98 ± 0.60	1.02 ± 0.72	0.95 ± 0.44	0.341
LDL (mmol/L)	2.50 ± 0.78	2.70 ± 0.82	2.30 ± 0.68	0.0001
HDL (mmol/L)	1.56 ± 0.45	1.32 ± 0.28	1.80 ± 0.46	0.0001
Cholestérol total (mmol/L)	4.50 ± 0.86	4.47 ± 0.89	4.53 ± 0.84	0.571
Cholestérol total/HDL	3.10 ± 1.01	3.56 ± 1.11	2.64 ± 0.63	0.0001
ApoB (g/L)	0.79 ± 0.24	0.81 ± 0.24	0.77 ± 0.23	0.212
SAT (ml)	160.3 ± 87.1	152.2 ± 84.7	168.3 ± 88.9	0.122
SAT/BSA (ml/m ²)	88.5 ± 43.9	76.6 ± 39.4	100.2 ± 45.1	0.0001
VAT (ml)	47.5 ± 35.5	63.8 ± 38.4	31.5 ± 23.3	0.0001
VAT/BSA (ml/m ²)	25.4 ± 16.9	32.3 ± 18.3	18.3 ± 12.0	0.0001

Tableau 15 – Corrélations entre le SAT et le VAT avec les facteurs de risques traditionnels cardiométaboliques

Variable	SAT		SAT/BSA		VAT		VAT/BSA	
	r	p	r	P	r	p	r	p
Masse (kg)	0.416	0.0001	0.220	0.0001	0.670	0.0001	0.561	0.0001
TT (cm)	0.508	0.0001	0.338	0.0001	0.757	0.0001	0.677	0.0001
WHR	0.168	0.005	0.178	0.004	0.565	0.0001	0.515	0.0001
IMC (kg/m ²)	0.597	0.0001	0.461	0.0001	0.648	0.0001	0.581	0.0001
Glycémie à jeun (mmol/L)	0.079	0.184	0.000	0.994	0.318	0.0001	0.282	0.0001
Triglycérides (mmol/L)	0.333	0.0001	0.327	0.0001	0.343	0.0001	0.364	0.0001
LDL (mmol/L)	0.266	0.0001	0.213	0.0001	0.399	0.0001	0.390	0.0001
HDL (mmol/L)	-0.084	0.161	0.012	0.848	-0.412	0.0001	-0.373	0.0001
Cholestérol total (mmol/L)	0.322	0.0001	0.327	0.0001	0.253	0.0001	0.276	0.0001
Cholestérol Total /HDL	0.244	0.0001	0.154	0.010	0.516	0.0001	0.488	0.0001
ApoB (g/L)	0.239	0.0001	0.222	0.0001	0.276	0.0001	0.281	0.0001
SAT (ml)	n/a	n/a	0.971	0.0001	0.546	0.0001	0.551	0.0001
VAT (ml)	0.546	0.0001	0.428	0.0001	n/a	n/a	0.987	0.0001
SAT/BSA (ml/m ²)	0.971	0.0001	n/a	n/a	0.428	0.0001	0.462	0.0001
VAT/BSA (ml/m ²)	0.551	0.0001	0.462	0.0001	0.987	0.0001	n/a	n/a

12. Discussion

L'évaluation du tissu adipeux abdominal peut être effectuée par différentes techniques telles que les mesures anthropométriques simples, ou à l'aide d'outils tels que l'impédance bioélectrique, la DEXA, la TDM et l'IRM. Parmi ces méthodes, l'IRM offre plusieurs avantages comme la mesure quantitative et qualitative, les mécanismes de contraste plus sensibles, et l'absence de rayonnements ionisants [180, 207, 208]. L'intérêt principal de la présente étude était d'assurer la fiabilité de la quantification du tissu adipeux abdominal par IRM grâce au développement d'un système standardisé à l'aide d'une méthode semi-automatisée. Puisque l'objectivité de la technique était une priorité, l'intervention du lecteur pendant le processus a été limitée aux frontières de traçage, c'est-à-dire qu'aucune correction manuelle n'a été effectuée, sauf en cas d'erreur soupçonnée. En utilisant cette approche, la quantification des zones de graisses abdominales a été extrêmement fiable. D'autres études ont montré une reproductibilité comparable, dans une population en surpoids ou obèses [166, 182, 186, 189, 194]. La technique employée dans la présente étude a également été utilisée pour quantifier le SAT et le VAT chez les sujets en surpoids et obèses et montre encore une grande fiabilité (données non présentées), ce qui indique que cette méthode est puissante pour évaluer l'adiposité abdominale peu importe la valeur de l'IMC.

Des preuves solides ont été publiées par de nombreuses études en ce qui a trait à la répartition régionale du tissu adipeux comme facteur clé expliquant la relation entre l'adiposité et le risque cardiométabolique. En effet, un bon nombre d'études a démontré l'association d'un excès de tissu adipeux viscéral à des dysfonctions métaboliques telles que l'insulino-résistance, la dyslipidémie athérogène, l'hypertension artérielle, et l'inflammation qui sont tous connus pour augmenter le risque de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2 [209].

En ce qui a trait aux performances de reproductibilité, les résultats dont fait l'objet ce mémoire se distinguent face à la littérature. Les corrélations attendues ont été trouvées entre

le SAT et le VAT avec les marqueurs traditionnels de risque cardiométaboliques. En effet, le SAT et le VAT ont été fortement et significativement corrélés à l'IMC et au tour de taille, qui sont tous deux connus pour être des mesures anthropométriques indépendantes pour prédire l'accumulation importante de tissu adipeux au niveau de la cavité abdominale [166, 210, 211].

Des études ont montré que le niveau de lipoprotéine de basse densité est corrélé avec l'excès d'adiposité abdominale [212, 213] et que cette association était plus forte avec le VAT que le SAT [214, 215] selon les observations des résultats actuels. Toutes ces corrélations ont été bien décrites dans les populations en surpoids et obèses ou chez les personnes âgées avec ou sans facteurs de risque cardiométabolique connus ou des événements cardiovasculaires. Néanmoins, à notre connaissance, l'étude faisant l'objet de ce mémoire est la première à signaler les mêmes associations dans une population de jeunes adultes en bonne santé apparente.

La distribution régionale du tissu adipeux est connue pour être différente entre les sexes. Habituellement, les hommes sont caractérisés par l'accumulation de graisse abdominale, qui est décrite comme étant l'adiposité viscérale. Pour ce qui est des femmes, elles ont davantage de tissu adipeux dans la région glutéo-fémorale, qui est considéré comme étant du SAT [213, 214, 216]. En cohérence avec ces observations, la cohorte présentée dans cette étude relève que les hommes avaient plus de VAT que les femmes, tandis que les femmes présentaient plus de SAT que les hommes.

La présente étude portait sur l'évaluation de la fiabilité et la validité de la quantification abdominale du tissu adipeux réalisée par IRM auprès d'une population jeune et apparemment en santé. L'analyse a montré que l'IRM est une technique hautement reproductible pour mesurer l'adiposité abdominale. Plus encore, les résultats indiquent que les mesures du VAT et des dépôts de SAT sont fortement corrélées avec de nombreux marqueurs du risque cardiométabolique, notamment avec l'IMC et TT. Ces résultats

soulignent que l'IRM est un outil valide pour quantifier le tissu adipeux abdominal chez une population jeune exempte des facteurs de risque cardiovasculaire connus.

En somme, la présente étude confirme la reproductibilité et la validité de l'IRM comme technique pour quantifier le tissu adipeux sous-cutané et pour les deux compartiments viscéraux. De ce qui est connu au sujet du lien entre le tissu adipeux abdominal, les facteurs de risque cardiométabolique et les maladies cardiovasculaires, ces résultats réaffirment l'importance d'être conscient de la distribution du tissu adipeux abdominal et la quantification.

Les limites potentielles de cette étude proviennent des caractéristiques de la population. Les sujets de cette étude sont jeunes en comparaison avec les études portant sur l'adiposité abdominale. Les populations généralement étudiées sont en surpoids/obèses, et sont âgées de 35 ans et plus [182, 185, 186, 194, 210]. Tel que démontré dans le passé par d'autres études, il y a des différences quant à l'impact de la quantité de tissu adipeux abdominal ainsi que des distinctions régionales. Certaines modifications sont nécessaires pour s'adapter aux caractéristiques régionales [168], tel la mesure du TT. L'identification semi-automatique peut conduire à des erreurs de quantification par la densité de la région. Certaines parties du tissu adipeux ne sont pas incluses à cause de la densité du tissu adipeux qui est moins clairement définie que la région servant de référence. Cette situation se produit surtout dans le SAT pour les contours. Le VAT est plus représentatif de la quantité réelle.

Nous croyons que cette technique servira de référence future compte tenu de la spécificité de cette population. Nous croyons également que l'IRM sera jugée fiable au sein d'autres groupes d'individus comme les sujets présentant un surpoids ou obèses. Le concept de risque cardiométabolique pourra aider à identifier les éléments liés à des événements cardiovasculaires auprès des 18-35 ans.

En conclusion, l'évaluation des facteurs traditionnels de risque cardiovasculaire doit être maintenue. Avec les connaissances à propos du lien entre les facteurs métaboliques et les maladies cardiovasculaires ainsi que le lien entre le tissu adipeux viscéral et les facteurs métaboliques, ces résultats réaffirment l'importance d'être conscient du tissu adipeux. Notre étude a montré la reproductibilité de l'IRM comme technique pour quantifier le tissu adipeux sous-cutané comme le tissu adipeux viscéral. Les résultats obtenus sont excellents et ils sont assez forts pour confirmer que la technique développée dans notre laboratoire est fiable pour quantifier le tissu adipeux abdominal. Aussi, en l'absence de risque traditionnel, nous avons démontré que la présence de tissu adipeux viscéral associée à des marqueurs métaboliques pouvait conduire à un événement cardiovasculaire éventuel dans une population canadienne, jeune et caucasienne.

13. Conclusion et perspectives

Pour une première fois dans l'histoire de l'humanité, les générations actuelles font face à une nouvelle réalité : l'espérance de vie est inférieure à celle de leurs parents [217]. Les innovations, le développement de moyens pour faciliter l'exécution des tâches quotidiennes et les modifications des environnements comme l'étalement urbain par exemple, représentent des éléments étant à la source de ce qui est reconnu maintenant comme une épidémie mondiale : l'obésité. L'obésité est liée non seulement au développement des MCV, mais elle influence les différents facteurs de risque qui, eux aussi, augmentent la probabilité de souffrir de MCV. La recherche de moyens pour mieux comprendre les effets du tissu adipeux abdominal est tout à fait justifiée dans ce contexte.

L'IRM est une technologie de pointe qui permet l'accès à de l'information précieuse sur la composition corporelle interne. Les résultats rapportés dans ce présent ouvrage s'inscrivent à l'intérieur du continuum de développement d'un outil clinique pour évaluer le plus justement possible l'existence du VAT. L'accès à l'IRM est un privilège de centres spécialisés qui obtiennent cet équipement à fort prix. Il devient donc nécessaire de trouver une voie alternative pour faire bénéficier de l'information issue de cette technologie à tous les professionnels de la santé étant préoccupés par l'obésité et ses effets, sans compter les répercussions dans le développement des connaissances au sujet des MCV.

De plus, dans une ère où la prévention est souvent présentée au premier plan, l'importance de cibler tôt les personnes à risque est de mise. Les analyses effectuées dans le cadre de cette étude ont permis de relever que, malgré l'absence apparente de risque selon les normes établies, certains individus présentent un profil enclin aux développements des MCV. Les résultats présentés dans ce mémoire démontrent que malgré un IMC normal, et un tour de taille respectant les lignes directrices actuelles, l'individu peut présenter une quantité accrue de VAT. Cette information doit être considérée dans l'évaluation clinique qui, malgré une absence de facteur de risque traditionnel, peut « contenir » un élément favorisant le développement des MCV.

Tel que mentionné précédemment, cette étude est la première étape essentielle dans l'analyse du VAT. Des études futures devront être effectuées auprès d'une population symptomatique et plus âgée afin de valider la technique d'IRM. De plus, avec cette technique, des analyses transversales pourront être faites sur des régions anatomiques distinctes où il y a du tissu adipeux telles que le cœur, les carotides ou encore certaines artères majeures. L'intérêt pourrait aussi se transporter vers les facteurs de risque non traditionnels qui émergent dans la littérature actuelle tel que cité à travers ce mémoire.

En conclusion, les multiples conséquences et les interactions entre les différents facteurs de risque des MCV sont considérables. Une évaluation clinique adéquate des individus, peu importe leur âge et l'absence ou la présence de facteur de risque, est nécessaire. Le VAT doit être sous étroite surveillance. Il faut maintenant transmettre le message aux différents professionnels de la santé que l'évaluation de l'obésité par l'IMC ou le TT n'est pas nécessairement un gage d'absence de tissu adipeux viscéral. Les habitudes de vie ont définitivement un impact sur les divers troubles associés à l'obésité. Une sensibilisation à des choix plus appropriés se doit donc d'être faite, et ce, auprès de chaque individu.

Bibliographie

1. Giorda, C.B., et al., *Recurrence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: epidemiology and risk factors*. *Diabetes Care*, 2008. **31**(11): p. 2154-9.
2. OMS, *Maladies Cardio-vasculaires, Aide-mémoire*. [8 octobre 2011].
3. *Suivi des maladies du coeur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada*. Agence de santé publique du Canada, 2009.
4. FMCC, *Le fardeau croissant des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux*. 2003.
5. NHLBI, B.U., *Framingham Heart Study*. <http://www.framinghamheartstudy.org> [3 juillet 2010]
6. www.fondacoecoeur.com, *Maladies cardiovasculaires Athérosclérose*. [4 octobre 2011].
7. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. *Circulation*, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
8. Cornier, M.A., et al., *The metabolic syndrome*. *Endocr Rev*, 2008. **29**(7): p. 777-822.
9. Despres, J.P. and I. Lemieux, *Abdominal obesity and metabolic syndrome*. *Nature*, 2006. **444**(7121): p. 881-7.
10. Ross, R., et al., *Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men*. *J Appl Physiol*, 1996. **81**(6): p. 2445-55.
11. Despres, J.P., et al., *The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology*. *Ann Med*, 2008. **40**(7): p. 514-23.
12. WHO, *Obesity : preventing and managing the global epidemic 2000*.
13. Spalding, K.L., et al., *Dynamics of fat cell turnover in humans*. *Nature*, 2008. **453**(7196): p. 783-7.
14. Bjorntorp, P., *Morphological classifications of obesity: what they tell us, what they don't*. *Int J Obes*, 1984. **8**(5): p. 525-33.
15. Avram, A.S., M.M. Avram, and W.D. James, *Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue*. *J Am Acad Dermatol*, 2005. **53**(4): p. 671-83.
16. Brenner, D.J. and E.J. Hall, *Computed tomography--an increasing source of radiation exposure*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(22): p. 2277-84.
17. Tortora Gérard J., S.R.G., *Principes d'anatomie et de physiologie*. 2001: p. 47-51.
18. Tortora Gérard J., S.R.G., *Principes d'anatomie et de physiologie*. 2001: p. 940-943.
19. Lemieux, I., et al., *Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology?* *Can J Cardiol*, 2007. **23 Suppl B**: p. 23B-31B.
20. Jensen, M.D., *Adipose tissue metabolism -- an aspect we should not neglect?* *Horm Metab Res*, 2007. **39**(10): p. 722-5.

21. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
22. Tortora Gérard J., S.R.G., *Principes d'anatomie et de physiologie.* 2001: p. 709-711.
23. Vulgaris-Médical, *Athérosclérose.* www.vulgaris-medical.com [8 juillet 2010].
24. Tortora Gérard J., S.R.G., *Principes d'anatomie et de physiologie.* 2001: p. 774.
25. Schildkraut, J.M., et al., *Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study.* Am J Cardiol, 1989. **64**(10): p. 555-9.
26. Steinberg, D., *Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment.* Circulation, 1991. **84**(3): p. 1420-5.
27. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.* Nature, 1993. **362**(6423): p. 801-9.
28. Winkelmann, B.R., K. von Holt, and M. Unverdorben, *Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: Part I: atherosclerotic disease process.* Biomark Med, 2009. **3**(4): p. 411-28.
29. Dent, T.H., *Predicting the risk of coronary heart disease. II: the role of novel molecular biomarkers and genetics in estimating risk, and the future of risk prediction.* Atherosclerosis. **213**(2): p. 352-62.
30. Walldius, G. and I. Jungner, *Apolipoprotein A-I versus HDL cholesterol in the prediction of risk for myocardial infarction and stroke.* Curr Opin Cardiol, 2007. **22**(4): p. 359-67.
31. Tortora Gérard J., S.R.G., *Principes d'anatomie et de physiologie.* 2001: p. 702.
32. Mora, R., F. Lupu, and N. Simionescu, *Prelesional events in atherogenesis. Colocalization of apolipoprotein B, unesterified cholesterol and extracellular phospholipid liposomes in the aorta of hyperlipidemic rabbit.* Atherosclerosis, 1987. **67**(2-3): p. 143-54.
33. Faggiotto, A., R. Ross, and L. Harker, *Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation.* Arteriosclerosis, 1984. **4**(4): p. 323-40.
34. McGill, H.C., Jr., *George Lyman Duff memorial lecture. Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis.* Arteriosclerosis, 1984. **4**(5): p. 443-51.
35. Lobstein, J.-F., *Traité d'Anatomie Pathologique (Volume I).* Imprimerie de FG Levrault, Imprimeur du Roi (Eds), Paris and Strasbourg, France 1829.
36. Vague, J., *The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease.* Am J Clin Nutr, 1956. **4**(1): p. 20-34.
37. *Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group.* Jama, 1990. **264**(23): p. 3018-24.
38. McGill, H.C., Jr., et al., *Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile.* Circulation, 2001. **103**(11): p. 1546-50.
39. Daniels, S.R., *Cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in children and adolescents.* Curr Atheroscler Rep, 2001. **3**(6): p. 479-85.
40. Enos, W.F., R.H. Holmes, and J. Beyer, *Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report.* J Am Med Assoc, 1953. **152**(12): p. 1090-3.

41. McNamara, J.J., et al., *Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam*. *Jama*, 1971. **216**(7): p. 1185-7.
42. Berenson, G.S., et al., *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(23): p. 1650-6.
43. Vulgaris-Médical, *Embolie pulmonaire*. www.vulgaris-medical.com [8 juillet 2010].
44. www.fondacoeur.com, *Angine de poitrine*. [4 octobre 2011].
45. Ehrman, J.K., *ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and prescription Sixth edition*. 2010: p. 111.
46. www.fondacoeur.com, *Maladies cardiovasculaires Infarctus du myocarde*. [4 octobre 2011].
47. Loire, R. and A. Tabib, [*Unexpected sudden cardiac death. An evaluation of 1000 autopsies*]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1996. **89**(1): p. 13-18.
48. www.fondacoeur.com, *Insuffisance cardiaque*. [4 octobre 2011].
49. Ehrman, J.K., *ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and prescription Sixth edition*. 2010: p. 112.
50. Vulgaris-Médical, *Insuffisance cardiaque droite*. <http://www.vulgaris-medical.com> [20 novembre 2011].
51. *L'insuffisance cardiaque*. <http://facmed.univ-rennes1.fr/resped//s/cardio/ic/ic.pdf>, [16 octobre 2011].
52. www.fondacoeur.com, *Maladies cardiovasculaires Accidents vasculaires cérébraux*. [4 octobre 2011].
53. FMCC, *Accident vasculaire cérébral*. www.fmcoeur.qc.ca [20 novembre 2011].
54. www.fondacoeur.com, *Maladies cardiovasculaires Artérite membres inférieurs*. [4 octobre 2011].
55. Paffenbarger, R.S., Jr., et al., *A natural history of athleticism and cardiovascular health*. *Jama*, 1984. **252**(4): p. 491-5.
56. Paffenbarger, R.S., Jr., A.L. Wing, and R.T. Hyde, *Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni*. *Am J Epidemiol*, 1978. **108**(3): p. 161-75.
57. Grundy, S.M., et al., *Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction*. *American Heart Association*. *Circulation*, 1998. **97**(18): p. 1876-87.
58. Quinn, R.R., et al., *The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part I - blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk*. *Can J Cardiol*. **26**(5): p. 241-8.
59. Lamarche, B., et al., *Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study)*. *Am J Cardiol*, 1995. **75**(17): p. 1189-95.
60. Kannel, W.B. and T. Gordon, *Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study*. *Bull N Y Acad Med*, 1978. **54**(6): p. 573-91.
61. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring*. *Jama*, 2004. **291**(18): p. 2204-11.
62. Genest, J., 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): p. 567-79.
63. www.fondacoecoeur.com, *Athérosclérose, Ressources complémentaires*. [4 octobre 2011].
 64. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. *Circulation*, 1998. **97**(18): p. 1837-47.
 65. Sivapalaratnam, S., et al., *Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study*. *Heart*. **96**(24): p. 1985-9.
 66. Nasir, K., et al., *Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: sibling history is more strongly associated than parental history*. *Circulation*, 2004. **110**(15): p. 2150-6.
 67. Sailam, V., et al., *Prevalence of emerging cardiovascular risk factors in younger individuals with a family history of premature coronary heart disease and low Framingham risk score*. *Clin Cardiol*, 2008. **31**(11): p. 542-5.
 68. Grundy, S.M., et al., *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. *Circulation*, 2004. **110**(2): p. 227-39.
 69. *American Diabetes Association, Diagnosis and classification of Diabetes Mellitium*. *Diabetes care*, 2008. **31**(Supplement 1).
 70. Tortora Gérard J., S.R.G., *Principes d'anatomie et de physiologie*. 2001: p. 638.
 71. Ehrman, J.K., *ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing and prescription*. American College of Sports Medicine, 2010: p. 139-149.
 72. *Canadian Diabetes Association - 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. *Canadian Journal of Diabetes*, 2008. **32**(Supplement 1).
 73. Ehrman, J.K., *ACSM's Resource manual for guidelines for exercise testing and prescription / American College of Sport Medicine - 6th ed*. 2010: p. 145.
 74. Mathieu, P., et al., *Visceral obesity and the heart*. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008. **40**(5): p. 821-36.
 75. *Maladie cardiovasculaire*. Agence de Santé publique du Canada, [20 octobre 2010].
 76. *Le diabète au Canada : Rapport du Système nationale de surveillance du diabète*. Agence de santé publique du Canada, 2009.
 77. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
 78. ACSM, *Joint Position Statement, Exercise and Type 2 Diabetes Special communications*. 2010.
 79. www.fondacoecoeur.com, *Dyslipidémie*. [14 octobre 2011].
 80. Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. *Jama*, 1986. **256**(20): p. 2823-8.
 81. Govindarajan, G., et al., *The cardiometabolic syndrome as a cardiovascular risk factor*. *Am J Med Sci*, 2005. **330**(6): p. 311-8.

82. Walldius, G., et al., *High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study*. Lancet, 2001. **358**(9298): p. 2026-33.
83. *2011 Canadian Hypertension Education Program recommendations*. Canadian Family Physician - Le Médecin de famille canadien, 2011. **57**(Décembre).
84. Tortora Gérard J., S.R.G., *Principes d'anatomie et de physiologie*. 2001: p. 731.
85. Khan, N.A., et al., *The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part II--Therapy*. Can J Cardiol, 2004. **20**(1): p. 41-54.
86. Tortora Gérard J, S.R.G., *Principes d'anatomie et de physiologie*. 2001: p. 774.
87. Gress, T.W., et al., *Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study*. N Engl J Med, 2000. **342**(13): p. 905-12.
88. FMCC, *Hypertension artérielle*. www.fmcoeur.qc.ca, [31 août 2010].
89. *Faits et chiffres sur l'hypertension*. Agence de Santé publique du Canada, [31 août 2010].
90. Ambrose, J.A. and R.S. Barua, *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1731-7.
91. Berlin, I., *Smoking-induced metabolic disorders: a review*. Diabetes Metab, 2008. **34**(4 Pt 1): p. 307-14.
92. Wolf, P.A., et al., *Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study*. Jama, 1988. **259**(7): p. 1025-9.
93. Paffenbarger, R.S., Jr., S.N. Blair, and I.M. Lee, *A history of physical activity, cardiovascular health and longevity: the scientific contributions of Jeremy N Morris, DSc, DPH, FRCP*. Int J Epidemiol, 2001. **30**(5): p. 1184-92.
94. Andrade J., A.I., *Exercise and the heart: A review of the early studies, in memory of Dr R.S. Paffenbarger*. BC Medical Journal, 2007. **49**(10).
95. Sesso, H.D., R.S. Paffenbarger, Jr., and I.M. Lee, *Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study*. Circulation, 2000. **102**(9): p. 975-80.
96. Ross, R., et al., *Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(11): p. 5044-51.
97. Pi-Sunyer, X., et al., *Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial*. Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1374-83.
98. Gaede, P., et al., *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2003. **348**(5): p. 383-93.
99. Kawecka-Jaszcz, K., L. Klima, and K. Stolarz-Skrzypek, *[Canadian guidelines for the management of essential hypertension - Canadian Hypertension Education Program (CHEP). Are they really better than European guidelines?]*. Kardiologia, 2007. **68**(4): p. 461-6.
100. Paffenbarger, R.S., Jr. and R.T. Hyde, *Exercise in the prevention of coronary heart disease*. Prev Med, 1984. **13**(1): p. 3-22.
101. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
102. *Agence de la santé publique du Canada, Le diabète au Canada: Perspective de santé publique sur les faits et les chiffres*. Ottawa, 2011.

103. Girach, A., D. Manner, and M. Porta, *Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review*. *Int J Clin Pract*, 2006. **60**(11): p. 1471-83.
104. Pascot, A., et al., *Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance*. *Diabetologia*, 2000. **43**(9): p. 1126-35.
105. *Diagnosis and assessment of hypertension*. Hypertension Canada, <http://hypertension.ca/chep/recommendations-2010/>, [31 août 2010].
106. Matheny M., M.M., Glasser A, et al., *Systematic review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools [Internet]*. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011.
107. Cooper, J.A., G.J. Miller, and S.E. Humphries, *A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study*. *Atherosclerosis*, 2005. **181**(1): p. 93-100.
108. Armstrong, D.W., D. Brouillard, and M.F. Matangi, *The effect of the change in the Framingham Risk Score calculator between the 2006 and 2009 Canadian lipid guidelines*. *Can J Cardiol*. **27**(2): p. 167-70.
109. Eichler, K., et al., *Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review*. *Am Heart J*, 2007. **153**(5): p. 722-31, 731 e1-8.
110. Fodor, J.G., et al., *Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias*. *Cmaj*, 2000. **162**(10): p. 1441-7.
111. Hemann, B.A., W.F. Bimson, and A.J. Taylor, *The Framingham Risk Score: an appraisal of its benefits and limitations*. *Am Heart Hosp J*, 2007. **5**(2): p. 91-6.
112. Hense, H.W., et al., *Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(10): p. 937-45.
113. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation*. *Jama*, 2001. **286**(2): p. 180-7.
114. Akosah, K.O., et al., *Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform?* *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(9): p. 1475-9.
115. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(11): p. 987-1003.
116. Dent, T.H., *Predicting the risk of coronary heart disease I. The use of conventional risk markers*. *Atherosclerosis*. **213**(2): p. 345-51.
117. Empana, J.P., et al., *Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(21): p. 1903-11.
118. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *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): p. 310-5.
119. *Lignes directrices canadiennes pour la classifications du poids chez les adultes*. Santé Canada, 2003.
120. OMS, *Obésité et surpoids*. www.who.int [1 novembre 2010].

121. Tjepkema, M., *Nutrition-Résultats de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes: Obésité mesurée, Obésité chez les adultes au Canada: Poids et grandeur mesurée*. Catalogue de Statistique Canada, (1).
122. Slater, J., *Maladies chroniques au Canada, Agence de la santé publique du Canada*. 2009. **30**(1).
123. *Obesity trends among U.S. Adults between 1985 and 2009*. Centers for disease control and prevention, www.cdc.gov [1 novembre 2010].
124. *U.S. Obesity Trends, Centers for Disease Control and Prevention*. 2011.
125. Vague, J., *La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité*. Presse Med, 1947. **55**(30): p. 339.
126. *International Chair on Cardiometabolic Risk*. www.myhealthywaist.org.
127. Bluher, M., *Adipose tissue dysfunction in obesity*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009. **117**(6): p. 241-50.
128. Pischon, T., et al., *General and abdominal adiposity and risk of death in Europe*. N Engl J Med, 2008. **359**(20): p. 2105-20.
129. Avram, M.M., A.S. Avram, and W.D. James, *Subcutaneous fat in normal and diseased states: 1. Introduction*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(4): p. 663-70.
130. Despres, J.P., *CVD risk assessment: do we need the metabolic syndrome or better global cardiometabolic risk calculators?* Int J Obes (Lond), 2008. **32 Suppl 2**: p. S1-4.
131. Cigolini, M., et al., *Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(3): p. 368-74.
132. Despres, J.P., I. Lemieux, and D. Prud'homme, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients*. Bmj, 2001. **322**(7288): p. 716-20.
133. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
134. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
135. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. Lancet, 2005. **366**(9491): p. 1059-62.
136. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
137. Lemieux, I., et al., *Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study*. Arch Intern Med, 2001. **161**(22): p. 2685-92.
138. Arnlov, J., et al., *Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men*. Circulation. **121**(2): p. 230-6.
139. Poirier, P., J.P. Despres, and O.F. Bertrand, *Identifying which patients with diabetes should be tested for the presence of coronary artery disease--the importance of baseline electrocardiogram and exercise testing*. Can J Cardiol, 2006. **22 Suppl A**: p. 9A-15A.

140. Ridker, P.M., et al., *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events*. N Engl J Med, 2002. **347**(20): p. 1557-65.
141. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. N Engl J Med, 2000. **342**(12): p. 836-43.
142. Despres, J.P., *Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link?* Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27 Suppl 3**: p. S22-4.
143. Yudkin, J.S., *Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27 Suppl 3**: p. S25-8.
144. Ridker, P.M. and J.D. Silvertown, *Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis*. J Periodontol, 2008. **79**(8 Suppl): p. 1544-51.
145. Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, *C-reactive protein: a critical update*. J Clin Invest, 2003. **111**(12): p. 1805-12.
146. Cheng, K.H., et al., *Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease*. Int J Obes (Lond), 2008. **32**(2): p. 268-74.
147. Weiss, T.W., et al., *Adipose tissue pro-inflammatory gene expression is associated with cardiovascular disease*. Int J Clin Pract. **65**(9): p. 939-44.
148. Eder, K., et al., *The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity*. Inflamm Res, 2009. **58**(11): p. 727-36.
149. Despres, J.P., et al., *Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease*. Arteriosclerosis, 1990. **10**(4): p. 497-511.
150. Despres, J.P., *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* Ann Med, 2006. **38**(1): p. 52-63.
151. Lemieux, I., et al., *Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(6): p. 961-7.
152. Hak, A.E., et al., *Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(8): p. 1986-91.
153. Rinck, P.A., *A short history of magnetic resonance imaging*. SpectroscopyEurope, 2008. **20**(1).
154. Dewey, M., T. Schink, and C.F. Dewey, *Claustrophobia during magnetic resonance imaging: cohort study in over 55,000 patients*. J Magn Reson Imaging, 2007. **26**(5): p. 1322-7.
155. *Diagnosis and assessment of hypertension*. Hypertension Canada, www.hypertension.ca [31 août 2010].
156. Gotte, M.J., et al., *Magnetic resonance imaging, pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: current situation and clinical perspective*. Neth Heart J. **18**(1): p. 31-7.
157. Vulgaris-Médical, *Imagerie par résonance magnétique nucléaire*. www.vulgaris-medical.com [1 novembre 2010].
158. Vulgaris-Médical, *Tesla*. www.vulgaris-medical.com [1 novembre 2010].
159. Siemens, M.S., *Magnets, Spins, and Resonances An introduction to the basis of Magnetic Resonance*. 2003.

160. Pennell, D.J., et al., *Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report*. Eur Heart J, 2004. **25**(21): p. 1940-65.
161. Chung, S.M., *Safety issues in magnetic resonance imaging*. J Neuroophthalmol, 2002. **22**(1): p. 35-9.
162. Wagle, W.A. and M. Smith, *Tattoo-induced skin burn during MR imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2000. **174**(6): p. 1795.
163. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee*. World Health Organ Tech Rep Ser, 1995. **854**: p. 1-452.
164. Deurenberg, P., et al., *The validity of predicted body fat percentage from body mass index and from impedance in samples of five European populations*. Eur J Clin Nutr, 2001. **55**(11): p. 973-9.
165. Cornier, M.A., et al., *Assessing adiposity: a scientific statement from the american heart association*. Circulation. **124**(18): p. 1996-2019.
166. Janssen, I., et al., *Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat*. Am J Clin Nutr, 2002. **75**(4): p. 683-8.
167. Despres, J.P., et al., *Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(6): p. 1039-49.
168. IDF, *The International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*. 2006.
169. Balkau, B., et al., *International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries*. Circulation, 2007. **116**(17): p. 1942-51.
170. NIH, *Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement* NIH Technology Assessment Statement, 1994. **December 12-14**: p. 1-35.
171. Lukaski, H.C., et al., *Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body*. Am J Clin Nutr, 1985. **41**(4): p. 810-7.
172. Jaffrin, M.Y., *Body composition determination by bioimpedance: an update*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009. **12**(5): p. 482-6.
173. Deurenberg, P., M. Yap, and W.A. van Staveren, *Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(12): p. 1164-71.
174. Wang, J., et al., *Anthropometry in body composition. An overview*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **904**: p. 317-26.
175. Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer (2011). Mitelman F, J.B.a.M.F.E., <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>.
176. Brenner, D.J., et al., *Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(24): p. 13761-6.
177. Sont, W.N., et al., *Sont et al. Respond to "Studies of Workers Exposed to Low Doses of Radiation"*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(4): p. 323-324.
178. Bertin, E., et al., *Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(3): p. 263-70.

179. Glickman, S.G., et al., *Validity and reliability of dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of abdominal adiposity*. J Appl Physiol, 2004. **97**(2): p. 509-14.
180. Wajchenberg, B.L., *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. Endocr Rev, 2000. **21**(6): p. 697-738.
181. Abate, N., et al., *Estimation of adipose tissue mass by magnetic resonance imaging: validation against dissection in human cadavers*. J Lipid Res, 1994. **35**(8): p. 1490-6.
182. Siegel, M.J., et al., *Total and intraabdominal fat distribution in preadolescents and adolescents: measurement with MR imaging*. Radiology, 2007. **242**(3): p. 846-56.
183. Benfield, L.L., et al., *Magnetic resonance imaging of abdominal adiposity in a large cohort of British children*. Int J Obes (Lond), 2008. **32**(1): p. 91-9.
184. Ross, R., et al., *Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables*. J Appl Physiol, 1992. **72**(2): p. 787-95.
185. van der Kooy, K., et al., *Abdominal diameters as indicators of visceral fat: comparison between magnetic resonance imaging and anthropometry*. Br J Nutr, 1993. **70**(1): p. 47-58.
186. Ross, R., et al., *Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women*. Am J Clin Nutr, 1993. **57**(4): p. 470-5.
187. Lee, S., I. Janssen, and R. Ross, *Interindividual variation in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue: influence of measurement site*. J Appl Physiol, 2004. **97**(3): p. 948-54.
188. Shen, W., et al., *Visceral adipose tissue: relationships between single slice areas at different locations and obesity-related health risks*. Int J Obes (Lond), 2007. **31**(5): p. 763-9.
189. Demerath, E.W., et al., *Approximation of total visceral adipose tissue with a single magnetic resonance image*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(2): p. 362-8.
190. Ross, R., et al., *Sex differences in lean and adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging: anthropometric relationships*. Am J Clin Nutr, 1994. **59**(6): p. 1277-85.
191. Caprio, S., et al., *Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot*. Am J Clin Nutr, 1996. **64**(1): p. 12-7.
192. Gronemeyer, S.A., et al., *Fast adipose tissue (FAT) assessment by MRI*. Magn Reson Imaging, 2000. **18**(7): p. 815-8.
193. Liu, K.H., et al., *The preferred magnetic resonance imaging planes in quantifying visceral adipose tissue and evaluating cardiovascular risk*. Diabetes Obes Metab, 2005. **7**(5): p. 547-54.
194. Gallagher, D., et al., *Adipose tissue distribution is different in type 2 diabetes*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(3): p. 807-14.
195. United Nations, S.C.o.t.E.o.A.R., *Sources and effects of ionising radiation*. New York, NY: United Nations, 1994.
196. *Health risks from exposure to low-levels of ionizing radiation - BEIR VII*. Washington, DC : National Academies Press, 2005.
197. Cardis, E., et al., *Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries*. Bmj, 2005. **331**(7508): p. 77.

198. Sont, W.N., et al., *First analysis of cancer incidence and occupational radiation exposure based on the National Dose Registry of Canada*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(4): p. 309-18.
199. Streffer, C., *The ICRP 2007 recommendations*. Radiat Prot Dosimetry, 2007. **127**(1-4): p. 2-7.
200. *International Chair on Cardiometabolic risk, Waist-to-hip ratio: Measuring WHR*. www.myhealthywaist.org, [27 juin 2012].
201. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Report of a WHO consultation, 1999.
202. Després J-P, P.P., et al., *From Individual risk factors and the metabolic syndrome to global cardiometabolic risk*. European Heart Journal Supplements, 2008: p. B24-B33.
203. Lee, S.J., et al., *Relation between whole-body and regional measures of human skeletal muscle*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(5): p. 1215-21.
204. Périard M.A, P.C., *Assurance de la qualité de l'imagerie radiodiagnostique : Un survol*. Santé-Canada, www.hc-sc.gc.ca, [27 juin 2012].
205. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Measuring agreement in method comparison studies*. Stat Methods Med Res, 1999. **8**(2): p. 135-60.
206. Lin, L.I., *A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility*. Biometrics, 1989. **45**(1): p. 255-68.
207. Hu, H.H., K.S. Nayak, and M.I. Goran, *Assessment of abdominal adipose tissue and organ fat content by magnetic resonance imaging*. Obes Rev. **12**(5): p. e504-15.
208. Browning, L.M., et al., *Measuring abdominal adipose tissue: comparison of simpler methods with MRI*. Obes Facts. **4**(1): p. 9-15.
209. Leiter, L.A., et al., *Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group*. Can J Cardiol. **27**(2): p. e1-e33.
210. Chan, D.C., et al., *Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men*. Qjm, 2003. **96**(6): p. 441-7.
211. Kuk, J.L., et al., *Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(6): p. 1330-4.
212. DiPietro, L., L.D. Katz, and E.R. Nadel, *Excess abdominal adiposity remains correlated with altered lipid concentrations in healthy older women*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. **23**(4): p. 432-6.
213. Despres, J.P., et al., *Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(8): p. 1932-8.
214. Fox, C.S., et al., *Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2007. **116**(1): p. 39-48.
215. Deschenes, D., et al., *Subdivision of the subcutaneous adipose tissue compartment and lipid-lipoprotein levels in women*. Obes Res, 2003. **11**(3): p. 469-76.
216. Liu, J., et al., *Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study*. J Clin Endocrinol Metab. **95**(12): p. 5419-26.

217. Olshansky, S.J., et al., *A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century*. N Engl J Med, 2005. **352**(11): p. 1138-45.