



HAL
open science

Etude de l'impact du déséquilibre glycémique dans la perte de fonctionnalité de l'apolipoprotéine C1 comme inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol chez des sujets vivant avec un diabète de type 1

Alexia Rouland

► To cite this version:

Alexia Rouland. Etude de l'impact du déséquilibre glycémique dans la perte de fonctionnalité de l'apolipoprotéine C1 comme inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol chez des sujets vivant avec un diabète de type 1. Santé. Université Bourgogne Franche-Comté, 2024. Français. NNT : 2024UBFCI020 . tel-04923509

HAL Id: tel-04923509

<https://theses.hal.science/tel-04923509v1>

Submitted on 31 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UBFC

UNIVERSITÉ
BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ



ÉCOLE DOCTORALE
Environnements - Santé
Bourgogne | Franche-Comté



THESE DE DOCTORAT

DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

PREPAREE A L'UFR SCIENCES, VIE, TERRE, ENVIRONNEMENT

Ecole doctorale n°554

Environnements - Santé

**Doctorat de Médecine, Biochimie, Biologie cellulaire et moléculaire,
Physiologie et Nutrition**

Par

Madame Alexia ROULAND

Etude de l'impact du déséquilibre glycémique dans la perte de fonctionnalité de l'apolipoprotéine C1 comme inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol chez des sujets vivant avec un diabète de type 1

Thèse présentée et soutenue publiquement à Dijon, le 17 Décembre 2024

Composition du Jury :

Pr VERGES Bruno PU-PH d'Endocrinologie, CHU de Dijon
Pr GUERCI Bruno PU-PH d'Endocrinologie, CHU de Nancy
Pr GOURDY Pierre PU-PH d'Endocrinologie, CHU de Toulouse
Pr BOUILLET Benjamin PU-PH d'Endocrinologie, CHU de Dijon
Pr Sybil CHARRIERE PU-PH de Nutrition, CHU de Lyon

Directeur de thèse
Président/Examinateur
Rapporteur
Codirecteur de thèse
Rapporteuse

« La vie n'est facile pour aucun de nous. Mais quoi, il faut avoir de la persévérance, et surtout de la confiance en soi. Il faut croire que l'on est doué pour quelque chose, et que, cette chose, il faut l'atteindre coûte que coûte »

« Sans la curiosité de l'esprit que serions-nous ? Telle est bien la beauté et la noblesse de la science : désir sans fin de repousser les frontières du savoir, de traquer les secrets de la matière et de la vie sans idée préconçue des conséquences éventuelles »

Marie Curie

REMERCIEMENTS

A Mr le Pr Bruno VERGES, directeur de thèse, pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie infiniment pour votre aide dans ce travail et pour votre bienveillance à mon égard au quotidien. Merci pour la confiance que vous me témoignez chaque jour au sein du service et de l'unité INSERM.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Mr le Pr Bruno GUERCI, membre du comité de suivi et président du jury, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci beaucoup pour vos remarques et conseils au cours de cette thèse, et pour votre analyse toujours pertinente.

Soyez assuré de l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect.

A Mr le Pr Pierre GOURDY, rapporteur de thèse, pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour votre sympathie et votre bienveillance à mon égard depuis les premiers jours de ma carrière universitaire. Vos conseils et remarques sont toujours précieux pour moi.

Soyez assuré de l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect.

A Mr le Pr Benjamin BOUILLET, co-directeur de thèse, pour avoir accepté de co-diriger ce travail. Merci pour ta disponibilité tout au long de cette thèse, pour tes conseils et tes remarques qui ont permis de faire de ce travail ce qu'il est aujourd'hui.

Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Mme Le Pr Sybil CHARRIERE, rapportrice de thèse, pour avoir accepté de juger ce travail. Un immense merci pour votre disponibilité et votre enthousiasme sur le sujet. Votre expertise sera précieuse pour faire avancer encore un peu plus ce travail.

Soyez assurée de l'expression de mes sincères remerciements et de mon respect.

A toutes les personnes rencontrées dans le cadre de cette thèse :

A Mr le Dr Thomas GAUTIER, je ne sais comment te remercier de toute l'aide que tu m'as apportée sur ce travail. Tu ne t'es jamais départi de ton sourire et de ta bonne humeur, même quand tu as expérimenté ma chance naturelle avec les appareils électroniques du labo ! Je ne serais sans doute jamais arrivée au bout de ces manips sans toi. Un immense merci.

A toute l'équipe INSERM PADYS 1231, merci pour votre gentillesse et votre accueil au sein de cette unité. Vous êtes une équipe en or.

Et plus particulièrement merci à toi **Tony** pour ton soutien dans mes idées de projets, parfois éloignées de ta zone de confort. Merci de ta confiance.

Merci également au **Dr Damien DENIMAL**, je te sollicite beaucoup ces derniers temps et tu prends toujours le temps de me répondre, dans la bonne humeur. Merci beaucoup pour tout.

A tous les doctorants de l'unité INSERM, vous faites un travail remarquable au sein de l'unité, un très grand bravo à vous.

A l'unité de recherche clinique d'Endocrinologie,

Au **Dr Isabelle SIMONEAU** pour ta patience et ta confiance à mon égard. Merci de me suivre dans tous mes projets malgré les difficultés du quotidien, tu es une aide précieuse au sein du service et de l'unité. Merci pour tout.

A **Mme Véronique GRIVET** et **Mme Cécile BREUILLER**, merci beaucoup pour votre travail sur les études et votre bonne humeur. Vous êtes une sacrée équipe.

Au service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques du CHU de Dijon :

Aux médecins du service, avec qui je travaille au quotidien dans une très bonne ambiance.

Au Pr Jean-Michel PETIT, merci pour votre aide au quotidien, votre gentillesse et pour tout ce que vous m'avez appris ces 10 dernières années.

Aux Pr Marie-Claude BRINDISI et au **Dr Sabine BAILLOT-RUDONI**, merci pour le partage de votre expérience et pour tous vos conseils bienveillants.

Aux Drs Perrine BUFFIER, Elodie CREVISY, Coralie FOURMONT, Amandine NGUYEN, Marie-Paule MONNIER-METEAU et Marie-Adèle DECLERCQ-ECOMARD merci pour votre bonne humeur, votre gentillesse et votre disponibilité pour que je puisse aller au labo et écrire cette thèse. Votre confiance et votre solidarité me sont chères. Merci pour tout.

Aux internes du service, passés et présents, merci pour votre travail, votre rigueur et votre bonne humeur. J'ai pu aller manipuler l'esprit tranquille grâce à vous, et cela n'a pas de prix. Merci pour tout.

Aux infirmières, cadres, aides-soignantes, ASH, diététiciennes, psychologue, APA rencontrées ici, votre dévouement au service des patients force l'admiration. L'endocrinologie est définitivement le service qu'il est grâce à vous. Merci beaucoup.

Aux secrétaires du service, un très grand merci pour votre travail et votre gentillesse malgré les (nombreux !) changements de planning de dernière minute. Merci beaucoup.

A ma famille,

A mes parents, sans qui bien évidemment rien de tout cela n'aurait été possible. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir cru en moi et en mes rêves. Votre soutien et votre amour au quotidien sont aussi ma force. Je vous aime.

A mes grands-parents, aujourd'hui disparus, qui ont participé à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. Vous m'avez transmis le goût du travail et de la persévérance, qui m'ont menée jusqu'ici. Je pense à vous chaque jour. J'espère vous avoir rendus fiers.

A mon frère, Thibaut, pour tous les moments que nous partageons ensemble. Merci pour ta présence, pour ta joie de vivre et pour ton honnêteté. Tu es une belle personne et tu es capable de grandes choses, n'en doute jamais.

A Camille, qui fait partie intégrante de cette famille. Merci pour ton optimisme, pour ton courage et ta détermination. Tu es passée par des épreuves qui en auraient terrassés plus d'un, et pourtant tu ne lâches jamais rien. Merci d'être là pour nous.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines, marraine merci pour votre présence et pour tous les souvenirs qui resteront gravés à jamais en moi.

A Arnaud, merci pour ta présence, pour ton soutien et pour tes mots qui me touchent toujours en plein cœur. Pour la famille que nous avons créée et qui continuera de m'émerveiller chaque jour. Merci.

A mes enfants Baptiste et Corentin, à qui je dédie cette thèse. J'espère vous transmettre au quotidien l'importance et la valeur du travail et de la probité. Vous êtes déjà des petits garçons extraordinaires, chacun à votre façon, et je ne doute pas que vous serez des hommes merveilleux. Vous êtes ma force. Je vous aime tellement.

Aux amis,

A l'ASPTT Dijon Athlétisme, où la notion de 2^{ème} famille prend tout son sens. Merci beaucoup à vous tous pour votre gentillesse. Le club est ce qu'il est grâce à vous et à votre état d'esprit.

Aux amis d'enfance, ceux qui sont présents malgré la distance et qu'on a l'impression d'avoir quitté la veille même si des années se sont écoulées. Merci pour tout.

A ceux rencontrés au hasard de la vie, professionnelle ou personnelle, merci pour votre présence et votre soutien.

A Amandine Alexandre-Douniama, merci pour ta joie, ton grain de folie, ton rire communicatif et ton soutien. Tu es bien plus qu'une relation de travail, merci pour tout.

Aux patients que j'ai pu rencontrer, merci de tout ce que vous m'avez appris et m'apprenez encore. Notre métier est avant tout humain, et fait de rencontres dont certaines vous marquent plus que d'autres.

A la vie,

« Merci pour les roses, merci pour les épines » (Jean d'Ormesson)

Résumé

L'apolipoprotéine C1 (apoC1) est un inhibiteur physiologique de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP). Son rôle est donc de réduire l'activité de la CETP, empêchant ainsi un transfert trop soutenu d'esters de cholestérol et de triglycérides entre les HDL et les lipoprotéines riches en apolipoprotéine B. Elle a, ainsi, un effet protecteur vis-à-vis du risque de lésions d'athérosclérose.

Des études réalisées précédemment ont montré que l'apoC1 ne remplit plus son rôle d'inhibiteur de la CETP chez les sujets diabétiques, sans que les raisons de cette défaillance soient connues à l'heure actuelle. Des travaux antérieurs ont également montré qu'une glycation *in vitro* de l'apoC1 résultait en une augmentation de l'activité de la CETP, soutenant l'idée qu'une apoC1 glyquée ne pourrait plus assurer sa fonction d'inhibiteur de la CETP. Toutes ces données ayant été obtenues *in vitro*, les résultats devaient être confirmés par une étude *in vivo*.

Dans ce travail, nous avons donc étudié l'impact du déséquilibre du diabète *in vivo* sur la capacité de l'apoC1 à inhiber l'activité de la CETP dans une population de sujets présentant un diabète de type 1.

Nous avons ainsi montré que l'apoC1 restait défaillante en tant qu'inhibiteur de la CETP, même une fois le diabète mieux équilibré, chez ces sujets.

L'hyperglycémie ne semble donc pas jouer un rôle majeur *in vivo* sur la fonctionnalité de l'apoC1.

D'autres mécanismes pourraient être en cause, comme des anomalies qualitatives des lipoprotéines.

Mots clés : diabète de type 1, apolipoprotéine C1, CETP, complications cardiovasculaires

Abstract

Apolipoprotein C1 (apoC1) is the main physiological inhibitor of cholesterol ester transfer protein (CETP). Its role is to reduce CETP activity, and so to prevent an extensive exchange of cholesterol esters and triglycerides from HDL to apolipoprotein B-rich lipoproteins. It then helps to prevent the development of atherosclerosis in humans.

Studies have already proved that apoC1 is no longer effective as a CETP-inhibitor in people with diabetes, but the precise mechanism underlying is unknown. A previous work has shown that glycated apoC1 *in vitro* fails to inhibit CETP activity, because CETP activity is higher when apoC1 is glycated. This data have been obtained *in vitro*, and an *in vivo* study was necessary, to confirm or not the previous results.

In this work, we have so studied the impact of an unbalanced diabetes on apoC1 ability to inhibit CETP activity, in a population of people with type 1 diabetes. We have demonstrated that apoC1 is still ineffective as a CETP inhibitor in people with a better managed diabetes. Then, having a well-rounded diabetes does not restore the capacity of apoC1 to inhibit CETP activity.

Hyperglycemia does not seem to play a major role in apoC1 function on CETP *in vivo*. Further studies are needed to assess the precise mechanism involved in apoC1 loss of function, such as qualitative abnormalities of lipoproteins.

Keywords : type 1 diabetes, apolipoprotein C1, CETP, cardiovascular complications

Tables des matières

Résumé	7
Abstract.....	8
Tables des matières.....	9
Liste des abréviations.....	12
Table des figures.....	16
Table des tableaux.....	17
Table des annexes	18
Introduction	20
I. Le diabète.....	21
A. Epidémiologie.....	21
B. Un diabète, ou des diabètes ?.....	22
1. Diabète de type 1	23
2. Diabète de type 2	26
3. Diabète gestationnel	28
4. Diabète monogénique.....	30
5. Diabète secondaire	32
6. Diagnostic du diabète.....	32
7. Traitement du diabète	33
7.1 Traitement du diabète de type 1	33
7.1.1 Stylos à insuline	33
7.1.2 Pompe à insuline	34
7.1.3 Autres modes d'administration de l'insuline	36
7.1.4 Greffe d'ilôts de Langerhans ou de pancréas.....	37
7.2 Traitement du diabète de type 2	37
7.2.1 Règles hygiéno-diététiques	38
7.2.1.1 Alimentation.....	38
7.2.1.2 Activité physique	39
7.2.2 Biguanides	39

7.2.3 Sulfamides hypoglycémiantes.....	40
7.2.4 Glinides.....	41
7.2.5 Inhibiteurs des alpha glucosidases.....	42
7.2.6 Pioglitazones	42
7.2.7 Inhibiteurs de la DPP4	42
7.2.8 Analogues du GLP1.....	43
7.2.9 Inhibiteurs du SGLT2	45
7.2.10 Insuline	46
8. Complications chroniques du diabète.....	46
8.1 Complications microvasculaires	46
8.1.1 Rétinopathie diabétique.....	46
8.1.2 Néphropathie diabétique	48
8.1.3 Neuropathie diabétique	49
8.1.3.1 Polyneuropathie distale symétrique	49
8.1.3.2 Neuropathie autonome.....	50
8.1.3.2.1 Neuropathie cardiaque autonome.....	50
8.1.3.2.2 Neuropathie digestive autonome	51
8.1.3.2.3 Neuropathie génito-urinaire autonome	52
8.1.3.2.4 Autres formes de neuropathies diabétiques	53
8.2 Complications macrovasculaires	53
8.2.1 Coronaropathies.....	54
8.2.2 Accidents vasculaires cérébraux	58
8.2.3 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs.....	59
9. Plaies de pied	60
10. Liens entre les différentes complications chroniques du diabète	61
11. Complications aiguës du diabète	62
11.1 Acido-cétose.....	62
11.2 Coma hyperosmolaire	64
11.3 Hypoglycémie	65
12. Surveillance	68
II. Les lipoprotéines et leur métabolisme.....	70
1. Chylomicrons (voie exogène)	70
2. VLDL/IDL/LDL (voie endogène)	72
3. HDL.....	73
4. Dyslipidémie du patient diabétique	74

4.1 Diabète de type 2	74
4.2 Diabète de type 1	78
5. Apolipoprotéines.....	81
5.1 Apolipoprotéines A.....	82
5.1.1 Apolipoprotéine AI (ApoA1).....	83
5.1.2 Apolipoprotéine AII (apoA2)	85
5.1.3 Apolipoprotéine AIV (apoA4)	85
5.1.4 Apolipoprotéine AV (apoA5)	87
5.2 Apolipoprotéine B (apoB).....	88
5.3 Apolipoprotéines C.....	88
5.3.1 Apolipoprotéine CI (apoC1).....	88
5.3.2 Apolipoprotéine CII (apoC2).....	96
5.3.3 Apolipoprotéine CIII (apoC3).....	96
5.3.4 Apolipoprotéine CIV (apoC4)	99
5.4 Apolipoprotéine E (apoE)	100
6. Lipoprotéine(a) (Lp(a))	101
7. Protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP)	103
8. Lipoprotéines et risque cardiovasculaire	106
PROBLEMATIQUE.....	111
TRAVAUX DE THESE	114
I. Introduction	115
II. Article 1	117
III. Discussion	135
I. Introduction	136
II. Article 2	138
III. Discussion	149
CONCLUSION.....	153
PERSPECTIVES	155
BIBLIOGRAPHIE.....	157
ANNEXES	200

Liste des abréviations

ABCA1 : ATP-binding cassette A1

ABCG1 : ATP-binding cassette G1

ABC G5/G8 : ATP-binding cassette G5/G8

ACAT : Acyl-CoA cholesterol acyl transferase

ADA : American Diabetes Association

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ApoA : apolipoprotéine A

ApoB : apolipoprotéine B

ApoC1 : apolipoprotéine C1

ARF1 : ADP Ribosylation Factor 1

ATP5G1 : ATP synthase membrane subunit c locus 1

AVC : accident vasculaire cérébral

CAMK1D : Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase 1D

CETP : protéine de transfert des esters de cholestérol

DN4 : douleur neuropathique 4

DPP4 : dipeptidyl peptidase 4

DT1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

ECG : électrocardiogramme

EPICES : Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé pour les centres d'exams de santé

ERK2 : extracellular signal-regulated kinase2

FABPpm : plasma membrane Fatty Acid Binding Protein

FATP : Fatty Acid Transfer Protein

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

FoxO1 : Forkhead box protein O1

GADII : glutamate décarboxylase II

GCK : glucokinase

GCSI : gastroparesis cardinal symptom index

GIP : Glucose Insulinotropic Peptide

GLP1 : glucagon-like peptide 1

GLUT4 : glucose transporter protein type-4

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : hémoglobine glyquée

HCR : hepatic control regions

HLADQB1 : major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1

HNF1A : hepatocyte nuclear factor 1 homebox A

HNF4A : hepatocyte nuclear factor 4 homebox A

HR : hazard ratio

HTA : hypertension artérielle

HDL : high density lipoprotein

HPL : hormone lactogène placentaire

IA2 : tyrosine phosphatase

IDL : intermediate density lipoprotein

IDM : infarctus du myocarde

IL1 β : interleukine 1 beta

IL6 : interleukine 6

IMC : indice de masse corporelle

IRS1 : insulin receptor substrate 1

LCAT : lécithine-cholestérol-acyl-transférase

LDL : low density lipoprotein

LDL-r : LDL récepteur

Lp(a) : lipoprotéine a

LPL : lipoprotéine lipase

LRP : LDL-receptor related protein

LXR : liver X receptor

MASH : metabolic-associated steato-hepatitis

ME : multienhancer

MODY : maturity onset diabetes of the youth

MTP : Microsomal Triglyceride Transfer Protein

NFKB : nuclear factor-kappa B

NO : monoxyde d'azote

NPC1L1 : Niemann–Pick C1-like 1

NPH : neutral protamine Hagedorn

PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9

PDX1 : Pancreatic Duodenal Homeobox 1

PI3K : phosphatidyl-inositol-3-kinase

PKC : protéine kinase C

SGLT2 : sodium/glucose cotransporteur 2

SRB1 : Scavenger Receptor Class B Type 1

TG : triglycérides

TGF α : transforming growth factor alpha

TGF β : transforming growth factor bêta

TP53INP1 : Tumor Protein P53 Inducible Nuclear Protein 1

VEGF : vascular endothelium growth factor

VLDL : very low density lipoprotein

VLDL-r : VLDL récepteur

VSMC : Vascular smooth muscle cells

Table des figures

Figure 1 : Répartition des différents types de diabète en France en 2023, infographie réalisée par la Fédération Française des Diabétiques.....22

Figure 2 : Mécanisme physiopathologique à l'origine de la destruction des cellules beta pancréatiques dans le diabète de type 124

Figure 3 : Risque d'évènements du critère composite cardiovasculaire (décès de cause cardiovasculaire, IDM non fatal, pontage aorto-coronarien, stents coronariens, AVC non fatal, amputations, chirurgie d'AOMI) dans le groupe de patients avec un diabète de type 2 traité de façon conventionnelle concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, ou de façon intensive.....55

Figure 4 : Risque d'évènements cardiovasculaires au cours du temps chez les sujets DT1 en fonction de leur bras de traitement (conventionnel : objectif d'HbA1c à 9%, intensif : objectif d'HbA1c à 7%).....57

Figure 5 : Taux d'incidence standardisé d'évènements cardiovasculaires chez les sujets diabétiques de type 1 comparés à une population contrôle, entre 1998 et 2014.....58

Figure 6 : Formation des chylomicrons dans l'entérocyte71

Figure 7 : Principales étapes du métabolisme des lipoprotéines74

Table des tableaux

Tableau 1 : Principales modifications des lipoprotéines chez les sujets diabétiques de type 2.....78

Tableau 2 : Caractéristiques des principales apolipoprotéines et leurs fonctions.....82

Table des annexes

<u>Figure 1 de l'article 1</u>	200
<u>Figure 2 de l'article 1</u>	201
<u>Figure 3 de l'article 1</u>	202
<u>Tableau 1 de l'article 1</u>	203
<u>Figure 4 de l'article 1</u>	203
<u>Tableau 1 de l'article 2</u>	204
<u>Figure 1 de l'article 2</u>	204
<u>Tableau 2 de l'article 2</u>	205
<u>Figure 2 de l'article 2</u>	205

Figure 3 de l'article 2

.....206

Introduction

I. Le diabète

Le diabète est communément défini comme un trouble de la régulation du métabolisme glucidique. Il engendre une hyperglycémie chronique, pouvant être à l'origine de complications.

A. Epidémiologie

En France, on recense actuellement plus de 3.5 millions de personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète(1). Cela représente une prévalence de 5.1% dans la population générale(1). Celle-ci est en constante augmentation depuis des années, avec surtout une augmentation de la prévalence du diabète de type 2. La prévalence augmente avec l'âge(2), et il existe également une forte disparité régionale, avec une prévalence presque deux fois plus élevée dans les Départements d'Outre-Mer qu'en France Métropolitaine(2). Le diabète est aussi plus fréquent dans le Nord/Nord-Est de la France ainsi qu'en Ile-De-France, et moins souvent retrouvé en Bretagne(2).

Le diabète est aussi plus fréquent chez les personnes présentant un niveau socio-économique moins élevé(2).

Dans le monde, la prévalence du diabète chez les sujets âgés de 20 à 79ans était évaluée à 537 millions de personnes en 2021, soit 10.5% de la population mondiale(3). On estime qu'en 2021, 6.7 millions de décès dans le monde ont été provoqués par le diabète et ses complications(3). Il existe encore une fois une disparité en fonction des pays. Les pays à hauts revenus ont une prévalence du diabète qui s'élève à 11.1%(3), proche de celle des pays à revenus moyens (10.8%)(3). Les pays à faibles revenus ont une prévalence moins importante, estimée à 5.5%(3), probablement due à un moins bon diagnostic de la maladie (50.5% des diabètes ne sont pas diagnostiqués dans ces pays(3)) et une espérance de vie plus courte. Il existe aussi au niveau mondial une augmentation de la prévalence avec l'âge(3).

Au niveau mondial, la prévalence du diabète est en forte augmentation ces dernières années. On estime même que le diabète touchera 1.31 milliards de personnes dans le monde en 2050(4), avec une augmentation essentiellement du diabète de type 2 (1.27 milliards de personnes), parallèlement à l'augmentation de l'obésité. La prévalence du diabète de type 2 standardisée sur l'âge devrait augmenter de 5.9% en 2021 à 9.5% en 2050(4), alors que le diabète de type 1 devrait connaître une augmentation plus modeste de sa prévalence standardisée, passant de 0.2% en 2021 à 0.3% en 2050(4).

B. Un diabète, ou des diabètes ?

Il existe plusieurs types de diabète actuellement décrits, dont les plus fréquents sont le diabète de type 1, qui représente environ 6% des diabètes en France, et le diabète de type 2, qui représente 92% des diabètes(5) (Figure 1). Si leur dénomination sous le terme de « diabète » est commune, ils sont néanmoins très différents sur le plan physiopathologique, et donc sur le plan du tableau clinique ainsi que du traitement.

Répartition des types de diabète en France, en 2023 :

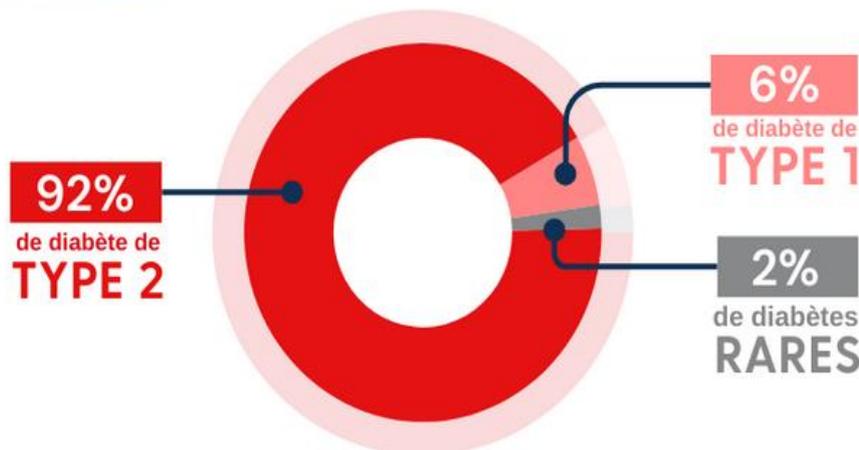


Figure 1 : Répartition des différents types de diabète en France en 2023(5), infographie réalisée par la Fédération Française des Diabétiques.

1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 se caractérise par une réaction auto-immune, médiée par des lymphocytes T et des macrophages, qui amène *in fine* à une destruction des cellules bêta pancréatiques, responsables de la sécrétion d'insuline.

En effet, les antigènes de la cellule beta pancréatique sont présentés par la cellule présentatrice d'antigène aux lymphocytes T CD4+(6). Cela aboutit à une activation des lymphocytes T CD8+, qui retournent à la cellule pancréatique et vont éliminer les cellules pancréatiques exprimant les antigènes du Soi immunogènes sur le CMH classe 1. Le relargage de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène par les macrophages, neutrophiles et cellules Natural Killer accélère encore le processus de destruction des cellules beta. Ces réactions sont aussi favorisées par le manque de cellules T régulatrices chez les sujets développant un diabète de type 1, ce qui entraîne un moins bon contrôle des réactions d'auto-immunité. Les lymphocytes T activés vont aussi aller stimuler les lymphocytes B qui vont relarguer des anticorps dirigés contre des composants des cellules beta pancréatiques. Ce sont ces auto-anticorps qui sont habituellement recherchés pour faire le diagnostic du diabète de type 1(6)(Figure 2).

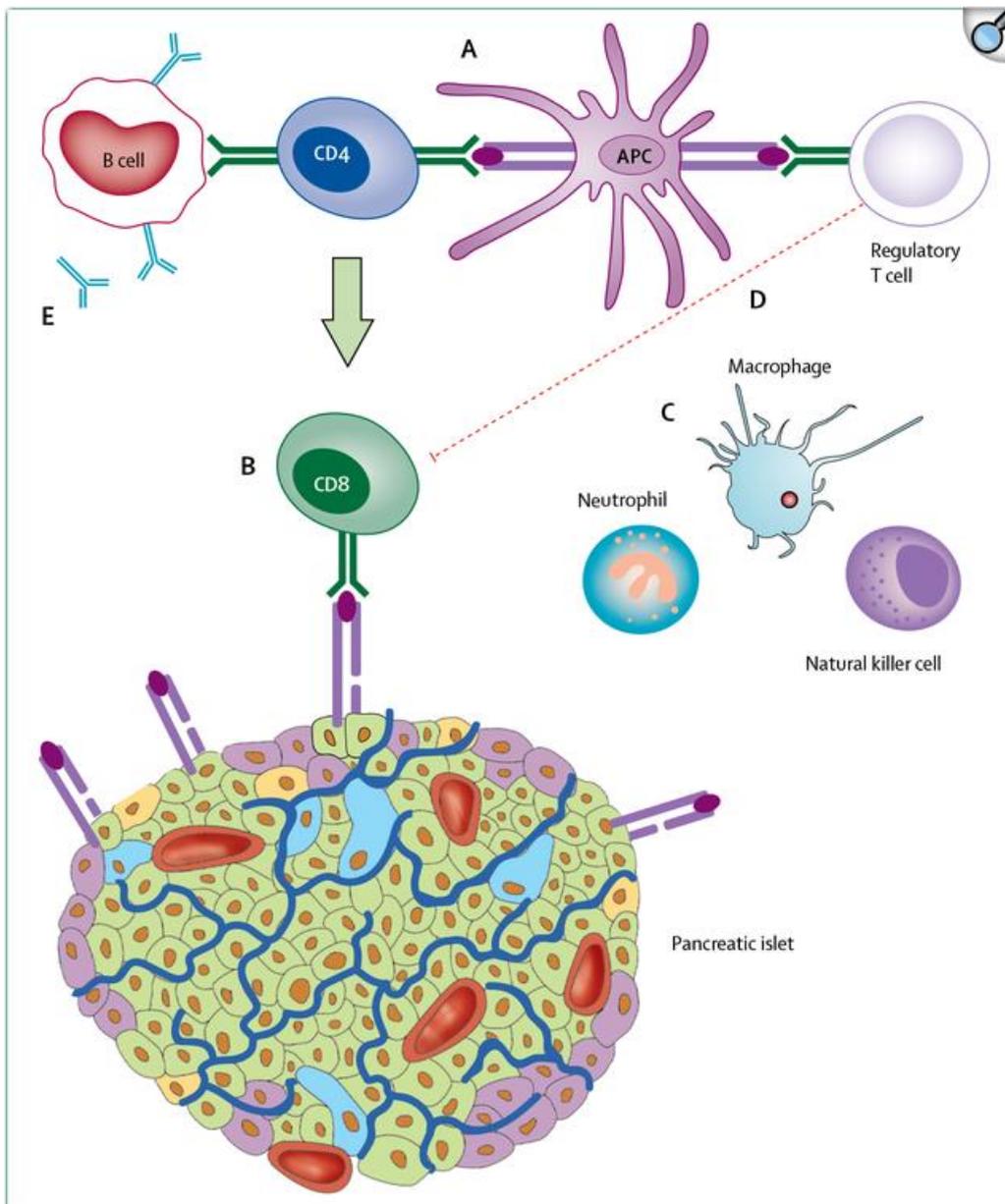


Figure 2 : Mécanisme physiopathologique à l'origine de la destruction des cellules beta pancréatiques dans le diabète de type 1. A : Interaction entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte T CD4+, B : Activation des lymphocytes CD8+ qui vont reconnaître l'antigène du soi sur les cellules beta pancréatiques et provoquer leur destruction, C : Implication des macrophages, neutrophiles et cellules Natural Killer dans la production de cytokines pro-inflammatoires favorisant la destruction des cellules beta pancréatiques, D : Déficit en lymphocytes T régulateurs qui ne vont pas contrôler la réaction auto-immune, E : production d'auto-anticorps par les lymphocytes B(6).

Les sujets avec un diabète de type 1 sont donc insulinopéniques, d'où la nécessité absolue d'un apport exogène d'insuline dans ce cas.

Cliniquement, le diabète de type 1 sera évoqué en présence de signes cliniques particuliers, constamment retrouvés et bruyants.

Il existera en effet un syndrome polyuro-polydipsique, caractérisé par une polyurie osmotique favorisée par l'élimination urinaire du glucose sanguin, et une polydipsie compensatrice(7). Les patients verront aussi leur poids diminuer, alors même qu'il existe souvent une polyphagie. Cette triade syndrome polyuro-polydipsique/amaigrissement/polyphagie constitue le syndrome cardinal.

Ces symptômes apparaissent le plus souvent de façon brutale.

Si le diabète n'est pas diagnostiqué, et surtout traité, très rapidement, il peut alors apparaître une cétose en premier lieu, puis une acidose, mettant en jeu le pronostic vital des patients à court terme. Une acido-cétose inaugurale est malheureusement encore retrouvée aujourd'hui chez un tiers des enfants au diagnostic de la maladie(7).

L'âge d'apparition du diabète se situera la plupart du temps avant l'âge de 35ans, même si un diabète de type 1 peut arriver à tout âge(8).

Le diagnostic sera fait en présence d'une glycémie veineuse élevée accompagnée de signes cliniques concordants. La sécrétion endogène d'insuline est abolie (peptide C nul ou très faible). La présence d'auto-anticorps comme les anticorps anti GADII, anti îlots de Langerhans ou anti IA2 signe l'origine auto-immune du diabète(9). Par ailleurs, lorsque la recherche d'anticorps est faite en amont du diagnostic de la maladie, plus le nombre d'anticorps positifs est élevé, plus le patient aura de risque de basculer définitivement dans la maladie(10).

Le traitement reposera ensuite sur l'administration d'insuline de façon exogène, par l'intermédiaire de stylos d'insuline en sous-cutané, d'une pompe à insuline permettant une diffusion sous-cutanée continue d'insuline ou encore d'une pompe implantable d'insuline en cas de problèmes de diffusion cutanée. Ce traitement sera instauré en

urgence dès le diagnostic et devra être poursuivi toute la vie, sans aucune interruption possible(11).

Les patients diabétiques de type 1 ont le plus souvent un indice de masse corporelle (IMC) normal. Néanmoins dernièrement, probablement avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans la population générale, de plus en plus de sujets avec un diabète de type 1 ont un IMC élevé, et sont donc en surpoids ou obèses. Ce diabète « double », qui concerne 16 à 22% des patients, pose un vrai problème en terme d'équilibre du diabète(12), qui est plus difficile à obtenir puisqu'il existe une part d'insulinorésistance inhérente à ce surpoids ou à cette obésité(12), mais aussi en terme de complications micro(13),(14) ou macrovasculaires du diabète(15),(16), qui sont plus fréquentes.

Le diabète de type 1 n'est pas à proprement parler une maladie héréditaire, et il existe souvent peu de cas familiaux recensés à la découverte du diabète. Néanmoins, un enfant né de père ou de mère diabétique de type 1 a un risque augmenté de présenter une telle maladie (1 à 9%)(17). Cela illustre aussi la présence d'un patrimoine génétique qui peut favoriser l'apparition de la maladie, avec notamment les allèles HLA DR3 (*HLA DRB1*0301-DQA1*0501-DQ*B10201*) et HLA DR4 DQ8 (*HLA DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0301*) qui représentent environ 50% de l'hérédité de la maladie(18). Il existe aussi plus de cas chez les hommes que chez les femmes(19).

2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (DT2) est très différent du diabète de type 1.

Il se caractérise par la présence d'une insulinorésistance, favorisée par le surpoids et l'obésité(20) mais aussi, et surtout, par la présence de graisse viscérale, associée à un défaut d'insulinosécrétion(21).

L'accumulation de graisse au niveau viscéral est responsable de phénomènes pro-inflammatoires, qui favorisent les anomalies de signalisation de la voie de l'insuline. L'insulinorésistance est favorisée à la fois par l'augmentation de l'expression de FoxO1, un facteur de transcription impliqué dans la néoglucogénèse au niveau du foie(22), et

par un défaut d'expression des récepteurs Glut4 à la surface des cellules, musculaires notamment(23). L'insuline n'étant plus suffisamment efficace pour freiner la lipolyse, il en résulte une élévation des acides gras libres circulants(20). Cette élévation des acides gras libres participe au défaut de sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques, et aggrave ce phénomène déjà médié par des facteurs génétiques(24), ainsi qu'à l'augmentation de la néoglucogénèse. C'est le phénomène de lipotoxicité(24). A ce phénomène s'ajoute celui de glucotoxicité : l'hyperglycémie aggrave encore un peu plus la résistance à l'insuline et le défaut d'insulinosécrétion, en augmentant le glucose-sensor des cellules pancréatiques au-delà duquel l'insuline est sécrétée(25). Le phénomène de glucotoxicité est aussi à l'origine de la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène. L'accumulation de ces espèces réactives est telle qu'elle dépasse les capacités de traitement de ces espèces par les antioxydants. Il en résulte donc une augmentation de l'activité de Nf-κB et l'apoptose des cellules β pancréatiques(26). Ceci a pour conséquence un défaut encore plus important des capacités de sécrétion d'insuline par le pancréas.

La lipotoxicité et la glucotoxicité ont des effets délétères qui peuvent se potentialiser(27), ce qui accélère encore la destruction des cellules beta(28).

Le diabète de type 2 est donc une pathologie multiple, avec à la fois des facteurs génétiques prédisposants en particulier à un défaut de sécrétion d'insuline, et des facteurs environnementaux représentés essentiellement par la présence d'un surpoids ou d'une obésité. Il existe donc souvent une prédisposition familiale au diabète de type 2, avec de nombreux cas intrafamiliaux.

Actuellement, plus de 500 variants génétiques associés au diabète de type 2 ont été identifiés (CAMK1D, TP53INP1, ATP5G1, HLAQB1 etc)(29),(30).

Cliniquement, le diabète de type 2 ne sera pas, dans la plupart des cas, responsable de signes physiques bruyants, comme c'est le cas avec le diabète de type 1. L'hyperglycémie chronique s'installe de manière progressive, et est donc le plus souvent asymptomatique (silencieuse), d'où la nécessité d'un dépistage généralisé des patients présentant des facteurs de risque de diabète de type 2.

Le dépistage du diabète de type 2 en France repose sur les recommandations ANAES 2003, actualisées par la HAS en 2014(31).

Le dépistage généralisé concerne donc les adultes de plus de 45ans, qui présentent en plus un ou plusieurs facteurs de risque ou marqueurs de risque associés (IMC \geq 28kg/m², moins de 30min d'activité physique régulière 3 fois par semaine, origine géographique non caucasienne et/ou migrant, antécédent personnel de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale, antécédent familial de diabète chez un apparenté au premier degré, antécédent de diabète induit ou prise de traitement pouvant induire un diabète (antipsychotiques atypiques, corticoïdes...), antécédent d'hyperglycémie modérée à jeun).

La présence d'un diabète doit aussi être recherchée chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. Ainsi, les personnes de plus de 45ans et présentant une tension artérielle >140/90mmHg, en présence ou non d'un traitement, ainsi que ceux présentant un HDL cholestérol bas (<0.35g/L) ou des triglycérides élevés (>2g/L) devront aussi avoir un dépistage du diabète de type 2.

Enfin, les populations en situation de précarité devront aussi faire l'objet d'un dépistage ciblé. Les personnes de plus de 45ans présentant une précarité définie par un score EPICES >30, avec ou sans autre marqueur de risque associé, devront avoir un dépistage du diabète de type 2.

3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est une complication possible de la grossesse. Il est caractérisé par une hyperglycémie découverte pendant la grossesse et attribuable à celle-ci(32).

Le diabète gestationnel est une situation temporaire d'élévation des glycémies le temps d'une grossesse. C'est le seul type de diabète qui peut exister de façon circonstanciée et disparaître après l'accouchement. Néanmoins, la présence d'un diabète gestationnel au cours d'une grossesse augmente le risque d'un nouveau diabète gestationnel lors d'une grossesse future, et augmente également le risque de survenue d'un diabète de

type 2 chez la femme qui a présenté ce diabète gestationnel, ainsi que le risque de DT2 et d'obésité chez l'enfant à naître(33).

Il concerne environ 16.7% des grossesses dans le monde actuellement(3).

Il existe plusieurs facteurs de risque exposant à la survenue de ce type de diabète : la présence d'un surpoids ou d'une obésité, l'âge maternel avancé, les antécédents familiaux de diabète, l'origine ethnique des femmes et les antécédents personnels de diabète gestationnel, l'antécédent de macrosomie fœtale ou de mort fœtale in utero(34).

Le diabète gestationnel est la conséquence de mécanismes adaptatifs au cours de la grossesse, pour permettre le bon déroulement de celle-ci. Ainsi, certaines hormones comme les oestrogènes, la progestérone, la leptine, le cortisol, l'hormone de croissance placentaire et la HPL vont voir leur taux augmenter pendant la grossesse, ce qui va modifier la sensibilité à l'insuline des tissus, et générer une certaine insulino-résistance(35), qui va être responsable d'une augmentation des glycémies lorsque le pancréas n'est pas en mesure de compenser en augmentant sa production d'insuline.

Il n'existe actuellement pas de consensus international validé pour le dépistage du diabète gestationnel, en l'absence de preuves suffisantes en faveur d'une stratégie plutôt qu'une autre. Les modalités de dépistage sont donc fixées par chaque pays.

En France, le dépistage repose en premier lieu sur la glycémie à jeun au premier trimestre de la grossesse en cas de facteurs de risque. Si la glycémie à jeun est $<0.92\text{g/l}$, une HGPO à 75g de glucose sera ensuite réalisée entre 24 et 28SA pour confirmer ou infirmer la présence d'une diabète gestationnel(36).

Le traitement du diabète gestationnel repose en premier lieu sur une adaptation des règles hygiéno-diététiques(37), avec une alimentation adaptée, estimée à 25 à 35kcal/kg/j, un peu inférieure en cas d'obésité pré-existante à la grossesse, sans être en-dessous de 1600kcal/j(37). L'apport en hydrates de carbone devra représenter 40 à 50% de l'apport énergétique total, et celui-ci devra être réparti en 3 repas par jour associé à

2 à 3 collations par jour(37). Une activité physique régulière et adaptée, de 30 minutes 3 à 5 fois/semaine est aussi recommandée, hors contre-indication obstétricale(37).

Les objectifs glycémiques sont fixés à <0.95g/l à jeun et <1.20g/l 2h après les repas(37). Les patientes devront pour cela contrôler leur glycémie au moyen d'un appareil d'automesure de glycémie capillaire 4 à 6 fois par jour(37).

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints malgré des règles hygiéno-diététiques bien conduites, un recours à un traitement par insuline pourra être envisagé(37). Le type d'insuline ainsi que la dose sera déterminée de manière individuelle. Les insulines pouvant être utilisées sont celles qui ont fait l'objet d'études spécifiques pendant la grossesse, et qui ont donc l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication(37). Les antidiabétiques oraux ne sont pas utilisés pour le moment dans cette situation(37).

Ces données françaises de prise en charge du diabète gestationnel sont dans la lignée des recommandations américaines(38).

4. Diabète monogénique

Le diabète monogénique est caractérisé par une mutation génétique survenant sur un gène et responsable de ce diabète. En fonction du gène muté, le phénotype peut être très différent.

Les diabètes MODY, pour Maturity Onset Diabetes of the Youth, sont une catégorie regroupant plusieurs diabètes dus à une mutation génétique. Ce sont des diabètes retrouvés chez 1 à 3% des adultes, sachant que leur prévalence est probablement sous-estimée car certains diabètes MODY peuvent se présenter comme des diabètes de type 2 et ne sont donc pas toujours identifiés(39),(40),(41).

Un diabète MODY peut être suspecté lorsque le diabète apparaît jeune (typiquement avant l'âge de 35ans) mais ne correspond pas aux critères diagnostiques du diabète de type 1 (pas d'autoanticorps positifs, un peptide C détectable signant la présence d'une capacité de sécrétion d'insuline résiduelle, pas d'épisodes d'acido-cétose) ou du diabète de type 2 (pas d'obésité, pas de signes cliniques ou biologiques de résistance à l'insuline)(42).

Plus de 15 gènes pouvant être responsables de diabète MODY sont actuellement identifiés. Les plus fréquents sont les diabètes MODY par mutation de HNF1A (MODY 3), de GCK (MODY 2) et de HNF4A (MODY 1)(43). HNF1A et HNF4A sont des facteurs de transcription de la cellule beta, dont la mutation empêche le développement et la fonction de cette cellule beta pancréatique. GCK code pour une enzyme (glucokinase) impliquée dans la fonction beta cellulaire(43).

Le diabète MODY 2 se caractérisera plutôt par une hyperglycémie modérée à jeun, présente dès la naissance mais dont le diagnostic peut être retardé par l'absence de symptômes et de complications fréquemment associées à ce type de diabète(44). Le diabète MODY 3 se présentera plutôt comme un diabète avec un déficit progressif de la sécrétion d'insuline. Les complications microvasculaires sont beaucoup plus fréquentes avec ce type de diabète(45). Le diabète MODY 1 se présentera dès la naissance par un poids de naissance plus élevé, de possibles hypoglycémies par hyperinsulinisme, et ensuite un déficit progressif de la capacité de sécrétion d'insuline. Les complications microvasculaires sont également fréquentes(46).

Les diabètes MODY se transmettent la plupart du temps sous la forme autosomique dominante(47).

Le traitement à proposer aux patients peut aussi être très différent d'un diabète MODY à l'autre, les MODY 1 et 3 pouvant être contrôlés par de faibles doses de sulfamides hypoglycémisants, le MODY 2 ne nécessitant pas de traitement particulier hors circonstances exceptionnelles (grossesse par exemple)(46).

Les diabètes néonataux sont un autre type de diabète monogénique. Il en existe 24 en fonction du gène muté, et qui peuvent se caractériser par un diabète isolé (souvent sur agénésie pancréatique) ou peuvent être associé sous forme de syndrome à d'autres anomalies diverses(48). Ces diabètes peuvent être transitoires ou permanents.

5. Diabète secondaire

Un diabète secondaire est un diabète qui représente une conséquence d'une autre pathologie qui atteint le pancréas. Le phénotype sera donc fonction de la pathologie initiale.

Nous pouvons citer par exemple la duodéno-pancréatectomie totale, qui se complique forcément d'un diabète, puisque la totalité du pancréas est retirée, quelle qu'en soit la raison.

La mucoviscidose fait aussi partie des pathologies pouvant se compliquer secondairement d'un diabète. Le diabète associé à cette maladie devient d'ailleurs à l'heure actuelle un vrai enjeu pour les patients. A mesure où les traitements de la mucoviscidose progressent et permettent un allongement significatif de la durée de vie des patients, la prise en charge des maladies associées devient de plus en plus importante, et le diabète en fait parti(49).

Le diabète associé à la mucoviscidose se caractérisera donc plutôt par un diabète insulino-prive, mais dans lequel une certaine capacité de sécrétion d'insuline reste néanmoins présente, limitant le risque d'acido-cétose contrairement au diabète de type 1(32). L'inflammation chronique présente dans cette maladie favorise également le développement d'une certaine résistance à l'insuline, ce qui participe à l'augmentation des glycémies. Les patients diabétiques secondairement à une mucoviscidose peuvent développer des complications microvasculaires du diabète, mais étonnamment peu de complications macrovasculaires, malgré l'hyperglycémie chronique et l'environnement inflammatoire(50).

6. Diagnostic du diabète

Les méthodes de diagnostic du diabète reposent essentiellement sur la mise en évidence d'une hyperglycémie veineuse.

En France, seul le dosage de la glycémie veineuse est validé pour le dépistage du diabète, quel que soit le type. Le diagnostic de diabète est retenu si la glycémie veineuse à jeun

est $\geq 1.26\text{g/L}$ à 2 reprises, ou si la glycémie veineuse est $\geq 2\text{g/l}$, à jeun ou non, en présence de signes cliniques de diabète(31).

Lorsque la glycémie est comprise entre 1.10 et 1.25g/l , on parle alors d'hyperglycémie modérée à jeun (ou prédiabète).

Le dosage de l'hémoglobine glyquée n'est pas recommandé en France actuellement pour faire le diagnostic du diabète. Il l'est néanmoins dans d'autres pays, puisque ce dosage fait partie des recommandations de l'ADA de 2010 pour le diagnostic du diabète(51).

Si la glycémie est normale, le dépistage est ensuite répété tous les 1 à 3ans pour les personnes avec une glycémie à jeun $< 1.10\text{g/l}$, et tous les ans pour les personnes présentant une hyperglycémie modérée à jeun(31).

7. Traitement du diabète

Le traitement du diabète se fera en fonction du type de diabète, les traitements étant très différents selon la physiopathologie sous-jacente à l'apparition du diabète.

7.1 Traitement du diabète de type 1

7.1.1 Stylos à insuline

Ainsi, les sujets avec un diabète de type 1, qui sont complètement dépendants de l'apport exogène d'insuline pour vivre, seront obligatoirement traités par de l'insuline(52).

Il existe plusieurs modalités d'administration de l'insuline : les stylos à insuline, qui permettent d'injecter d'une part de l'insuline lente, afin de réguler la glycémie à jeun et de lutter contre la carence totale en insuline inhérente au diabète de type 1, et d'autre part l'insuline rapide, permettant de prendre en charge les glucides ingérés au moment des différents repas de la journée. Des bolus d'insuline rapide peuvent aussi être utilisés pour faire baisser la glycémie lorsque celle-ci reste trop élevée entre 2 repas.

Les insulines lentes utilisées peuvent être des insulines glargines, l'insuline degludec, ou encore parfois des insulines NPH, même si leur utilisation a largement régressé ces dernières années devant l'arrivée des nouveaux analogues de l'insuline lente. En effet, à l'heure actuelle, ces nouveaux analogues de l'insuline lente semblent plus adaptés pour les patients, en raison d'une meilleure stabilité et donc du moindre risque d'hypoglycémie, notamment nocturne(53),(54).

Les insulines rapides utilisées peuvent être des insulines rapides ou des analogues ultra-rapides, dont la plus grande rapidité d'action permettrait de limiter le pic post-prandial de glycémie. Néanmoins, l'utilisation de ces analogues ultra-rapides n'a pas permis, dans les études, de faire diminuer l'HbA1c des patients ou la fréquence des hypoglycémies(55).

7.1.2 Pompe à insuline

Une autre manière de recevoir le traitement par insuline est d'opter pour la pompe à insuline(56). La pompe à insuline est un dispositif électronique rempli avec de l'insuline rapide, qui infuse en permanence de l'insuline selon des débits pré-réglés en fonction des besoins spécifiques du patient. Celui-ci devra ensuite également réaliser des bolus au moment des repas, voire des corrections entre les repas au moyen de ce dispositif si besoin. L'avantage de la pompe à insuline est de pouvoir régler plusieurs débits de base différents selon les moments de la journée, afin de rester au plus près des besoins du patient. Cela permet de limiter la variabilité glycémique, souvent importante dans le diabète de type 1 et délétère sur le plan métabolique.

Il existe néanmoins plusieurs inconvénients à ce système. Ce dispositif étant un dispositif électronique, il est potentiellement soumis à des problèmes techniques, voire à des pannes. Les patients doivent donc toujours avoir avec eux de quoi changer l'intégralité de leur ligne de perfusion, une interruption, même uniquement de quelques heures, de l'administration d'insuline chez un sujet avec un diabète de type 1 pouvant mettre en jeu son pronostic vital. Les patients utilisant la pompe à insuline doivent donc être capables de détecter des problèmes techniques éventuels et d'y apporter une réponse adaptée sans délai. Ils sont épaulés pour cela d'une astreinte médicale joignable 24h/24

et 7j/7, condition *sine qua non* pour qu'un centre de soins soit agréé pour la pose et la gestion des pompes à insuline chez les patients(57).

Ce dispositif présente également comme inconvénient de devoir être porté en permanence par les patients, ce qui peut être vécu comme stigmatisant pour certains, et ce qui peut aussi engendrer des réactions locales, notamment cutanées, aux adhésifs utilisés par les différents systèmes de pompe.

Enfin, selon le pays dans lequel le patient est pris en charge, le coût de ce dispositif peut être assez important, ce qui peut aussi représenter un frein pour les patients ne pouvant pas le financer.

La pompe à insuline semble toutefois représenter une voie d'avenir pour le traitement des sujets avec un diabète de type 1. En effet, des algorithmes sont désormais disponibles depuis quelques années sur certaines pompes à insuline, permettant une délivrance semi-automatisée de l'insuline en fonction de la glycémie. Cette technologie, appelée boucle semi-fermée hybride, fait appel à une pompe à insuline, associée à un algorithme de décision, associée à un capteur de mesure continue du glucose, les 2 appareils communiquant entre eux via le bluetooth afin d'adapter la délivrance de l'insuline en fonction des glycémies du patient, le but étant d'obtenir la glycémie la plus stable possible dans l'objectif. Cette technologie représente à l'heure actuelle l'option la plus efficace pour équilibrer au mieux le diabète chez les sujets avec un diabète de type 1(58),(59).

D'autres technologies sont actuellement en cours d'étude, comme la boucle fermée complète ou encore la pompe associant une délivrance à la fois d'insuline mais aussi de glucagon, afin de limiter le risque d'hypoglycémie(60).

La pompe à insuline peut aussi exister sous forme de pompe implantable. En effet, l'utilisation d'insuline en sous-cutané implique la nécessité d'un état cutané compatible avec l'administration d'injections pluri-quotidiennes, ainsi qu'une capacité de résorption sous-cutanée de l'insuline préservée.

Pour certains patients, et notamment dans le cadre de maladies dermatologiques ou à manifestations dermatologiques, l'insuline ne peut pas être injectée en sous-cutané, ou

ne peut pas se résorber. Pour ces patients, il est possible d'utiliser une pompe implantable, qui est en fait une pompe à insuline implantée au niveau de l'abdomen, munie d'un cathéter qui diffuse l'insuline en intra-péritonéal. Ce système permet une diffusion de l'insuline plus rapide vers le système porte, et donc améliore aussi l'HbA1c des patients n'arrivant pas à obtenir un équilibre suffisant avec des systèmes de délivrance de l'insuline classiques, tout en limitant le risque d'hypoglycémies et la variabilité glycémique(61),(62).

Cependant ce système présente aussi des inconvénients. Le remplissage du réservoir de la pompe doit forcément se faire en milieu hospitalier régulièrement (toutes les 3 semaines environ). La pompe peut aussi subir des occlusions, qui nécessitent là encore l'intervention d'un endocrinologue formé à l'utilisation de ce matériel pour désobstruer la pompe. Il existe aussi un risque d'infection, comme pour tout corps étranger implanté, notamment dans le contexte de diabète sous-jacent. Enfin, certains patients peuvent développer des anticorps anti-insuline avec ce type de dispositif, ce qui peut entraîner une variabilité glycémique plus importante selon l'affinité des anticorps pour l'insuline(62).

7.1.3 Autres modes d'administration de l'insuline

L'insuline injectée par voie sous-cutanée reste sans doute la plus répandue dans le monde. Cependant, il existe également d'autres façons d'administrer de l'insuline. Aux Etats-Unis, l'insuline inhalée est commercialisée depuis quelques années. Néanmoins, son efficacité est limitée par rapport à l'insuline injectée, et sa courte durée d'action ne permet notamment pas de bien contrôler les glycémies dans la période post-prandiale. L'insuline inhalée peut aussi être responsable de toux chronique, et un suivi de la fonction pulmonaire par spirométrie doit être fait chez les patients utilisant ce mode d'administration de l'insuline(63).

7.1.4 Greffe d'ilôts de Langerhans ou de pancréas

La transplantation de pancréas ou la greffe d'ilôts pancréatiques sont des thérapeutiques qui semblent intéressantes d'un point de vue scientifique. En effet, greffer l'organe entier ou des ilôts fonctionnels permet de restaurer une sécrétion endogène d'insuline, et donc de réguler les glycémies, d'éviter les hypoglycémies mais aussi les complications à plus long terme du diabète insulipénique(64),(65),(66). Ces améliorations se font cependant au détriment d'autres complications inhérentes à l'immunosuppression nécessaire à toute greffe (infections, néoplasies etc)(67).

Les transplantations de pancréas sont pour l'instant proposées en France aux patients avec indication de double transplantation rein-pancréas dans un contexte de diabète de type 1 présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale et éligibles à la greffe rénale, ou les patients ayant déjà bénéficié d'une greffe de rein, et donc déjà sous traitement immunosuppresseur, avec fonction rénale stable pour qui le diabète de type 1 ne serait pas suffisamment équilibré avec les traitements actuellement disponibles(68).

La transplantation de pancréas ou la greffe d'ilôts de Langerhans peuvent être proposées à des patients diabétiques de type 1 présentant une variabilité glycémique importante, non contrôlable par les dispositifs d'administration d'insuline existants, et des hypoglycémies sévères(65), la seconde option étant la moins risquée(68). Suite à une greffe d'ilôts, il peut être espéré une insulino-indépendance pendant 5ans chez la moitié des patients(69). Cette greffe est surtout intéressante chez les patients présentant des épisodes d'hypoglycémies sévères et récurrentes, le bénéfice de cette greffe étant surtout sur cette partie(70), et probablement encore plus depuis l'arrivée des pompes en boucle semi-fermée hybride.

7.2 Traitement du diabète de type 2

La première ligne de traitement du diabète de type 2 reste les règles hygiéno-diététiques adaptées, condition indispensable pour un équilibre du diabète pérenne. Si malgré l'application des règles hygiéno-diététiques le diabète n'est encore pas à l'objectif, un traitement médicamenteux pourra y être adjoint(71).

Il existe actuellement de nombreux traitements disponibles pour le diabète de type 2. Les patients avec un tel diabète présentant une insulino-résistance, le traitement va consister en l'utilisation de médicaments permettant de restaurer une certaine sensibilité à l'insuline, éventuellement associés à des traitements augmentant la synthèse pancréatique d'insuline.

7.2.1 Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques reposent sur 2 volets : une alimentation équilibrée et une activité physique adaptée et régulière(71).

7.2.1.1 Alimentation

L'alimentation recommandée pour le sujet avec un diabète de type 2 n'est autre qu'une alimentation équilibrée, conforme aux recommandations faites également pour la population générale(72). Les recommandations alimentaires regroupent donc plusieurs conseils : limiter les aliments riches en graisses, et en particulier en acides gras saturés, privilégier les apports d'acides gras insaturés (omega 3 notamment). La consommation de glucides devra à la fois porter sur la consommation de légumes mais aussi de féculents. La consommation de sel ne devra pas dépasser 8g/j, 6g/j en cas d'HTA. La consommation d'alcool pourra se faire en accord avec les recommandations générales, en évitant de dépasser 20g d'alcool par jour.

Aucun régime restrictif n'est recommandé chez ces patients.

Pour les patients en surpoids ou obèses, une perte de poids de 5% est recommandée afin d'améliorer l'équilibre glycémique.

Ces conseils seront bien évidemment adaptés en fonction du tableau clinique propre à chaque patient, et notamment à son âge et son état général, le traitement du diabète étant toujours un traitement personnalisé.

7.2.1.2 Activité physique

L'activité physique fait parti des recommandations, autant pour les patients diabétiques que pour la population générale. Une activité physique régulière permet de mieux contrôler certains facteurs de risque cardiovasculaires, comme le poids, l'HTA ou encore les taux de LDL et HDL cholestérol.

Une activité physique adaptée à l'âge, à la condition physique ainsi qu'aux éventuelles complications du diabète devra être proposée, afin de favoriser l'activité sans donner d'objectifs difficilement réalisables pour certains, qui pourraient être une source de démotivation plutôt que de motivation(73).

L'objectif sera de tendre au maximum vers une activité physique modérée à hauteur de 150 minutes par semaine (50-70% de la fréquence cardiaque maximale) associée à 2 à 3 séances par semaine d'exercice contre résistance.

En cas de complications liées au diabète, l'activité physique pourra être temporairement suspendue (en cas de plaie de pied, de rétinopathie diabétique proliférante ou de coronaropathie non traitée par exemple) pour éviter une situation dans laquelle le patient ne serait pas en sécurité.

Le traitement du diabète devra aussi parfois être adapté en fonction de l'activité physique, de son type et de son intensité, afin de limiter le risque d'hypoglycémie. L'éducation thérapeutique du patient paraît nécessaire sur ce point, afin qu'il puisse savoir comment réagir et adapter son traitement en cas d'activité physique.

7.2.2 Biguanides

La famille des biguanides est une famille de traitement médicamenteux dont le mécanisme principal est la réduction de l'insulinorésistance. La metformine est le chef de file de cette famille. Elle agit en inhibant la néoglucogénèse hépatique, ce qui limite ainsi la production hépatique de glucose. Elle agit aussi en diminuant la lipolyse, ce qui a pour effet de limiter la libération des acides gras libres et donc le phénomène de lipotoxicité à l'origine du diabète de type 2(74), (75).

Dans la mesure où il s'agit d'un traitement agissant spécifiquement sur cette composante, son utilisation doit être préférée en première intention à d'autres médicaments dès lors que qu'elle est possible, dans le respect des contre-indications(71).

Les effets secondaires les plus fréquents de cette classe thérapeutique sont des effets digestifs, à type de douleurs abdominales et diarrhées. Ces effets étant dose-dépendants, une réduction de la posologie de la metformine est souhaitable avant d'envisager un arrêt du traitement en cas de mauvaise tolérance persistante malgré cette adaptation.

Il existe néanmoins aussi un risque d'acidose lactique, par accumulation du médicament dans des circonstances particulières, la metformine étant un traitement à élimination rénale (surdosage, insuffisance rénale...).

La metformine n'est donc pas à utiliser en-dessous de 30mL/min de clairance de la créatinine, et sa posologie devra être réduite en-dessous de 60mL/min. Certaines situations aiguës imposent aussi un arrêt temporaire de la metformine (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, infection...). C'est aussi le cas au moment des injections de produits de contraste iodés à des fins diagnostiques. La metformine sera alors réintroduite 48h après l'injection de produit de contraste.

La metformine semble aussi associée à la diminution de survenue de certains cancers, notamment du colon, ainsi que sur la mortalité toute cause et par cancer(76), (77), (78).

Ce traitement permet en moyenne une amélioration de l'HbA1c de l'ordre de 1%.

7.2.3 Sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides hypoglycémiants sont des traitements insulinosécréteurs, augmentant ainsi l'insulinémie par augmentation de la synthèse pancréatique de celle-ci(79).

Il existe des sulfamides de première génération, qui ne sont plus commercialisés actuellement, et des sulfamides de 2^{ème} génération, dont le gliclazide, le glimepiride et le glibenclamide sont les plus utilisés en France à l'heure actuelle.

Ces traitements permettent un meilleur équilibre du diabète, mais souvent au prix d'une prise de poids favorisée par l'hyperinsulinisme, et avec un risque d'hypoglycémies pour la même raison.

Leur catabolisme étant médié par le rein, ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.

Ils sont également neutres sur le plan cardiovasculaire, avec une absence d'effet positif supplémentaire de cette classe thérapeutique sur les événements cardiovasculaires.

Ce sont les raisons pour lesquelles ce traitement a été rétrogradé dans les arbres décisionnels de choix de traitement édités par l'HAS(71), en comparaison aux autres molécules commercialisées plus récemment et qui ont un impact positif sur la sphère cardiovasculaire de façon additionnelle à celui conféré par un meilleur équilibre du diabète.

7.2.4 Glinides

Les glinides sont également des traitements insulinosécréteurs, avec une demi-vie plus courte que celle des sulfamides hypoglycémiant(80).

Il existe 2 glinides : le repaglinide (seul autorisé en France) et le nateglinide.

Contrairement aux sulfamides hypoglycémiant, le repaglinide n'est pas éliminé par les reins, il peut donc être utilisé même en cas d'insuffisance rénale. Son métabolisme est hépatique avec une excrétion biliaire.

Le repaglinide semble pouvoir améliorer l'HbA1c à hauteur d'environ 1%, et la prise de poids n'était pas significative dans les études, contrairement aux sulfamides hypoglycémiant.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés avec cette classe thérapeutique sont les infections des voies aériennes supérieures, les sinusites, la constipation, les arthralgies et les céphalées et vomissements. Il existe également un risque d'hypoglycémie, eût égard au mécanisme d'action du traitement.

7.2.5 Inhibiteurs des alpha glucosidases

Ces traitements jouent sur l'absorption intestinale du glucose, en ralentissant la vitesse de digestion des polysaccharides au niveau intestinal, ce qui a pour effet de réduire la glycémie(81).

Cependant, l'effet sur l'HbA1c reste modeste (-0.7%) au prix d'effets secondaires importants (diarrhées, inconfort gastrique, flatulences).

Ce traitement n'a de plus montré aucun effet supplémentaire sur la morbidité ou la mortalité(82).

Ainsi, ces traitements ne sont quasiment plus utilisés en France actuellement.

7.2.6 Pioglitazones

Les pioglitazones sont des traitements insulinosensibilisateurs, agonistes sélectifs des récepteurs PPAR-gamma. Ils permettent une diminution de la production hépatique de glucose mais aussi une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, ce qui améliore donc la sensibilité à l'insuline, ainsi que les glycémies(83).

Ce traitement a néanmoins été retiré du marché en France en 2011 en raison d'un risque faiblement augmenté de cancer de vessie avec l'utilisation de ces traitements(84). Il est encore disponible et utilisé dans bien d'autres pays du monde.

7.2.7 Inhibiteurs de la DPP4

Les inhibiteurs de la DPP4 agissent sur la boucle de régulation GLP1/GIP. En effet, ces molécules agissent en inhibant le catabolisme du GLP1 et du GIP, ce qui permet une augmentation de la sécrétion d'insuline et une diminution de la sécrétion de glucagon de façon glucose-dépendant(85).

Trois inhibiteurs de la DPP4 sont actuellement disponibles : la sitagliptine, la saxagliptine et la vildagliptine.

Les effets indésirables fréquemment rapportés avec cette classe de médicaments sont les suivants : infections respiratoires hautes, infections urinaires, nausées, vomissements, diarrhées, sensations vertigineuses et céphalées.

Cette classe thérapeutique expose aussi à un risque de pancréatite aiguë, sans pouvoir exclure une augmentation du risque de développement de cancer pancréatique(86).

Les inhibiteurs de la DPP4 étant des traitements à élimination rénale, une adaptation de la posologie voire un arrêt du traitement peut avoir lieu lorsque la clairance de la créatinine diminue.

L'effet attendu sur l'HbA1c est une réduction de 0.6 à 0.7%(87),(88). Ce traitement est plutôt neutre sur le poids(89).

Le mécanisme d'action de ce traitement étant glucose-dépendant, il n'y a pas de risque d'hypoglycémie inhérent à ce traitement.

7.2.8 Analogues du GLP1

Les analogues du GLP1 représentent une classe thérapeutique qui s'est beaucoup développée au cours des dernières années.

Il existe actuellement en France un analogue quotidien du GLP1 qu'est le liraglutide, et deux analogues hebdomadaires que sont le dulaglutide et le semaglutide(90). Une forme combinée à de l'insuline lente degludec et contenant du liraglutide est aussi commercialisée sous le nom de xultophy®.

Les analogues du GLP1 sont des molécules proches du GLP1 produit naturellement par les cellules L entéroendocrines au niveau de l'iléon distal et du colon. Naturellement, le taux de GLP1 augmente après une prise alimentaire, notamment d'hydrates de carbone, afin de favoriser leur absorption. Les analogues du GLP1 renforcent cet effet, en augmentant la quantité et la durée de vie du GLP1. Il en résulte une augmentation de la sécrétion d'insuline par la cellule beta, une augmentation du nombre de cellules beta par diminution de leur apoptose, une diminution de la sécrétion de glucagon par la cellule alpha ainsi qu'un ralentissement de la vidange gastrique. Ces effets étant

glucose-dépendants, ce traitement n'entraîne pas d'hypoglycémies. Il peut en revanche s'avérer efficace sur la perte de poids, en raison de la diminution de la vidange gastrique qui induit une sensation de satiété plus précoce(91). Dans la mesure où il existe aussi des récepteurs au GLP1 au niveau hypothalamique, certains analogues du GLP1 passant la barrière hémato-encéphalique ont aussi un effet direct sur les centres de régulation de l'appétit via une fixation sur ces récepteurs(91).

L'effet attendu de ces traitements sur l'HbA1c est une réduction d'environ 1%, avec une perte de poids de 3kg environ(92).

Il existe aussi un bénéfice en terme de morbi-mortalité cardiovasculaire avec l'utilisation de ce traitement, qui n'était pas retrouvée jusque-là avec l'utilisation des autres thérapeutiques antidiabétiques. En effet, les principales études réalisées avec les analogues du GLP1 (LEADER pour le liraglutide(93), SUSTAIN 6 pour le semaglutide(94), ou REWIND pour le dulaglutide(95)) montrent des effets en réduisant notamment le MACE 3 points (infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, décès de cause cardiovasculaire), la mortalité toute cause, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ainsi que la détérioration de la fonction rénale chez les sujets avec un diabète de type 2(96).

L'utilisation de ces traitements s'accompagne aussi souvent d'effets indésirables notamment digestifs. En effet, il est souvent observé des nausées, vomissements, diarrhées et dyspepsie avec l'utilisation de ces molécules(97). Ces effets indésirables surviennent préférentiellement au début du traitement et auront tendance à diminuer avec le temps. Une titration progressive de la dose de ces traitements permet de limiter la survenue de ces effets secondaires.

Il existe aussi un risque accru de survenue de pancréatites avec ce traitement. Cependant, dans des études de grande ampleur, et notamment celles réalisées pour évaluer le bénéfice cardiovasculaire, il n'a pas été retrouvé de sur-risque de pancréatites, de cancers du pancréas ou encore de cancers médullaires de la thyroïde (les cellules C thyroïdiennes exprimant le GLP1(98))(99).

Il n'a pas non plus été retrouvé de risque d'hypoglycémies avec cette classe thérapeutique(99).

Les analogues du GLP1 ont montré leur efficacité dans la MASLD. En effet, les analogues du GLP1 permettraient de diminuer le contenu hépatique en graisse et d'améliorer les lésions histologiques de MASH, sans progression significative de la fibrose hépatique(100).

7.2.9 Inhibiteurs du SGLT2

Les inhibiteurs du SGLT2 sont des traitements oraux permettant une élimination accrue du glucose par voie rénale, ce qui a pour conséquence une diminution de la glycémie. Le SGLT2 est un co-transporteur rénal responsable de 90% de la réabsorption rénale du glucose. Le SGLT2 est situé au niveau du tubule contourné proximal du rein(101). Son inhibition permet donc une fuite rénale de glucose. Cette fuite de glucose s'accompagne d'une élimination d'eau concomitante. Ce traitement est donc efficace pour faire diminuer les glycémies, mais aussi pour améliorer la tension artérielle et pour faire diminuer le poids(101).

C'est aussi un traitement qui a actuellement une AMM en France pour l'insuffisance cardiaque, à FEVG préservée ou non, chez des patients diabétiques ou non(102), ainsi que pour le traitement de la néphropathie diabétique(103), et de la néphropathie hors diabète(104).

Le bénéfice attendu en terme d'amélioration de l'HbA1c avec cette classe thérapeutique se situe aux alentours de 0.5 à 0.9% de diminution de l'HbA1c. La perte de poids est d'en moyenne 2kg et la pression artérielle est réduite d'environ 2.5 à 5mmHg pour la systolique et de 1 à 2mmHg pour la diastolique(105).

Le mécanisme d'action de ce médicament est aussi responsable d'effets secondaires, comme la survenue d'infections urinaires ou génitales, ou encore de mycoses génitales, et une polyurie(106). Il n'existe cependant pas de risque accru de pyélonéphrite avec ces traitements(106,107). Des cas de survenue de gangrène de Fournier ont aussi été

décrits(108), mais sans que cet effet secondaire ne soit retrouvé dans des études de plus grande ampleur(109,110).

Un sur-risque d'amputation des membres inférieurs a aussi été décrit avec la canagliflozine(111), mais n'a pas non plus été retrouvé dans une étude ultérieure(112).

Ce traitement semble avoir également un bénéfice dans le traitement de la MASLD chez les sujets avec un diabète de type 2. En effet, les inhibiteurs du SGLT2 semblent améliorer la stéatose hépatique(113).

7.2.10 Insuline

Après plusieurs années d'évolution, le sujet avec un diabète de type 2 peut devenir insulino-requérant, à mesure que la capacité de production d'insuline par le pancréas décroît. Il devient donc nécessaire d'introduire dans le traitement de l'insuline.

Il est possible d'avoir recours à de l'insuline lente en association avec des antidiabétiques oraux ou injectables, afin de pouvoir contrôler les glycémies à jeun. Il est aussi possible d'utiliser à la fois de l'insuline lente et de l'insuline rapide, dès lors que les antidiabétiques oraux ou injectables ne suffisent plus pour contrôler les glycémies post-prandiales(114).

8. Complications chroniques du diabète

8.1 Complications microvasculaires

8.1.1 Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une des complications microvasculaires du diabète. Comme toutes les complications, elle survient préférentiellement chez des sujets ayant

un diabète déséquilibré, l'hyperglycémie chronique étant le facteur de risque principal des complications microvasculaires du diabète.

Actuellement, environ 30 à 40% des sujets avec un diabète présentent une rétinopathie diabétique(115) et environ 1% de la population mondiale de sujets avec un diabète souffre d'une baisse d'acuité visuelle modérée ou sévère à cause d'une rétinopathie diabétique(116).

La rétinopathie diabétique est causée par plusieurs facteurs : raréfaction des péricytes, apoptose des cellules endothéliales, hyperperméabilité capillaire, accumulation des produits de glycation avancée ou encore épaissement de la membrane basale des capillaires(117).

Les premiers stades de la rétinopathie correspondent à la rétinopathie diabétique non proliférante, qui regroupe une augmentation de la perméabilité capillaire et des occlusions capillaires. A ce stade, les sujets sont asymptomatiques, mais certaines lésions peuvent déjà être visualisées à l'examen du fond d'œil (microanévrismes, hémorragies, exsudats secs). C'est pour cela que le fond d'œil est recommandé tous les ans chez les sujets avec un diabète même s'ils sont asymptomatiques(117).

Lorsque la rétinopathie devient proliférante, des néovaisseaux peuvent apparaître. Cette rétinopathie diabétique proliférante peut se compliquer de décollement de rétine, d'hémorragie intra-vitréenne ou de glaucome néovasculaire. Ce sont ces complications qui amènent à la baisse d'acuité visuelle, qui peut malheureusement être très importante et aller jusqu'à la cécité définitive(117).

Une autre cause à cette baisse d'acuité visuelle est la maculopathie, responsable d'œdème maculaire. L'œdème maculaire est secondaire à l'accumulation de liquide au niveau de la macula favorisée par la défaillance de la barrière hémato-rétinienne(118). La maculopathie peut survenir à n'importe quel stade de rétinopathie.

Plusieurs traitements sont possibles pour traiter la rétinopathie diabétique. Les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF peuvent être utilisées, tout comme le traitement par laser(117).

Il est aussi recommandé d'équilibrer le diabète ainsi que la tension artérielle et le bilan lipidique(119), un déséquilibre chronique du diabète étant un facteur associé à la survenue d'une rétinopathie diabétique(120) (121).

8.1.2 Néphropathie diabétique

Cette complication est retrouvée chez environ 30% des sujets avec un diabète de type 1 et 40% des sujets avec un diabète de type 2 aux Etats-Unis(122,123). C'est également une cause majeure d'insuffisance rénale terminale dans les pays occidentaux(124). Elle est particulièrement sévère, puisque sa présence augmente le risque de mortalité toute cause et de maladies cardiovasculaires chez les sujets diabétiques(125).

La néphropathie diabétique se caractérise par la présence d'abord d'une hyperfiltration rénale, puis ensuite de l'apparition d'une microalbuminurie, puis d'une macroalbuminurie, avant d'en arriver au stade d'insuffisance rénale progressive qui peut aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale avec nécessité de dialyse(126).

Au niveau microscopique, la néphropathie diabétique se caractérise par un épaissement de la membrane basale glomérulaire, avec également un épaissement de la membrane basale des capillaires et des tubules rénaux(127,128). D'autres lésions sont également visibles comme la perte des podocytes, l'expansion de la matrice mésangiale ou la perte du fenêtrage des cellules endothéliales(127,128). Il s'ensuit une sclérose avec l'apparition de nodules de Kimmelstiel-Wilson, avant d'arriver à la glomérulosclérose avancée et à la fibrose rénale(129). Ces lésions microscopiques sont le fruit de réactions moléculaires aboutissant à une augmentation du niveau des protéines de l'inflammation (TGF α notamment), une augmentation de la production des produits avancés de glycation et des espèces réactives de l'oxygène, ainsi que l'augmentation de l'expression de protéines pro-fibrosantes (TGF β , collagène ...) ce qui accélère la voie Nf- κ B(130).

Comme la rétinopathie, la néphropathie est favorisée par le déséquilibre du diabète et l'hypertension artérielle(131). Elle est aussi largement favorisée par la consommation de tabac(132).

Tout comme la rétinopathie, une prise en charge précoce du diabète avec un contrôle glycémique strict permet une diminution de la prévalence de la néphropathie diabétique(121,133).

La maladie étant encore une fois asymptomatique, lors des premiers stades notamment, un monitoring annuel de la fonction rénale ainsi qu'une recherche de microalbuminurie sont recommandés chez les sujets avec un diabète.

Outre l'équilibre du diabète et de la tension artérielle, un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 est recommandé afin d'éviter la progression de la néphropathie. Les inhibiteurs du SGLT2 sont aussi recommandés pour ralentir la progression de la néphropathie(134).

8.1.3 Neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est une des complications les plus fréquentes du diabète, puisque 50% des sujets avec un diabète développent une neuropathie au cours de leur vie. La neuropathie est même déjà présente chez 20% des patients diabétiques de type 2 au diagnostic du diabète(135).

Il existe plusieurs atteintes concernant la neuropathie diabétique.

8.1.3.1 Polyneuropathie distale symétrique

La plus fréquente est sans doute la polyneuropathie distale symétrique. Elle peut avoir de lourdes conséquences pour les patients, puisque c'est un facteur favorisant la survenue des déformations des pieds, des plaies de pied et toutes les complications qui peuvent en découler et mettre en jeu à la fois la qualité de vie et le pronostic vital des patients.

La polyneuropathie distale symétrique atteint effectivement en premier lieu les pieds, puisqu'elle touche en priorité les fibres nerveuses les plus longues. Elle atteint les grandes fibres nerveuses, responsables des sensations de toucher, de vibration et aussi

du sens de position des orteils. Les fibres nerveuses plus petites peuvent aussi être atteintes, responsables de la sensibilité thermo-algique.

Cette polyneuropathie peut être asymptomatique au départ, et est détectée à l'aide du test au monofilament, au diapason ou au chaud-froid. Les patients peuvent aussi parfois se plaindre de douleurs neuropathiques (évaluées par le questionnaire DN4(136)) mais aussi de fourmillements dans les orteils ou encore d'instabilité à la marche.

La présence de cette neuropathie est associée à l'équilibre du diabète, mais semble aussi associée à d'autres facteurs, comme la présence d'une obésité, d'une hypertriglycémie ou d'un syndrome métabolique(137,138).

Elle peut se développer assez rapidement chez les patients, et est aussi retrouvée chez des patients présentant une intolérance au glucose (et donc non encore diabétiques)(139).

Une fois la neuropathie installée, l'effet de l'équilibre du diabète semble différent selon le type de diabète. En effet, au cours du diabète de type 1, l'équilibre du diabète permet de ralentir la progression de la neuropathie(140), alors que l'équilibre du diabète n'a qu'un effet modeste sur la progression de la neuropathie chez les sujets avec un diabète de type 2(141,142).

8.1.3.2 Neuropathie autonome

Il existe aussi d'autres formes de neuropathie diabétique, notamment la neuropathie autonome, autre catégorie de neuropathie à l'origine d'une détérioration de la qualité de vie des patients.

8.1.3.2.1 Neuropathie cardiaque autonome

La neuropathie cardiaque autonome est particulièrement dangereuse pour les patients. Elle est due à une atteinte des fibres nerveuses innervant le cœur et les vaisseaux, et peut donc être à l'origine d'anomalies du rythme cardiaque, comme une tachycardie de repos favorisant l'intolérance à l'effort, et de la dynamique des vaisseaux à l'origine d'hypotension artérielle orthostatique. Elle est aussi à l'origine de l'absence de douleur

précordiale en cas d'infarctus du myocarde chez certains patients, ce qui rend le diagnostic de cette complication très compliqué. Ainsi, le neuropathie cardiaque autonome est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité chez les sujets avec un diabète(143,144) , avec une réduction de la survie globale de ces patients(145). Là encore, les fibres nerveuses les plus longues étant atteintes en premier, la neuropathie cardiaque autonome débute souvent par une atteinte du nerf vague, responsable de la tachycardie de repos et de la baisse du tonus parasympathique(144).

La neuropathie cardiaque autonome est associée chez les sujets avec un diabète à une augmentation du risque de mortalité toute cause(146,147), mais aussi à une augmentation du risque d'ischémie silencieuse(148) et de mortalité péri-opératoire en lien avec l'anesthésie(149).

La neuropathie cardiaque autonome, comme la polyneuropathie distale symétrique, peut être influencée par l'équilibre glycémique, particulièrement chez le sujet avec un diabète de type 1. En effet, un meilleur équilibre glycémique chez le sujet avec un diabète de type 1 semble associé à une diminution du risque de progression de la neuropathie cardiaque autonome(150), alors que l'équilibre glycémique chez le sujet avec un diabète de type 2 ne semble pas suffir à ralentir la progression de cette complication. Dans cette population, la perte de poids et l'activité physique semblent plus bénéfiques pour éviter la progression de cette neuropathie(151).

8.1.3.2.2 Neuropathie digestive autonome

La neuropathie autonome peut aussi toucher le système digestif. Elle se manifeste dans ce cas par différents symptômes : gastroparésie(152), constipation et/ou diarrhées, troubles urinaires. Les troubles peuvent être de sévérité variable, et peuvent aller des troubles du transit à l'incontinence fécale totale, ce qui peut sévèrement atteindre la qualité de vie des patients.

Concernant la gastroparésie, elle peut se manifester de différentes manières : nausées, vomissements, sensation de satiété précoce ou douleurs abdominales(152). Il ne semble pas exister de lien entre l'équilibre du diabète et la survenue de cette complication. En

revanche, une fois la gastroparésie installée, l'équilibre du diabète peut être modifié, avec un risque d'hypoglycémie post-prandiale en relation avec une vidange gastrique ralentie notamment chez les patients traités par insuline(153–155).

La diagnostic de gastroparésie est habituellement fait en utilisant la scintigraphie de vidange gastrique(152). Un questionnaire validé qu'est le GCSI peut aussi être utilisé pour rechercher les signes de gastroparésie et déterminer leur sévérité(156).

8.1.3.2.3 Neuropathie génito-urinaire autonome

Des symptômes urinaires peuvent aussi être secondaires à une neuropathie autonome chez les sujets vivant avec un diabète. Ces symptômes peuvent être à type de dysfonction urinaire (diminution de l'envie d'uriner, difficulté à vider complètement la vessie lors d'une miction, urgenturie ou encore incontinence urinaire) ou sexuelle (dysfonction érectile notamment(157)), ou encore d'infections urinaires récidivantes(158–160).

Selon les études, la prévalence d'une neuropathie génito-urinaire autonome varie de 25 à 90% chez les sujets vivant avec un diabète(161).

Elle est secondaire à une atteinte des nerfs parasymphatiques, responsables notamment d'anomalies de la contraction du detrusor, ce qui engendre les troubles mictionnels(162).

Elle peut aboutir *in fine* à une vessie neurologique, conséquence d'un déséquilibre chronique du diabète et de la polyurie engendrée par celui-ci. En effet, l'hyperglycémie chronique est responsable, comme pour les autres complications du diabète, d'une augmentation du stress oxydant ce qui favorise l'apoptose des cellules, et notamment des cellules des muscles lisses présents au niveau de la vessie(163).

8.1.3.2.4 Autres formes de neuropathies diabétiques

La neuropathie diabétique peut aussi prendre d'autres formes. Il peut s'agir de mononévrites, responsables de symptômes variés en fonction du nerf atteint, asymétriques. Les plus fréquentes sont les mononévrites des nerfs crâniens, en particulier les nerfs III, IV, VI et VII, responsables de paralysies musculaires(164).

Il peut s'agir aussi de mononévrites thoraciques, ou des membres inférieurs, parfois responsables de tableaux douloureux à type de cruralgie, avec une amyotrophie progressive pouvant rendre la marche difficile(164).

L'origine de ces neuropathies est probablement multifactorielle, associant à la fois une hyperglycémie chronique dans le cadre d'un déséquilibre de diabète, mais aussi probablement des anomalies vasculaires locales, à type d'ischémie notamment, pouvant favoriser la survenue de ces atteintes(165).

8.2 Complications macrovasculaires

Les complications macrovasculaires du diabète sont la conséquence de l'athérosclérose qui se développe préférentiellement chez cette catégorie de patients.

La résistance à l'insuline, phénomène retrouvé dans la pathogénie du diabète de type 2 mais également chez le patient obèse quel que soit son type de diabète, s'accompagne d'une élévation de la concentration d'acides gras libres circulants et de la production d'espèces réactives de l'oxygène. Ces éléments activent la voie pro-inflammatoire Nf- κ B(166), responsable à son tour d'une augmentation de la résistance à l'insuline et des lésions d'athérosclérose(167). La concentration élevée d'acides gras libres, associée à la production d'espèces réactives de l'oxygène, sont aussi responsables d'une diminution de l'activité d'Akt et de la PI3k, ce qui résulte en une diminution de la concentration de NO, par inactivation de la NO synthase(168). Cette diminution du NO contribue à la dysfonction endothéliale, et à la survenue de lésions d'athérosclérose(169).

L'insulinorésistance est aussi responsable d'une plus grande aggrégation plaquettaire, qui vient alors participer aux lésions d'athérosclérose(170). Elle est aussi responsable d'un état prothrombotique favorisant les occlusions vasculaires(171).

L'hyperglycémie chronique joue aussi son rôle dans l'athérosclérose, par l'augmentation de production des espèces réactives de l'oxygène(172), qui vont donc activer la voie Nf- κ B via une activation de PKC. Cette activation de PKC par l'hyperglycémie est aussi responsable d'un effet sur l'apoptose, la perméabilité capillaire et la production de cytokines inflammatoires(173), état prédisposant aux complications vasculaires. L'augmentation de PKC induit aussi une augmentation de la production des espèces réactives de l'oxygène, ce qui entretient ce cercle vicieux(174).

8.2.1 Coronaropathies

L'infarctus du myocarde est une complication malheureusement fréquente du diabète. En effet, chez des patients n'ayant jamais fait d'infarctus du myocarde, le risque à 7ans de survenue d'une telle complication est d'environ 20% chez les personnes diabétiques versus 3.5% chez les personnes non diabétiques. Il en est de même pour le risque de récurrence après un premier épisode d'infarctus du myocarde. Le risque de récurrence à 7ans est de 45% chez les sujets vivant avec un diabète et 18.8% chez les sujets non diabétiques(175).

Le risque d'évènement cardiovasculaire semble en parti corrélé à l'équilibre du diabète. En effet, dans l'étude UKPDS, le risque d'évènement ischémique cardiaque à 10ans était plus élevé sur la période 1999-2000 (21.1%) que sur la période 2007-2008 (16.4%) alors que l'HbA1c était passée respectivement de 7.9% à 7.2% ($p=0.001$).

Les grandes études réalisées chez les sujets avec un diabète de type 2 (ACCORD(176), ADVANCE(177), VADT(142)) n'ont cependant pas montré de bénéfice à un meilleur équilibre du diabète sur la mortalité cardiovasculaire. Il existait néanmoins un risque accru d'hypoglycémie sévère, avec toutes les complications que cela peut engendrer, ainsi que de prise de poids dans le groupe de traitement intensif versus conventionnel.

Une intervention multimodale sur tous les facteurs de risque semble dès lors plus efficace pour réduire la mortalité ainsi que les évènements cardiovasculaires que l'équilibre du diabète seul. En effet, l'étude STENO-2 a retrouvé une diminution du risque d'évènement cardiovasculaire chez les sujets avec un diabète du groupe « traitement intensif » par rapport à ceux du groupe « traitement conventionnel » (Figure 3), où les objectifs, que ce soit de tension artérielle, de cholestérol, de triglycérides ou encore d'HbA1c étaient moins stricts que ceux du groupe « intensif » (HR=0.47, IC95% [0.24-0.73], p=0.008)(178).

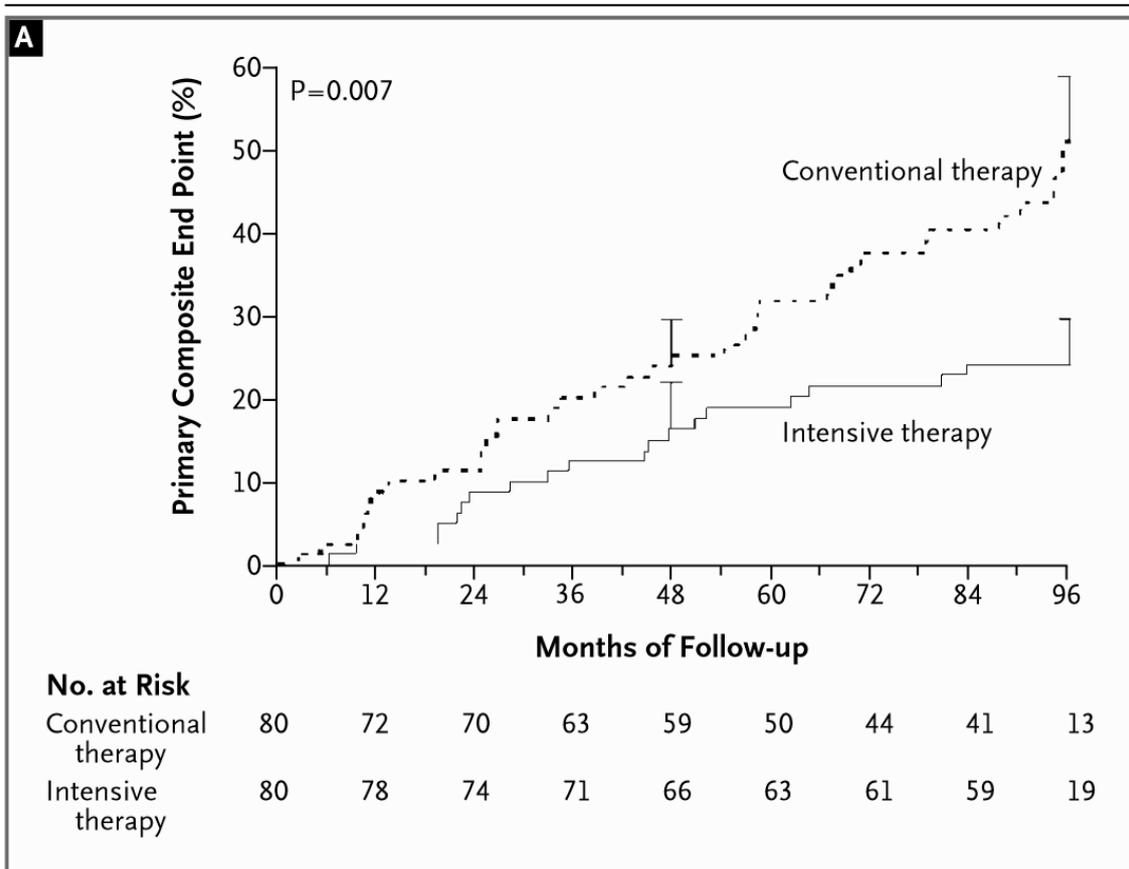


Figure 3 : Risque d'évènements du critère composite cardiovasculaire (décès de cause cardiovasculaire, IDM non fatal, pontage aorto-coronarien, stents coronariens, AVC non fatal, amputations, chirurgie d'AOMI) dans le groupe de patients avec un diabète de type 2 traité de façon conventionnelle concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, ou de façon intensive(178).

Concernant la mortalité cardiovasculaire, le taux de mortalité de cause cardiovasculaire était significativement réduit dans le groupe « traitement intensif » versus « traitement

conventionnel », et ce après seulement 4ans de prise en charge. Cette réduction perdurait au cours du temps(179).

Néanmoins, l'étude STENO-2 ne proposait pas de prise en charge du tabagisme, qui est pourtant un des facteurs majeurs de survenue des évènements ischémiques cardiaques(180,181). Les résultats auraient probablement été encore plus significatifs sur la morbi-mortalité cardiovasculaire avec une telle prise en charge.

L'utilisation des traitements les plus récents, comme les analogues du GLP1 peut aussi influencer la survenue de ces complications cardiovasculaires. En effet, les études LEADER(93) et SUSTAIN-6(94) retrouvaient une réduction du risque d'évènement cardiovasculaire majeur chez les sujets avec un diabète utilisant ce traitement en plus d'un traitement conventionnel, versus placebo. La réduction du risque était significative dans SUSTAIN-6 même avec une HbA1c qui n'était pas à l'objectif à la fin de l'étude (>7.5%)(94), suggérant un autre mécanisme que la réduction de l'HbA1c pour expliquer cette diminution de risque.

Concernant les inhibiteurs du SGLT2, l'utilisation d'empagliflozine versus placebo était associée à une réduction de la mortalité cardiovasculaire (HR=0.62, IC95% [0.49-0.77], $p<0.001$)(109).

Le diabète de type 1 ne fait pas exception, et l'étude DCCT(182) a permis de montrer qu'il existe aussi un risque cardiovasculaire augmenté chez les sujets avec un diabète de type 1. L'équilibre du diabète permet de réduire ce risque, mais qui reste néanmoins présent même lorsque l'HbA1c est plus basse, et considérée à l'objectif (Figure 4).

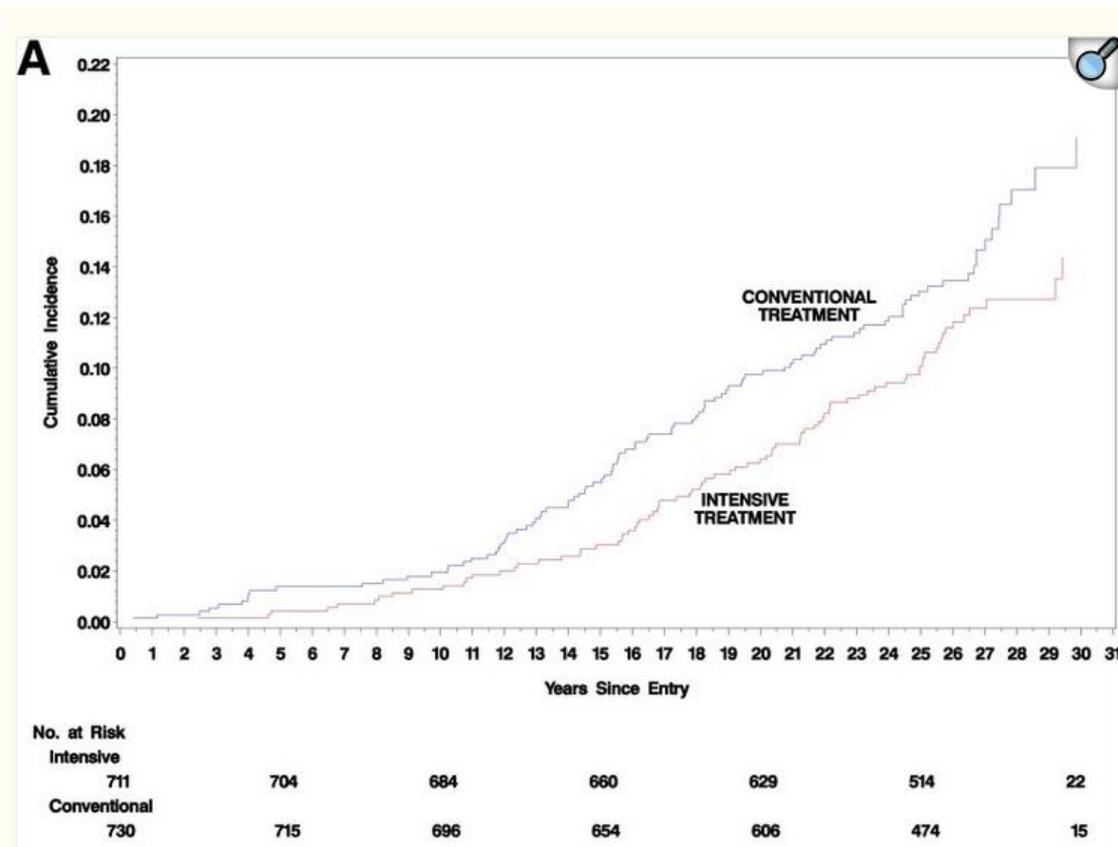


Figure 4 : Risque d'évènements cardiovasculaires au cours du temps chez les sujets avec un DT1 en fonction de leur bras de traitement (conventionnel : objectif d'HbA1c à 9%, intensif : objectif d'HbA1c à 7%)(182).

D'autres études ont retrouvé des résultats similaires(183–185), avec une mortalité de cause cardiovasculaire augmentée chez les sujets avec un DT1 en comparaison à la population générale. Même si ces décès de cause cardiovasculaire ont tendance à diminuer avec le temps de suivi(183) (Figure 5), probablement grâce à une meilleure prise en charge du sujet avec un diabète de type 1 facilitée par les traitements disponibles actuellement, le risque résiduel reste bien au-dessus de celui de la population de sujets non diabétiques.

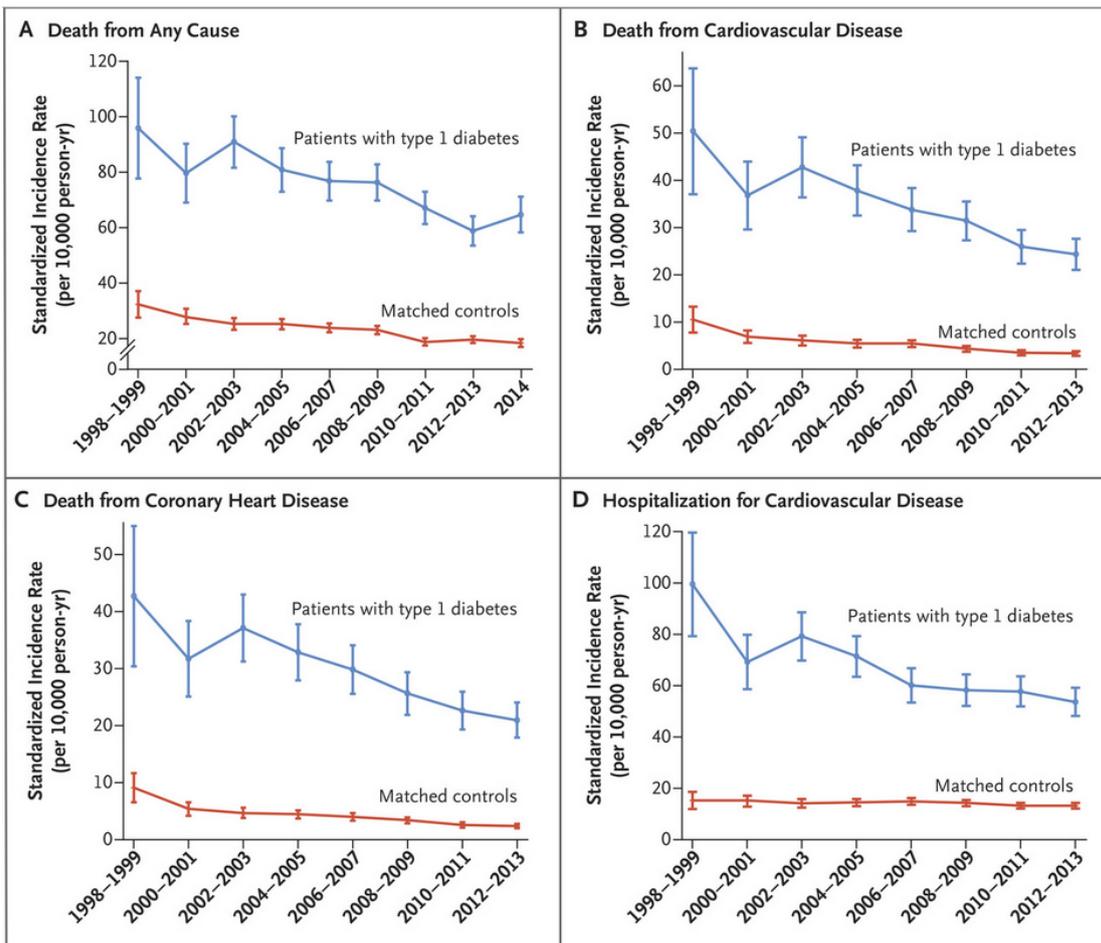


Figure 5 : Taux d'incidence standardisé d'évènements cardiovasculaires chez les sujets diabétiques de type 1 comparés à une population contrôle, entre 1998 et 2014(183)

8.2.2 Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Le risque d'AVC est aussi bien présent dans la population de sujets vivant avec un diabète. L'étude INTERSTROKE avait en effet retrouvé un risque d'AVC augmenté de 35% chez les sujets vivant avec un diabète comparés aux sujets non diabétiques(186).

Cette augmentation du risque concerne aussi bien les AVC ischémiques qu'hémorragiques, avec dans les études un risque d'AVC ischémique 2.3 fois plus important chez les sujets avec un diabète, et un risque d'AVC hémorragique 1.6 fois plus important(187).

La présence d'un diabète influence aussi la récupération après un tel évènement. Les sujets vivant avec un diabète ont un risque plus élevé de décès post-AVC, mais aussi d'une moins bonne récupération fonctionnelle après un AVC(188,189).

Comme pour l'infarctus du myocarde, le risque de récurrence de l'AVC est aussi plus important chez les sujets vivant avec un diabète, avec un risque 2.1 fois plus important de récurrence après un premier épisode chez les sujets vivant avec un diabète que comparés aux sujets non diabétiques(190).

Ce risque est aussi majoré par la présence d'un tabagisme actif chez les sujets vivant avec un diabète (191,192).

L'apparition des nouveaux traitements du diabète récemment, ainsi qu'une prise en charge avec un objectif d'HbA1c probablement plus strict ces dernières années, a aussi permis de faire diminuer la prévalence des AVC chez les sujets vivant avec un diabète.

8.2.3 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

L'AOMI est une complication majeure du diabète, puisqu'elle peut aussi favoriser la survenue de plaies de pied(193), ou encore leur chronicisation.

Dans une étude allemande, le risque d'AOMI, déterminée par la mesure de l'index cheville-bras, après 65ans était 2 fois plus élevé chez les sujets vivant avec un diabète. On retrouvait aussi dans cette étude un risque de claudication intermittente 2.5 fois plus élevée dans cette population(194).

En cas de nécessité de recours à une revascularisation pour traiter l'AOMI, les suites opératoires sont aussi moins favorables chez les sujets vivant avec un diabète (195). Le risque d'amputation est important, mais aussi le risque d'évènement cardiovasculaire au décours de la chirurgie.

Un meilleur équilibre du diabète ne semble néanmoins pas significativement corrélé à une diminution de la prévalence de l'AOMI, en accord avec ce qui est observé avec la neuropathie diabétique(196). D'autres facteurs de risque semblent donc associés à la

survenue de cette complication, dont le poids semble plus important que l'équilibre du diabète.

9. Plaies de pied

La plaie de pied diabétique est habituellement la conséquence d'autres complications du diabète : la neuropathie et l'artériopathie.

En effet, la neuropathie sensorimotrice peut s'accompagner d'un déficit sensitif des membres inférieurs, rendant les traumatismes indolores, et aussi d'une déformation des pieds et des orteils avec des risques de frottement dans les chaussures et de création de points d'appui trop importants résultant en la formation d'une hyperkératose. Tout ceci favorise la survenue des plaies de pied.

La neuropathie autonome peut aussi s'accompagner d'anomalies de la sudation, avec des pieds qui seront plus secs et donc plus à risque de fissuration, ce qui peut favoriser là encore la survenue d'une plaie de pied.

Une fois la plaie formée, la présence d'une AOMI peut chroniciser cette plaie, dans la mesure où, du fait des lésions artérielles, moins d'éléments cicatrisants, tels que les plaquettes, les leucocytes ou encore l'oxygène, peuvent arriver sur le lieu de la plaie, ce qui ralentit la cicatrisation de celle-ci. Il existe donc un risque accru de chronicisation mais aussi d'infection, la barrière de la peau n'étant plus présente pour empêcher les bactéries de pénétrer l'organisme, et le diabète étant un facteur de risque de survenue d'infections de façon globale. L'AOMI est par ailleurs retrouvée chez environ 50% des sujets vivant avec un diabète avec une plaie de pied(197).

Lorsque l'infection est présente, il existe un risque majeur d'amputation des membres inférieurs, ce qui augmente le risque de mortalité des patients à moyen terme. 85% des amputations chez les sujets vivant avec un diabète surviennent à cause d'une plaie de pied diabétique qui ne cicatrise pas(198). Cette situation est malheureusement fréquente chez les sujets vivant avec un diabète: actuellement dans le monde, une amputation de membre inférieur est réalisée toutes les 20 secondes chez des sujets vivant avec un diabète.

Une amputation des membres inférieurs s'accompagne chez ces patients d'une augmentation du risque de mortalité à 5ans de 29% à 69% après une amputation mineure, et de 52% à 80% après une amputation majeure selon les études(199,200).

La présence d'une plaie de pied est aussi associée à un risque majeur de récurrence de la plaie, avec un risque de développer une seconde plaie de pied évalué à 40% à 1an et 65% à 5 ans dans les études(201).

Le risque de survenue d'une plaie de pied peut être diminué par un équilibre plus strict du diabète. Dans l'étude DCCT/EDIC, les patients du groupe « traitement intensif » avaient un risque de survenue de plaie de pied inférieur à celui des patients du groupe « traitement conventionnel » (HR=0.77, IC95% [0.60-0.97])(202).

Même si la fréquence des complications du diabète a plutôt diminué ces dernières années, en lien avec un meilleur équilibre du diabète et des traitements de nouvelle génération, la prévalence des plaies de pied, en particulier chez les sujets avec un diabète de type 1, est plutôt restée constante ces derniers temps(203,204). L'étude DCCT/EDIC(140) retrouvait ainsi que le fait de mieux équilibrer le diabète au début de la prise en charge était un facteur important dans la diminution de la prévalence des plaies de pied, ce qui peut expliquer la prévalence stable de cette complication du diabète dans cette population malgré des thérapeutiques permettant un meilleur équilibre au long cours.

10. Liens entre les différentes complications chroniques du diabète

Toutes les complications que nous venons de décrire voient leur prévalence augmenter avec le déséquilibre du diabète, même si l'effet du rééquilibrage du diabète sur leur progression est, pour certaines, plus contrasté. Elles partagent aussi d'autres facteurs de risque communs, et notamment les facteurs de risque cardiovasculaires.

Cependant, nous savons que la présence de certaines complications est aussi un facteur de risque de survenue d'autres complications.

En effet, la présence d'une néphropathie semble associée à la survenue de complications macrovasculaires du diabète, comme l'infarctus du myocarde ou l'AVC en particulier(205).

Dans le diabète de type 1, l'insuffisance rénale précèdera habituellement les complications cardiovasculaires(206,207), probablement puisque cette population de sujets vivant avec un diabète cumule moins de facteurs de risque cardiovasculaires que les sujets avec un diabète de type 2.

Dans le diabète de type 2, une fonction rénale altérée est un facteur de risque d'évènement cardiovasculaire prématuré, tout comme la présence d'une HTA ou d'une dyslipidémie(208).

La néphropathie diabétique étant souvent secondaire à une exposition au diabète prolongée dans le temps, il est usuel de penser que la rétinopathie précède la néphropathie.

La présence d'une complication macrovasculaire du diabète est aussi associée à un plus grand risque de survenue de complications micro ou macrovasculaires du diabète dans le futur(209). Les patients présentant une complication macrovasculaire doivent donc être pris en charge de façon plus intensive concernant les facteurs de risque cardiovasculaires, avec notamment le cholestérol, dont l'objectif de LDL cholestérol sera plus bas chez ces patients.

Dans l'étude DCCT/EDIC, la présence d'une rétinopathie et d'une néphropathie étaient des facteurs associés à un plus grand risque d'amputation chez les sujets avec un diabète de type 1, après ajustement sur l'évolution de l'HbA1c(140).

11. Complications aiguës du diabète

11.1 Acido-cétose

Cette complication est plutôt retrouvée dans le diabète de type 1 mais peut aussi se voir chez le sujet avec un diabète de type 2 devenu insulino-pénique. Elle est caractérisée par

une hyperglycémie avec glycosurie, associée à la présence de corps cétoniques retrouvés dans le sang ou les urines, un trou anionique augmenté et un pH bas.

La prévalence de cette complication dépend des pays et des études. Une étude allemande avait retrouvé un taux d'admission pour acido-cétose de 4.81/100 personne-année(210). Elle est plus fréquente chez les femmes, plus fréquente chez les personnes avec une HbA1c plus élevée, dans certaines minorités ethniques ou encore chez les adolescents ou jeunes adultes(211,212).

L'acido-cétose est la conséquence d'une carence en insuline associée à une augmentation de la concentration des hormones hyperglycémiantes, comme le glucagon, le cortisol, les catécholamines ou l'hormone de croissance(213). Cela favorise à la fois la glycogénolyse et la néoglucogénèse hépatique(214), aboutissant à une élévation de la glycémie. Il existe aussi une diminution de l'utilisation périphérique du glucose, en particulier au niveau musculaire(215), ce qui aggrave encore l'hyperglycémie et surtout qui oblige les cellules à trouver une autre source d'énergie que le glucose pour fonctionner.

La carence en insuline active aussi la lipase hormono-sensible qui augmente la production d'acides gras libres à partir des triglycérides(216). Ces acides gras libres sont ensuite oxydés par le foie pour donner des corps cétoniques, à l'origine de l'acido-cétose.

L'acido-cétose est aussi responsable d'un état pro-inflammatoire, avec production de diverses protéines de l'inflammation comme TNF- α , IL-6 ou IL-1 β , et d'une augmentation du stress oxydant(217,218). Cette inflammation va en retour inhiber la production d'insuline et diminuer l'insulinosensibilité, aggravant encore le mécanisme responsable de l'hyperglycémie(218). L'augmentation de la production d'acides gras libres est aussi responsable d'une dysfonction endothéliale, par l'intermédiaire d'une diminution de production du NO(166).

Cette complication reste la première cause de mortalité chez les sujets vivant avec un diabète de moins de 24ans, avec environ 50% des décès expliqués par cette cause(219). La récurrence des épisodes d'acido-cétose grève aussi le pronostic à long terme,

notamment pour les patients jeunes, socialement défavorisés, avec une HbA1c élevée(220).

Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'une acido-cétose. Elle est encore inaugurale à la découverte du diabète dans de nombreux cas (15 à 30% des adultes et 30 à 80% des enfants)(7,221–225). Les infections sont aussi des facteurs favorisant l'acido-cétose(226).

Le traitement consistera en l'administration d'insuline IVSE associée à une hydratation initialement par sérum salé isotonique puis par une hydratation contenant du glucose lorsque la glycémie aura diminué, afin d'arrêter la production de corps cétoniques. Le traitement de la cause, si possible, est aussi nécessaire.

11.2 Coma hyperosmolaire

Il concerne plutôt les sujets avec un diabète de type 2, souvent âgés(227). Il est caractérisé par une hyperglycémie très importante (au-delà de 6g/L) associée à une déshydratation avec osmolarité plasmatique élevée, qui peuvent s'accompagner de troubles de la vigilance(228).

La prévalence du coma hyperosmolaire est de l'ordre de 17.5 cas pour 100 000 personne-année(229). Il semble être plus fréquent chez les femmes et surtout chez les patients institutionnalisés et/ou souffrant de démence(230).

Cette complication est aussi beaucoup plus souvent mortelle que l'acido-cétose, avec un taux de mortalité évalué à 12 à 46% selon les études(230), et augmente avec l'âge du patient et avec le niveau d'osmolarité sanguine(230).

Le coma hyperosmolaire résulte d'un déséquilibre du diabète, favorisé par une circonstance extérieure, et qui n'a pas été contrôlé par une adaptation thérapeutique. Ainsi, les sujets avec un diabète de type 2 auront des glycémies augmentées, hyperglycémie qui sera aussi favorisée par la carence relative en insuline et l'effet des hormones de contre-régulation, responsables d'une augmentation de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse(218), comme dans l'acido-cétose. Du fait de

l'insulino-résistance de ces patients, l'utilisation périphérique de glucose est aussi limitée. L'hyperglycémie entraîne donc une diurèse osmotique, souvent non compensée à cause du terrain sous-jacent, ce qui amène à un état de déshydratation très important et qui augmente encore plus la glycémie.

Cependant, contrairement à l'acido-cétose, la carence en insuline n'est pas responsable de la production de corps cétoniques, puisqu'il existe toujours un fond d'insuline sécrétée, comme en témoigne le peptide-C dosable de ces patients, qui empêche la lipolyse. En revanche, la quantité d'insuline sécrétée n'est pas suffisante pour empêcher la glycogénolyse et la néoglucogénèse hépatiques(231).

Le pronostic est habituellement plus sombre chez les patients sévèrement déshydratés, avec des comorbidités ou âgés. Un ou plusieurs épisodes de coma hyperosmolaire augmentent aussi le risque de mortalité à plus long terme, avec un HR de mortalité à 2.8 chez les patients ayant eu au moins 1 épisode de coma hyperosmolaire comparé à des patients n'en ayant jamais eu, et un HR de mortalité à 4.5 chez ceux ayant eu plusieurs épisodes de coma hyperosmolaire(232).

Les causes infectieuses, et notamment les infections urinaires ou pulmonaires sont les principales causes du coma hyperosmolaire(233).

Le traitement consiste en une perfusion d'insuline IVSE associée à une hydratation IV par sérum salé isotonique. Le traitement de la cause est aussi nécessaire dès lors qu'il est possible.

11.3 Hypoglycémie

Une hypoglycémie est une diminution du taux de glycémie, $<0.70\text{g/L}$ chez un sujet diabétique quel que soit le type. Elle est souvent associée à des signes cliniques : des signes adrénérergiques en relation avec la mise en alerte du système sympathique pour essayer de corriger l'hypoglycémie, et des signes neuroglucopéniques, signes de la souffrance cérébrale inhérente à l'hypoglycémie. Ces signes peuvent parfois manquer, notamment lorsque les patients font des hypoglycémies à répétition(234), ou alors lorsqu'une neuropathie autonome est présente(235).

Il est possible de distinguer les hypoglycémies au cours desquelles le patient peut se resucrer seul, et les hypoglycémies au cours desquelles le resucrage autonome du patient est impossible, nécessitant l'intervention d'une tierce personne pour cela. On parle alors d'hypoglycémie sévère.

Chez quelqu'un de non diabétique, au moment où la glycémie diminue, la sécrétion d'insuline endogène baisse et les hormones de contre-régulation augmentent leur sécrétion, notamment le glucagon, ce qui stimule la néoglucogénèse et la glycogénolyse. La glycémie réaugmente donc de cette façon(236). Chez les sujets vivant avec un diabète, et notamment avec un diabète de type 1, il n'y a plus la diminution de la sécrétion d'insuline comme première étape pour enclencher la sécrétion des hormones hyperglycémiantes. Il existe aussi un déficit de sécrétion de glucagon qui ne permet pas de faire remonter la glycémie dans cette situation(237).

Les hypoglycémies chez le sujet diabétique sont toujours la conséquence du traitement du diabète, éventuellement favorisées par une activité physique surajoutée. Elles sont plus fréquentes chez le sujet avec un diabète de type 1, qui a toujours par définition un traitement pouvant s'accompagner d'hypoglycémies, que chez le sujet avec un diabète de type 2, dont le traitement n'est pas toujours pourvoyeur d'hypoglycémies. Par ailleurs, le sujet avec un diabète de type 2 présente une insulino-résistance, qui préserve en partie du risque d'hypoglycémie.

Les sujets avec un diabète de type 2 peuvent néanmoins aussi expérimenter les hypoglycémies, notamment lorsque le traitement de leur diabète est plus important(238). Un traitement par insuline, plus qu'un traitement par antidiabétiques oraux, est associé à un risque plus important d'hypoglycémie chez les sujets avec un diabète de type 2(239), avec dans une étude chez les vétérans américains (VADT) une prévalence des hypoglycémies rapportées sous régime seul de 12%, 16% chez les patients sous antidiabétiques oraux seuls et 30% chez les patients sous insuline. Des hypoglycémies sévères n'ont été constatées que chez des patients sous insuline dans cette étude(238).

Elles peuvent avoir des conséquences particulièrement délétères pour le patient, que ce soit en terme de risque d'accidents selon le contexte dans lequel l'hypoglycémie arrive,

ou en terme de qualité de vie(240,241) notamment quand les épisodes d'hypoglycémie sont répétés, jusqu'à malheureusement le décès du patient dans certains cas.

Les hypoglycémies sont associées à un taux de mortalité plus élevée. Dans l'étude ACCORD, les patients du bras « traitement intensif », qui subissaient plus d'hypoglycémies, avaient une mortalité plus élevée, avec une augmentation de 22% des décès toute cause et de 35% des décès de cause cardiovasculaire dans les 3 premières années, ce qui a amené à un arrêt prématuré de l'étude(242). Dans cette étude, quel que soit le bras de traitement, les patients subissant des hypoglycémies sévères avaient un taux de mortalité plus élevé. Les hypoglycémies répétées sont aussi associées à un risque augmenté d'AVC(243).

Cependant, dans l'étude VADT, malgré la proportion plus importante d'hypoglycémies sévères dans le groupe « traitement intensif », il n'y avait pas plus d'évènements cardiovasculaires recensés(238). Les mêmes résultats ont été retrouvés dans l'étude ADVANCE, avec une absence d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les patients faisant des hypoglycémies(177).

Les hypoglycémies semblent être cependant responsables de conséquences sur le plan cardiaque. En effet, une étude chez les sujets avec un diabète de type 1 avait retrouvé un allongement de l'espace QT sur l'ECG en cas d'hypoglycémie sévère(244). D'autres épisodes hypoglycémiques étaient associés à des anomalies du rythme cardiaque.

Elles ont aussi des conséquences sur le plan neurologique. En effet, la présence d'hypoglycémies chez les sujets avec un diabète de type 2 est associée à un plus grand risque de démence (augmentation de 2.4% par an chez les personnes faisant des hypoglycémies versus ceux n'en faisant pas). Les hypoglycémies à répétition sont aussi associées à un risque plus important de démence(245).

Dans l'étude Fremantle en revanche, l'hypoglycémie n'était pas un facteur associé à la survenue d'une démence. En revanche, les patients avec des troubles cognitifs avaient plus de risque de faire des hypoglycémies(246).

Les hypoglycémies sévères semblent aussi plus fréquentes lorsque l'HbA1c de départ des patients est plus haute, suggérant la nécessité d'un traitement plus important, avec

vraisemblablement des doses de traitements potentiellement hypoglycémiantes plus conséquentes, pouvant expliquer la prévalence plus importante de ces hypoglycémies sévères(247,248).

Elles semblent également associées à la présence de sulfamides hypoglycémiantes, un repas différé ou non pris, l'exercice physique ou encore la consommation de drogue ou d'alcool(249). Les facteurs de risque d'hypoglycémies sévères identifiés dans la littérature sont surtout l'âge avancé, la diminution des sensations d'hypoglycémie et la durée de diabète plus importante(250).

12. Surveillance

En France, la HAS a édité des recommandations de surveillance des sujets vivant avec un diabète.

Pour les sujets vivant avec un diabète quel que soit le type(251,252), une fois le diabète diagnostiqué et traité, plusieurs éléments doivent faire parti du suivi de ces patients. Une visite est recommandée au minimum tous les 3 mois, et la surveillance peut être plus rapprochée si nécessaire.

L'interrogatoire devra à chaque fois rechercher une consommation d'alcool ou de tabac. Une fois par an, des questions sur l'activité physique et l'alimentation sont recommandées. La présence de symptômes particuliers, la vérification d'une bonne observance et tolérance des traitements ainsi que le suivi des glycémies devront être faits tous les 3 mois. La mesure de la pression artérielle, la mesure du poids et le calcul de l'IMC devront aussi être faits à chaque visite. Un suivi de vulnérabilité sociale ainsi que des besoins en éducation thérapeutique doit être fait une fois par an. L'auscultation des vaisseaux, la recherche des pouls distaux, l'examen neurologique et des pieds est recommandé une fois par an.

Au niveau biologique, l'HbA1c devra être dosée 2 à 4 fois par an selon l'équilibre du diabète. Le bilan lipidique, la mesure de la créatininémie avec l'estimation du DFG ainsi que la recherche de microalbuminurie sont recommandées une fois par an.

Un ECG de repos est aussi recommandé une fois par an.

Une consultation annuelle chez l'ophtalmologue pour le dépistage de la rétinopathie diabétique est recommandé pour les patients sous insuline ou ceux ayant un diabète non équilibré. Dans les autres cas, la surveillance peut être espacée à tous les 2 ans. Un rendez-vous annuel chez le dentiste est aussi conseillé.

Les patients pourront être suivis par le médecin généraliste, ou par l'endocrinologue si besoin.

II. Les lipoprotéines et leur métabolisme

Le cholestérol est un élément central de la constitution cellulaire. Il rentre dans la composition notamment des membranes cellulaires, et joue un rôle dans la perméabilité membranaire(253). On retrouve également du cholestérol dans la membrane du reticulum endoplasmique, nécessaire pour la régulation de celui-ci(254). Le cholestérol est aussi un précurseur des acides biliaires et de certaines hormones. Il a donc à la fois un rôle pléiotrope et essentiel pour le fonctionnement cellulaire.

Le cholestérol retrouvé dans le sang provient essentiellement d'une production hépatique, et dans une moindre mesure d'un apport alimentaire. Le foie est l'organe central pour le métabolisme du cholestérol, puisqu'il permet la production de lipoprotéines ainsi que leur dégradation, lipoprotéines pouvant à leur tour transporter des esters de cholestérol ou des triglycérides du foie vers la périphérie et inversement.

1. Chylomicrons (voie exogène)

Dans la lumière intestinale, le cholestérol alimentaire est hydrolysé par la lipase et forme du cholestérol libre, des acides gras et des phospholipides. Ces composés sont transportés sous forme de micelles vers la membrane de l'entérocyte pour y être absorbés. Le cholestérol pénètre dans l'entérocyte via le transporteur NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1). Au sein de l'entérocyte, il est estérifié par la ACAT (Acyl-CoA cholesterol acyl transferase)(255). Le cholestérol non estérifié est lui capté par ABC (ATP-binding cassette) G5/G8 pour rejoindre la lumière intestinale. Les acides gras quant à eux passent dans l'entérocyte de façon passive et via FATP (Fatty Acid Transfer Protein) et FABPpm (plasma membrane Fatty Acid Binding Protein). Les phospholipides sont absorbés de façon passive mais aussi via FABPpm(256). Dans le réticulum endoplasmique de l'entérocyte, les différents composés absorbés vont se lier à l'apoB48 sous l'effet de la MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein)(256). De cet assemblage naissent les pré-chylomicrons, qui se dirigent vers l'appareil de Golgi où ils reçoivent les apoA (apoA1 et apoA4) prenant la forme mature des chylomicrons, particules surtout riches en triglycérides alimentaires et contenant donc de l'apoB48, marqueur de leur origine intestinale(257). Les chylomicrons sont ensuite déversés dans

le système lymphatique. Ils rejoignent ensuite la circulation générale par la veine sous-clavière gauche. Ils subissent déjà rapidement une première hydrolyse des triglycérides par la LPL, favorisée par la présence d'apoC2 échangée avec les HDL au niveau plasmatique(258), permettant la formation de chylomicrons remnants(259). Les acides gras libres secondaires à cette hydrolyse sont récupérés par les tissus périphériques pour du stockage ou de la production d'énergie. Les chylomicrons remnants sont captés en majorité par le foie par la LRP (LDL-receptor Related Protein) et le LDL-r(256), et le cholestérol qu'ils contiennent est utilisé pour la production des lipoprotéines ensuite(258).

Depuis leur production jusqu'à leur captation hépatique, les chylomicrons subissent des modifications de composition, sous l'effet d'enzymes permettant l'hydrolyse de leurs triglycérides mais aussi par des échanges d'apolipoprotéines avec d'autres lipoprotéines (HDL en particulier)(258).

La formation des chylomicrons est résumée dans la figure 6.

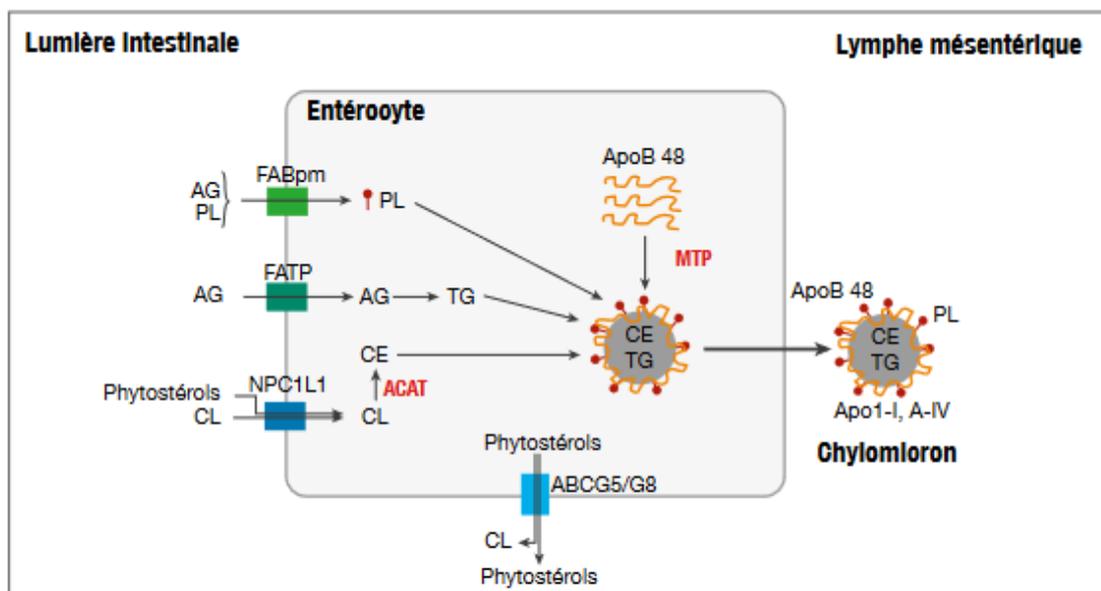


Figure 2. Absorption intestinale des lipides et synthèse des chylomicrons. Chol : cholestérol. TG : triglycérides. NPC1L1 : *Nieman Pick disease C1 like 1*. FATP : *Fatty Acid Transfer protein*. FABPpm : *plasma membrane Fatty Acid Binding Protein*. ACAT : *Acyl-CoA Cholesterol Acyl Transferase*. MTP : *Microsomal Triglyceride Transfer protein*.

Figure 6 : Formation des chylomicrons dans l'entérocyte(256)

2. VLDL/IDL/LDL (voie endogène)

Dans le foie, les triglycérides, phospholipides et apolipoprotéines sont utilisés pour la production de VLDL (very low density lipoproteins), qui repassent ensuite dans la circulation. Les VLDL sont synthétisés dans le réticulum endoplasmique de l'hépatocyte sous forme de pré-VLDL sous l'action de la MTP, puis en VLDL2(260). Les VLDL2 quittent ensuite l'hépatocyte par l'appareil de Golgi où elles peuvent être transformées en VLDL1 par l'ARF1 (ADP Ribosylation Factor 1), la phospholipase D1 et ERK2 (extracellular signal-regulated kinase2). En situation physiologique, la majorité de la production des VLDL se fait sous la forme de VLDL2. Dans certaines pathologies, comme le diabète, la synthèse de VLDL1 est accrue, les particules VLDL1 étant considérées athérogènes(261).

Les triglycérides contenus dans ces VLDL sont ensuite hydrolysés par la LPL, avec encore libération d'acides gras libres captés par le muscle ou le tissu adipeux pour produire de l'énergie ou être stockés. Ainsi sont formés les IDL (intermediate density lipoprotein), qui deviennent LDL (low density lipoprotein) sous l'action de la HL (hepatic lipase). Une petite partie des IDL est recaptée directement par le foie par l'intermédiaire du LDL-r et dans une moindre mesure de LRP. La CETP (cholesterol ester transfer protein) va aller encore modifier la composition des ces lipoprotéines en échangeant des esters de cholestérol et des triglycérides entre les VLDL/IDL/LDL d'une part, et les HDL (high density lipoprotein) d'autre part. Les particules LDL, plus riches en cholestérol et moins riches en triglycérides, vont ensuite rentrer dans les tissus périphériques via le LDL-récepteur. Ce complexe LDL-LDL-r est endocyté via des vésicules à clathrine, et les esters de cholestérol vont être amenés au réticulum endoplasmique. Les LDL-r sont ensuite recyclés à la surface de la cellule ou sont dégradés par l'intermédiaire de PCSK9 (proprotein convertase subtilisin kexin 9) notamment(262).

Dans les cellules endothéliales, le LDL peut ensuite subir des réactions d'oxydation, acétylation ou agrégation. Ce LDL modifié sert ensuite de substrats pour les macrophages par le scavenger récepteur notamment, pour la formation de cellules spumeuses.

3. HDL

Les HDL sont les lipoprotéines actrices de la voie de transport reverse du cholestérol, de la périphérie vers le foie. Au-delà de ce transport reverse, les HDL ont également beaucoup d'autres actions au sein de l'organisme : des activités anti-inflammatoires, anti-oxydantes, anti-apoptotiques et vasodilatatrices. Pour toutes ces raisons, elles sont considérées comme des lipoprotéines protectrices vis-à-vis de l'athérosclérose(256).

Les HDL sont produites par le foie et l'intestin sous la forme de précurseurs : les HDL naissantes. Dans le sang, elles reçoivent des apolipoprotéines et des phospholipides issus de l'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL, et vont aussi se charger en cholestérol libre présent dans les cellules périphériques(263,264). Ce transfert de cholestérol libre peut se faire via l'action de ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) majoritairement, et ABCG1 de façon plus accessoire(265). Le cholestérol libre est estérifié dans les HDL par la LCAT. Les HDL vont donc progressivement se charger en esters de cholestérol et devenir plus grands, passant des HDL3 aux HDL2. Ce cholestérol estérifié au cœur des HDL peut aussi être échangé avec les VLDL/LDL par l'intermédiaire de la CETP, qui va à son tour charger les HDL en triglycérides en provenance des chylomicrons et VLDL. Les HDL2 vont ensuite être hydrolysés par la lipase hépatique et donner les HDL remnants, captés par le foie par l'intermédiaire de SRB1 (Scavenger Receptor Class B Type 1)(256).

Les principales étapes du métabolisme des lipoprotéines sont résumées dans la Figure 7.

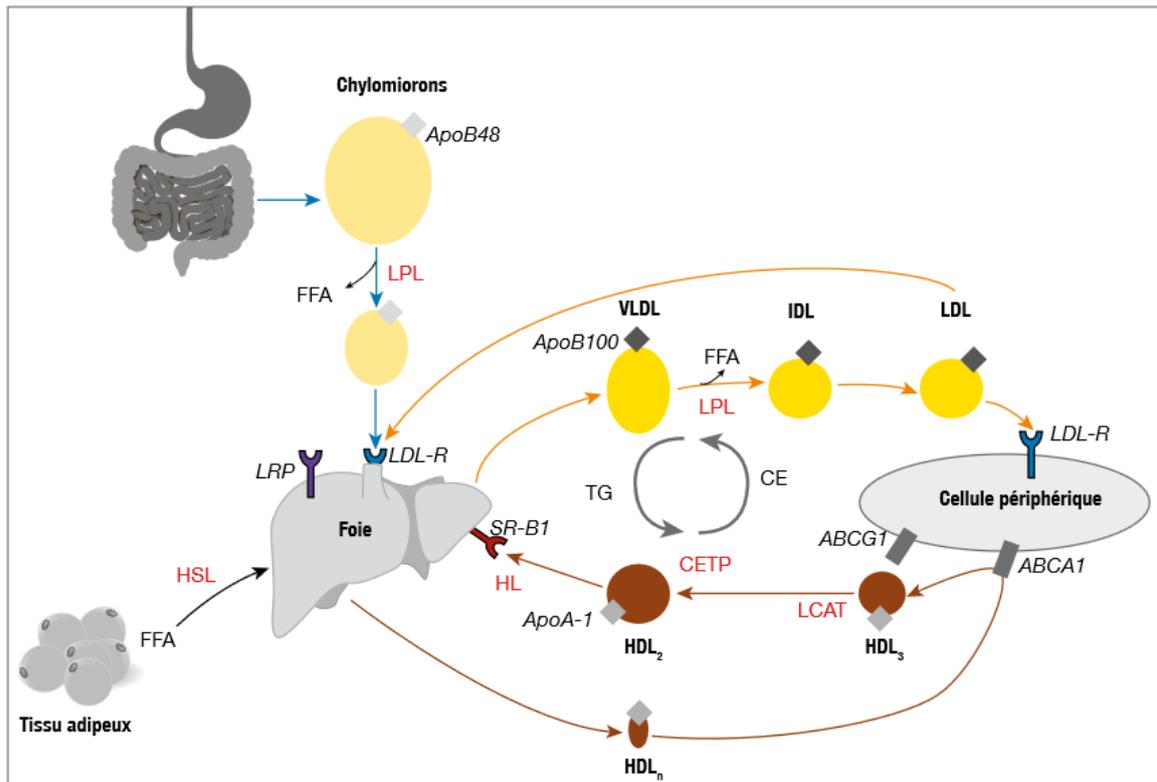


Figure 7 : Principales étapes du métabolisme des lipoprotéines(256).

4. Dyslipidémie du patient diabétique

Les maladies cardiovasculaires restent la principale cause de mortalité chez les sujets diabétiques, qu'ils soient diabétiques de type 1 ou 2(266). La dyslipidémie est bien sûr un facteur prépondérant dans la survenue de ces complications.

Il existe des anomalies lipidiques dans le diabète, mais qui sont différentes entre les sujets avec un diabète de type 1 ou de type 2.

4.1 Diabète de type 2

Dans le diabète de type 2, on retrouve le plus souvent une augmentation des triglycérides ainsi qu'un HDL cholestérol bas, 2 marqueurs qui sont aussi ceux du syndrome métabolique. Le LDL cholestérol est aussi souvent élevé, par augmentation de l'activité de la lipase hépatique(267,268).

Les complications cardiovasculaires du diabète sont attribuées en parti à un taux de LDL cholestérol élevé. Ainsi, les objectifs de LDL cholestérol sont plus bas chez les sujets vivant avec un diabète par rapport à des sujets non diabétiques, pour essayer de limiter la survenue de lésions d'athérosclérose(269).

Plus récemment, il a été retrouvé aussi un rôle de l'hypertriglycéridémie dans les maladies cardiovasculaires. En effet, l'hypertriglycéridémie peut être responsable d'une augmentation du contenu en triglycérides des lipoprotéines comme les LDL, mais aussi d'un changement de leur diamètre, ce qui augmente leur potentiel athérogène(270). Il existe également probablement des mécanismes inflammatoires sous-jacents qui favorisent l'apparition de ces pathologies cardiovasculaires, que ce soit dans le cadre d'une hypertriglycéridémie ou non(271,272). L'hypertriglycéridémie chez le sujet avec un diabète de type 2 est liée à la fois à une augmentation de la production des triglycérides mais aussi à une diminution de leur catabolisme, par diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase(273). Cette élévation des triglycérides semble se faire aux dépens d'une augmentation des VLDL1, plus grandes, mais avec aussi une augmentation des VLDL2, de diamètre plus petit et plus denses(274,275).

Concernant le LDL cholestérol, ce LDL est composé en majorité de LDL petites et denses chez les sujets avec un diabète de type 2(276,277). Ce taux de LDL petites et denses est corrélé dans les études à la résistance à l'insuline, mais lorsque les résultats sont ajustés sur le taux de triglycérides et de HDL cholestérol, il n'apparaît plus de corrélation entre la taille des particules LDL et l'insulinorésistance(278,279). Plus que l'insulinorésistance, cela semble donc plutôt être le taux de triglycérides qui est le premier facteur associé à l'apparition de LDL petites et denses(280). L'augmentation des VLDL1, et notamment de leur temps de résidence, favorise les échanges de triglycérides et d'esters de cholestérol entre les lipoprotéines riches en triglycérides et les LDL, via l'action de la CETP. Ainsi, les LDL deviennent plus riches en triglycérides et moins riches en esters de cholestérol, ce qui les rend plus sensibles à l'action de la lipase hépatique. La lipase hépatique ayant déjà une activité augmentée chez les sujets avec un diabète de type 2, il en résulte une augmentation des LDL petites et denses. Les LDL contenant de l'apoB100, l'augmentation des LDL petites et denses s'accompagne d'une augmentation du taux d'apoB100, constatée chez les sujets avec un diabète de type 2(274).

Or la présence de ces LDL petites et denses est associée à une augmentation du risque de coronaropathie(281,282), ces particules LDL étant un facteur impliqué dans la dysfonction endothéliale(283). La taille réduite de ces particules LDL permet aussi une entrée plus facile de celles-ci dans la paroi vasculaire(284), d'autant plus avec le temps de résidence augmenté de ces particules favorisé par une diminution de la fixation au LDL-r. Les LDL petites et denses ont une affinité plus grande pour les protéoglycanes de l'intima que les LDL plus grandes(285). Ces particules LDL s'oxydent aussi plus facilement dans la paroi artérielle(286,287), ce qui favorise la formation des cellules spumeuses et de la plaque d'athérome. Elles sont aussi plus sensibles aux réactions d'oxydation, qui sont aussi favorisées par le temps de résidence plus long des particules LDL dans le sang(286), l'oxydation de ces LDL étant responsable d'une plus grande captation de ces particules par les macrophages, et donc augmentant la production de cellules spumeuses(288). La glycation des LDL chez les sujets diabétiques rend aussi ces particules moins facilement captées par le LDL-r ApoB/E(289), ce qui augmente sa captation par les macrophages, et donc encore une fois la production de cellules spumeuses(290).

La relative insulinopénie du sujet avec un diabète de type 2 peut aussi être en cause dans ce temps de résidence augmenté des LDL. En effet, une étude réalisée dans l'équipe avait montré qu'en augmentant l'insulinémie des sujets avec un diabète de type 2, le catabolisme des LDL était normalisé(291). Cela pourrait être dû à un nombre réduit de LDL-r pouvant capter l'apolipoprotéine B et l'apolipoprotéine E, comme cela est constaté chez ces sujets(292). Les statines sont des traitements largement prescrits chez ces sujets, afin de réduire le taux de LDL cholestérol. Ces traitements favorisent la diminution du taux de LDL en diminuant sa production, induisant une augmentation des LDL-r, ce qui permet un catabolisme accru des LDL(293).

Enfin, concernant le HDL, le taux de HDL cholestérol est plus bas chez les sujets avec un diabète de type 2, ce qui résulte en une diminution du transport reverse du cholestérol de la périphérie vers le foie. Cette baisse du taux de HDL est la conséquence à la fois de l'enrichissement en triglycérides des particules HDL, favorisé par l'augmentation des échanges entre les lipoprotéines riches en triglycérides et les HDL par la CETP, et de l'augmentation de l'activité de la lipase hépatique, les HDL enrichis en triglycérides étant

de meilleurs substrats pour son action(294,295). Ainsi le catabolisme des HDL est accru, et leur taux sérique diminue.

Ces modifications des HDL sont favorisées par l'insulinorésistance, puisque le même profil lipidique est retrouvé chez les sujets obèses, et donc insulinorésistant, mais non diabétiques(296).

Un taux d'adiponectine diminué, comme c'est le cas chez ces sujets, peut aussi expliquer en partie la diminution du taux de HDL. En effet, il existe une corrélation négative entre l'adiponectine et le HDL cholestérol, donc plus le taux d'adiponectine baisse, plus celui de HDL baisse aussi, de façon indépendante(297).

Le HDL des sujets avec un diabète de type 2, au-delà de son taux basal, est aussi moins fonctionnel dans cette population. Le moindre transport reverse dans cette population pourrait s'expliquer par une glycation de l'apoA1 chez les sujets avec un diabète de type 2(298), glycation qui diminuerait l'affinité des HDL pour leur récepteur(299). Par ailleurs, ce HDL a une moindre capacité anti-oxydante(300) et vasodilatatrice(301) que dans d'autres populations. La diminution de sa capacité anti-oxydante est favorisée par l'hyperglycémie d'une part, et l'hypertriglycéridémie d'autre part(300).

Dans la période post-prandiale, il a été retrouvé une augmentation des VLDL1 chez les sujets avec un diabète de type 2. Il a été montré que chez ces patients, l'insuline était déficiente et n'arrivait plus à diminuer la production de VLDL1 après les repas. Cela pourrait expliquer l'augmentation des triglycérides en post-prandial dans cette population(302).

Il a aussi été montré qu'il existe une corrélation négative entre le taux de VLDL1 en post-prandial chez les sujets avec un diabète de type 2, les HDL et la taille des LDL en période de jeûne(303).

Plus que le taux basal de certaines particules lipidiques, de plus en plus d'études retrouvent un rôle de la variabilité des mesures dans la survenue des complications du diabète. Ainsi, chez le sujet avec un diabète de type 2, une variabilité élevée du taux de triglycérides semble prédire la survenue de la microalbuminurie(304), et une variabilité élevée du taux de HDL cholestérol est associée à la progression de la néphropathie(305).

Les principales modifications des lipoprotéines chez les sujets avec un diabète de type 2 sont résumées dans le tableau 1.

Table 1
Main lipid abnormalities in type 2 diabetes.

Lipoprotein	Plasma level	Kinetic abnormalities	Qualitative abnormalities
VLDL	↗ (hypertriglyceridaemia)	• ↗ production • ↘ catabolism	• Large VLDL (VLDL1) • Glycation
LDL	Normal or slightly ↗	• ↘ catabolism • ↘ turn-over	• Small dense LDL (TG-rich LDL) • Oxidation • Glycation
HDL	↘	• ↗ catabolism	• TG-rich HDL • Glycation

Tableau 1 : Principales modifications des lipoprotéines chez les sujets avec un diabète de type 2(306)

4.2 Diabète de type 1

Dans le diabète de type 1, on retrouve plutôt, a contrario, un HDL cholestérol plus élevé quantitativement, mais sans que celui-ci n'arrive à remplir pleinement ses fonctions de transport reverse du cholestérol.

Chez les patients avec un diabète non équilibré, on retrouve des anomalies lipidiques, comme une hypertriglycéridémie ou un LDL cholestérol et un cholestérol non-HDL élevés(307,308). Ces anomalies sont dues au mauvais équilibre du diabète(308,309). L'hypertriglycéridémie est la conséquence d'une production accrue de VLDL favorisée par la carence en insuline(310). L'augmentation du LDL cholestérol chez des sujets avec un diabète de type 1 non équilibré est secondaire à une augmentation de production des VLDL, qui seront ensuite à l'origine d'une augmentation des IDL, puis des LDL. Il n'y a en revanche pas de catabolisme diminué des VLDL ou IDL dans cette situation(311).

Chez les sujets avec un diabète de type 1 et avec un diabète bien équilibré, il n'est plus retrouvé d'hypertriglycéridémie, mais des triglycérides normaux voire bas par rapport à des sujets contrôles non diabétiques(310,312). Ce taux bas de triglycérides pourrait

s'expliquer par l'hyperinsulinémie relative secondaire au traitement du sujet avec un diabète de type 1, qui augmente l'activité de la LPL et donc le catabolisme des VLDL. La production de VLDL est aussi diminuée(310). De plus, les sujets avec un diabète de type 1 ont des taux d'adiponectine augmentés(313), et cette adiponectine est un facteur favorisant l'activité de la LPL(314). Cela peut donc être une autre explication à ce taux de triglycérides bas observé.

Le LDL cholestérol est normal, ou alors légèrement plus bas, chez les sujets avec un diabète de type 1 équilibré. Ceci est la conséquence également de l'hyperinsulinémie relative qui augmente l'activité de la LPL, avec un catabolisme des LDL augmenté(315). Ceci pourrait être due à une plus grande expression des LDL-r favorisée par l'hyperinsulinémie périphérique(316). De plus, les LDL riches en triglycérides sont de meilleurs substrats pour les macrophages, et favorisent donc la production des cellules spumeuses et de cytokines pro-inflammatoires, qui font le lit de l'athérosclérose(311).

Le niveau de PCSK9 est augmenté chez les sujets avec un diabète de type 1, et ce de façon corrélée à l'HbA1c(317). Les mécanismes expliquant ce lien ne sont néanmoins pas encore connus.

Enfin, les particules HDL des sujets avec un diabète de type 1 sont moins riches en triglycérides, ce qui les rend plus sensibles à l'action de la CETP(318). Moins d'esters de cholestérol sont retrouvés chez les sujets avec un diabète de type 1 dans les HDL3, ce qui pourrait être la conséquence d'une activité CETP plus intense, comme cela a été retrouvé dans des études précédentes dans cette population(319). L'activité augmentée de la CETP pourrait être due à une hyperinsulinémie périphérique relative, secondaire au traitement par insuline des patients. D'ailleurs, après transplantation pancréatique, l'activité CETP diminue, témoignant encore une fois du rôle de l'hyperinsulinisme périphérique dans cette activité(320). On retrouve aussi plus de formes oxydées de LDL chez les sujets avec un diabète de type 1(311).

Les taux de HDL sont normaux ou plutôt élevés chez les patients bien équilibrés. Ceci pourrait s'expliquer par l'élévation du ratio LPL/lipase hépatique observé dans cette population(310). L'adiponectine apparaît aussi comme un facteur indépendant associé à la diminution du catabolisme des HDL-ApoA1(297). Le HDL des sujets avec un diabète

de type 1 présente aussi des anomalies qualitatives. En effet, il semble dysfonctionnel dans cette population, que ce soit en terme de propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes(321) ou encore concernant son potentiel de vasodilatation. L'augmentation de l'amyloïde A dans les HDL pourrait expliquer la diminution de ses propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes(322), alors que la diminution de la sphingosine-1-phosphate dans les HDL pourrait expliquer la diminution de son potentiel de vasodilatation(319).

Par ailleurs, des études réalisées avec des traitements augmentant le taux basal de HDL cholestérol ont eu des résultats plutôt décevants, avec une absence de diminution des évènements cardiovasculaires chez des sujets traités par niacine(323) ou inhibiteur de la CETP(324), malgré une augmentation significative du taux de HDL cholestérol. Plus que le taux basal, il semble bien y avoir un effet plus important des capacités d'efflux du HDL cholestérol dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

Il existe par ailleurs des anomalies qui semblent plutôt constitutionnelles chez les sujets avec un diabète de type 1, qui sont présentes dès la naissance, avant même la survenue du diabète. Les taux de phosphatidylcholine et d'acide succinique sont significativement plus bas dans le sérum des nouveaux-nés qui développeront ensuite un diabète de type 1 comparativement à ceux qui n'en développeront pas(325).

Des anomalies lipidiques semblent aussi être liées à la survenue de certaines complications du diabète.

En effet, il a été retrouvé dans plusieurs études que l'hypertriglycéridémie était un facteur de risque de développement de la rétinopathie(326) et de la néphropathie diabétiques(327–329).

Des concentrations plus élevées de chylomicrons remnants ont été retrouvées chez des sujets vivant avec un diabète ayant eu un AVC ischémique(330) ou ayant une maladie rénale chronique(331). Ces concentrations plus élevées sont aussi liées à une mortalité toute cause plus importante(332).

Dans le diabète de type 1, une étude a retrouvé que des taux plus élevés de chylomicrons-remnants représentaient un facteur de risque de développement de la

rétinopathie diabétique sévère et de la progression de la néphropathie après ajustement sur les autres facteurs de risque(333). Le mécanisme physiopathologique sous-jacent n'est pour l'instant pas élucidé, et il est difficile de savoir s'il existe un rôle pathogène propre de ces chylomicrons-remnants ou si ce sont des témoins d'une autre réaction impliquée dans cette augmentation de risque.

Il existe aussi des anomalies lipidiques post-prandiales dans le diabète. Ainsi des anomalies du métabolisme de l'apoB48 ont été retrouvées en post-prandial chez des sujets avec un diabète de type 1, avec une élimination plus longue de ces particules après les repas, même avec un bilan lipidique statique considéré comme sans anomalie(334). Cette constatation était particulièrement retrouvée chez les sujets avec un diabète de type 1 mal équilibrés(335). L'effet direct de l'hyperglycémie sur ces anomalies lipidiques post-prandiales n'est cependant pas connu actuellement.

L'apoB48 étant un marqueur du nombre de chylomicrons, cela évoquerait un métabolisme altéré de ces chylomicrons et chylomicrons-remnants chez les sujets avec un diabète de type 1, facteur de risque à présent connu de maladie athéromateuse(336–338).

L'accumulation post-prandiale de particules riches en triglycérides, dont principalement les chylomicrons et chylomicrons-remnants, est en parti responsable de l'inflammation observée après des repas riches en graisse(339,340), favorisant encore une fois la survenue de lésions d'athérosclérose.

5. Apolipoprotéines

Les apolipoprotéines sont des protéines ayant plusieurs rôles au sein de l'organisme : transport du cholestérol et des triglycérides au sein des lipoprotéines, stabilisation de la lipoprotéine ou encore remodelage du contenu des lipoprotéines. Certaines apolipoprotéines peuvent aussi influencer l'activité d'enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines. Elles sont exprimées en grande partie dans le foie, mais aussi dans une moindre mesure dans l'intestin et dans d'autres organes ou tissus(341).

Il existe plusieurs familles d'apolipoprotéines : la famille des apolipoprotéines A, les apolipoprotéines B, les apolipoprotéines C, les apolipoprotéines D, les apolipoprotéines E et les apolipoprotéines M. Chaque famille est aussi constituée de sous-familles d'apolipoprotéines qui ont leur rôle propre au sein des lipoprotéines.

Ces apolipoprotéines sont particulièrement importantes, et étudiées, chez les sujets vivant avec un diabète. En effet, certaines complications du diabète, et notamment les complications cardiovasculaires, pourraient être en lien avec un métabolisme modifié de certaines apolipoprotéines.

Les caractéristiques des principales apolipoprotéines sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau I - Caractéristiques des principales apolipoprotéines.

Apolipoprotéine	PM (kDa)	Site de synthèse	CP * (g.L ⁻¹)	Fonctions principales
apoAI	28	Foie, intestin	1,20	Protéine de structure des HDL. Activateur de la LCAT Ligand de ABCA1 et SRB1
apoAII	17	Foie, intestin	0,40	Protéine de structure des HDL. Activation de la LH
apoAIV	46	Foie, intestin	0,15	Activation de la LCAT
apoAV	39	Foie	0,15 × 10 ⁻³	Activateur de la LPL
apoB100	549	Foie	0,90	Protéine de structure des VLDL et LDL. Ligand du récepteur R-LDL
apoB48	246	Intestin	–	Protéine de structure des chylomicrons
apoCI	6,5	Foie	0,05	Activateur de la LCAT Inhibiteur de la CETP
apoCII	8,5	Foie	0,04	Activation de la LPL
apoCIII	8,7	Foie	0,12	Inhibiteur de la LPL
apoE	39	Foie	0,05	Ligand des récepteurs R-LDL et LRP

* Concentration plasmatique.

Tableau 2 : Caractéristiques des principales apolipoprotéines et leurs fonctions(341)

5.1 Apolipoprotéines A

La famille des apolipoprotéines A contient les apolipoprotéines A1, A2, A4 et A5.

5.1.1 Apolipoprotéine AI (ApoA1)

L'apoA1 est l'apolipoprotéine majoritaire à la surface des HDL et représente même 70% du contenu en apolipoprotéines des HDL. Elle est aussi présente dans les chylomicrons et les VLDL. L'apoA1 est une protéine de 243 acides aminés synthétisée majoritairement par le foie, et peu par l'intestin. Elle est un cofacteur de la LCAT et interagit avec elle via sa partie centrale, les extrémités de la protéine servant surtout à la stabiliser et à favoriser les interactions avec les différents composants lipidiques(342,343). L'apoA1 fixe le cholestérol provenant des cellules exprimant ABCA1, étape préliminaire de la biosynthèse du HDL cholestérol. Cette étape s'intègre aussi dans le rôle globalement anti-athérogène de la protéine, qui va enrichir les particules HDL en cholestérol venant des cellules exprimant ABCA1(344).

L'apoA1 participe à l'activité anti-inflammatoire des HDL, autre élément anti-athérogène important(345). Et cette activité anti-inflammatoire est précisément moins présente chez les sujets ayant un diabète de type 2, exposant d'autant plus ces patients aux complications cardiovasculaires(346). Cette perte de l'activité anti-inflammatoire serait due en partie à une glycation non enzymatique de l'apoA1, induisant un raccourcissement de sa demie-vie et une perte de la fonction de transport du cholestérol des macrophages vers les HDL, même si les études concernant ce dernier point sont parfois discordantes(347–350). Chez les sujets atteints de diabète de type 2, la myéloperoxydase interagit aussi avec l'apoA1, empêchant ainsi la synthèse de NO, substance vasodilatatrice importante dans la protection cardiovasculaire inhérente aux HDL(351,352).

L'apoA1 a aussi un rôle dans l'insulinorésistance chez les sujets vivant avec un diabète, puisqu'un taux d'apoA1 plus bas était associé dans une étude à une plus grande insulinorésistance chez des personnes ayant une intolérance au glucose(353). Une perfusion d'apoA1 chez des souris génétiquement déficientes en apoA1 se traduit par une résolution de l'intolérance au glucose et une diminution de la glycémie à jeun (354). Et chez des sujets avec un diabète de type 2, une inhibition de la CETP, avec pour conséquences une augmentation du taux de HDL et d'apoA1, permet aussi une amélioration du profil glucidique(355,356). Le mécanisme à l'origine de cette

amélioration de la sensibilité à l'insuline serait une augmentation de la captation de glucose de façon insuline-dépendante via le récepteur insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3 kinase/Akt et via une translocation du récepteur GLUT4 à la surface des cellules au niveau du muscle squelettique(357,358). La captation de glucose est aussi favorisée par un mécanisme indépendant de l'insuline passant par l'augmentation de la phosphorylation de l'AMP kinase(358).

L'activation du récepteur IRS1/PI3kinase/Akt par l'apoA1 intervient aussi au niveau du tissu adipeux, avec là encore une augmentation de la translocation de GLUT4 à la surface des cellules(359).

L'apoA1 a un rôle dans le maintien de la fonction cellulaire beta en augmentant l'expression de Pancreatic Duodenal Homeobox 1 (Pdx1), un facteur de transcription nécessaire pour la survie de la cellule beta(360,361). Cette fonction de l'apoA1 est rendue possible par la présence d'une adénylate cyclase transmembranaire au niveau de la cellule beta et l'exclusion nucléaire de FoxO1(360). L'apoA1 permet aussi d'augmenter la production d'insuline en cas d'augmentation de la glycémie en favorisant la translocation de Pdx1 dans le noyau de la cellule beta et l'activité de la prohormone convertase 1/3, ce qui permet d'augmenter le nombre de vésicules d'exocytose contenant de l'insuline, prêtes à relarguer l'insuline dans la circulation en cas d'hyperglycémie(362).

Enfin, l'apoA1 est aussi importante pour réguler la sécrétion de glucagon. Le glucagon est une hormone hyperglycémiant, fabriquée par les cellules α pancréatiques et qui permet la libération du glucose dans le sang via la mobilisation du glycogène intra-hépatique.

Il a été retrouvé dans une étude une relation inversement proportionnelle entre la production de glucagon et le taux de HDL circulant, témoignant du probable rôle de ces particules dans la régulation dans la sécrétion de glucagon(363). Dans des études sur la souris, un traitement par apoA1 et HDL chez des souris CD1 a montré une réduction de la sécrétion de glucagon lors d'une hypoglycémie provoquée par injection d'insuline. Au niveau cellulaire, un traitement de clones de cellules α TC1 par de l'apoA1 et des HDL pendant 24h a montré une diminution de la production de glucagon après un stimulus

d'hypoglycémie, avec une augmentation de la phosphorylation d'Akt et de FoxO1(363). Tout ceci témoigne d'un très probable rôle des HDL, et de l'apoA1, également dans la production de glucagon.

L'apoA1 semble donc être une apolipoprotéine aux multiples effets, que ce soit par son effet anti-athérogène via l'enrichissement des particules HDL en cholestérol ou via une synthèse de NO, ou par son effet sur l'insulinorésistance, la fonction beta cellulaire ou la production de glucagon. Sa glycation chez les personnes avec un diabète mal équilibré pourrait expliquer, au moins en partie, sa perte partielle de fonction dans cette population(364).

5.1.2 Apolipoprotéine AII (apoA2)

L'apoA2 est aussi majoritairement synthétisée par le foie et rentre dans la composition des HDL. Elle représente environ 20% du contenu en apolipoprotéines des HDL. Les HDL peuvent en effet ne contenir que de l'apoA1, ou alors à la fois de l'apoA1 et de l'apoA2(365).

L'apoA2 a un effet sur le métabolisme des lipoprotéines par ses interactions avec la lipoprotéine lipase (LPL), qu'elle inhibe de façon directe ou indirecte, ou encore avec la LCAT et la CETP, dont elle est un cofacteur. Effectivement, dans une étude chez la souris, l'activité de la LPL était diminuée chez les souris exprimant l'apoA2 humaine(366). Dans cette population de souris transgéniques exprimant l'apoA2 humaine, il a aussi été retrouvé une plus grande prévalence de l'obésité et de l'insulinorésistance(366). En revanche chez l'Homme, il semblerait que l'apoA2 soit plutôt associée à un moindre risque d'évènements coronariens chez des sujets non diabétiques(367).

5.1.3 Apolipoprotéine AIV (apoA4)

L'apoA4 est une apolipoprotéine retrouvée à la surface des chylomicrons. Parmi les apolipoprotéines produites par l'intestin, elle est sans doute celle qui est la plus sensible à l'apport alimentaire en lipides(368). La production d'apoA4 est favorisée par

l'absorption des acides gras à longue chaîne(369). Au cours d'un repas contenant des lipides, l'apoA4 va être placée à la surface des chylomicrons nouvellement produits par l'entérocyte(370).

Du fait de son caractère hydrophile, l'apoA4 peut être remplacée à la surface des chylomicrons ou des HDL par d'autres apolipoprotéines, comme l'apoC2 ou l'apoE, et se retrouver dans la circulation.

L'apoA4 a de multiples fonctions très diverses au sein de l'organisme, avec un rôle dans le métabolisme lipidique(371,372), le transport reverse du cholestérol(373,374), l'activité anti-athérogène(375,376), l'agrégation plaquettaire et la thrombose(377), l'homéostasie glucidique(378,379) et la prise alimentaire(380,381).

Au cours d'études animales, il a été montré qu'une augmentation du taux d'apoA4 s'accompagne d'une augmentation de la synthèse des triglycérides, des esters de cholestérol, des phospholipides et des chylomicrons. Concernant la production de triglycérides, elle augmente proportionnellement avec l'augmentation du taux d'apoA4, ce qui induit la production de chylomicrons enrichis en triglycérides et donc de taille augmentée(382). Les chylomicrons sont par ailleurs synthétisés initialement sous la forme de pré-chylomicrons, qui sont ensuite transportés vers l'appareil de Golgi pour s'enrichir en triglycérides, sous l'effet de l'apoB notamment, avant d'être relargués dans la circulation(383). Il a été montré que lorsque l'apoA4 est restreinte au niveau du réticulum endoplasmique, on assiste à une réduction des taux d'apoB et de triglycérides(372,384), alors qu'au contraire une augmentation des taux d'apoA4 se traduit par une augmentation de la production d'apoB et de triglycérides(372,384).

L'apoA4 augmente l'activité de la LPL en présence de lipoprotéines contenant de l'apoC2(385). En l'absence d'apoC2, l'apoA4 perdait son effet positif sur l'activité de la LPL(385).

In vitro, l'apoA4 permet également le transport reverse du cholestérol, avec un efflux de cholestérol augmenté en présence d'apoA4, de façon comparable à ce qui peut être observé en présence d'apoA1 ou d'apoE. Dans les adipocytes, les lipoprotéines contenant de l'apoA4 sont capables d'augmenter la captation du cholestérol(374). Dans des cellules humaines exprimant ABCA1, la présence d'apoA4 augmente l'efflux de

cholestérol, suggérant que l'apoA4 participe à l'augmentation du transport reverse du cholestérol via ABCA1(386). C'est d'ailleurs la partie N-terminale de la protéine apoA4 qui semble nécessaire pour sa fonction, puisqu'une inactivation de la partie N-terminale et de la partie C-terminale ont montré une abolition de l'effet de l'apoA4 sur l'efflux de cholestérol uniquement quand la partie N-terminale était inactivée(387).

L'apoA4 est aussi capable de favoriser l'estérification du cholestérol via l'activation de la LCAT(388), l'apoA4 et l'apoA1 étant les cofacteurs de la LCAT stimulant le plus son activité(389).

In vitro, l'apoA4 augmente l'activité de la CETP(390). En effet, le transfert d'esters de cholestérol était directement proportionnel au taux d'apoA4 dans la microémulsion lipidique étudiée(390).

Un taux bas d'apoA4 serait associé à une augmentation du risque d'évènements coronariens chez les hommes(391), alors qu'une sur-expression d'apoA4 chez la souris la protégerait de l'athérosclérose(392), ce qui plaide en faveur de propriétés anti-athérogènes de l'apoA4.

5.1.4 Apolipoprotéine AV (apoA5)

L'apoA5 est retrouvée dans les chylomicrons, VLDL et HDL. Elle sert notamment à réguler la production hépatique de VLDL.

En cas de déficience en apoA5 chez la souris, les triglycérides vont augmenter de façon très importante(393,394), et le fait de restaurer la production de l'apoA5 permet de faire diminuer les triglycérides(395). Cette décroissance des triglycérides était secondaire à la fois à une diminution de la production des VLDL mais aussi à une augmentation de leur catabolisme(396).

Chez l'Homme, l'apoA5 est impliquée dans la synthèse des VLDL au niveau hépatique et dans leur assemblage(397). Elle serait aussi impliquée dans la régulation de l'activité de la LPL (397).

5.2 Apolipoprotéine B (apoB)

L'apolipoprotéine B se décline en 2 sous-espèces issues de son clivage : l'apoB100 d'une part et l'apoB48 d'autre part.

Concernant l'apoB100, elle est présente dans les VLDL, IDL et LDL, avec une molécule d'apoB100 à la surface de chaque VLDL, IDL ou LDL(398). Le dosage d'apoB100 permet donc de mesurer indirectement le taux de ces lipoprotéines.

Concernant l'apoB48, elle est synthétisée par les entérocytes, et est donc présente dans les chylomicrons et chylomicrons remnants. Comme l'apoB100, l'apoB48 est aussi présente à la hauteur d'une molécule par chylomicron ou chylomicrons remnants. Ainsi, le dosage de l'apoB48 permet de refléter indirectement la concentration de ces particules. L'apoB48 ne se fixe pas directement au LDL-r, mais les chylomicrons remnants sont internalisés via la LRP(399) associée à l'apoE(400), et sont donc liés de façon indirecte au LDL-r via son interaction avec l'apoE(401).

5.3 Apolipoprotéines C

5.3.1 Apolipoprotéine C1 (apoC1)

L'apoC1 sera ici présentée plus en détails dans la mesure où elle est au cœur du travail de thèse.

L'apoC1 est composée de 57 acides aminés. Elle est la plus petite des apolipoprotéines. Le gène de l'apoC1 est situé sur le chromosome 19, avec également le gène de l'apoE, de l'apoC1', de l'apoC2 et de l'apoC4.

La régulation de ce gène est permise par plusieurs éléments, et notamment 2 copies des *hepatic control regions* (HCR-1 et HCR-2) et 2 copies des *multienhancers* ME-1 et ME-2. Les séquences HCR-1 et 2 sont indispensables pour l'expression du gène de l'apoC1 dans les hépatocytes(402), alors que les séquences ME-1 et 2 servent plutôt à l'expression de l'apoC1 dans les macrophages via la fixation au *Liver X Receptor* (LXR)(403). L'expression du gène de l'apoC1 est aussi régulée de façon négative par 2 *zinc-finger proteins* (Znf202 et Zfp125). Tous ces éléments de régulation de l'expression du gène de l'apoC1 joue

aussi un rôle dans l'expression des gènes contenus dans le même chromosome, à savoir celui de l'apoE, apoC1', apoC2 et apoC4(402,403).

Le gène de l'apoC1 est exprimé dans beaucoup de tissus différents (poumons, peau, rate, testicules, tissu adipeux) mais ce sont dans le foie et les macrophages qu'il s'exprime le plus(403–405).

Il existe aussi une régulation post-transcriptionnelle du gène de l'apoC1, avec une augmentation de la sécrétion en cas d'augmentation du cholestérol, l'augmentation des triglycérides n'ayant pas d'effet sur la régulation de son expression(406).

L'apoC1 est la plus petite des apolipoprotéines, avec un poids d'environ 6613Da. Elle est par ailleurs riche en acides aminés basiques (lysine et arginine), ce qui lui confère le plus haut point isoélectrique(407,408). En plus de la forme classique, il existe aussi une forme tronquée de l'apoC1, souvent retrouvée dans le plasma. Cette forme pourrait être secondaire à l'effet de la dipeptidyl peptidase IV (DPP4).

Cette apolipoprotéine est formée d'une double hélice α , pouvant parfois former une simple hélice selon l'hydrophobicité du milieu dans lequel elle se trouve(409,410). Ce changement de conformation a son importance puisque cela peut modifier l'affinité de l'apoC1 avec les différentes lipoprotéines, et sa capacité à être échangée entre les lipoprotéines(411–413).

L'apoC1 est présente majoritairement à la surface des HDL (80 à 95%)(414,415) et des VLDL, et son taux plasmatique est d'environ 60mg/L(416,417). En période post-prandiale, il est aussi possible de retrouver de l'apoC1 à la surface des chylomicrons(418,419). Chez les sujets présentant une hyperlipidémie, la répartition de l'apoC1 à la surface des lipoprotéines est modifiée, avec plus d'apoC1 à la surface des VLDL en cas d'hypertriglycéridémie ou d'hyperlipidémie mixte(414). En effet, 49% de l'apoC1 est retrouvée à la surface des VLDL en cas d'hypertriglycéridémie, et 43% en cas d'hyperlipidémie mixte (hypertriglycéridémie associée à une élévation du LDL cholestérol)(414). Cette modification de répartition dans ce contexte clinique peut avoir plusieurs origines : une production accrue d'apoC1 au niveau hépatique avec une augmentation de la production de VLDL ou une redistribution dans la circulation de

l'apoC1 qui passerait des HDL aux VLDL, puisque l'apoC1 est une protéine très facilement échangeable entre les lipoprotéines(414,415).

L'apoC1 joue un rôle dans le métabolisme des VLDL et chylomicrons. En effet, elle diminue la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides, comme cela a pu être retrouvé dans des études *in vitro* et *ex vivo*. *In vitro*, sur des modèles de foie de rat, ajouter de l'apoC1 à des chylomicrons(420) ou des émulsions de triglycérides(421) induit une diminution de leur élimination hépatique. Il semblerait que l'apoC1 empêche la liaison entre les VLDL et le LRP via l'apoE(422,423), avec une action de déplacement de l'apoE des VLDL (424). L'apoC1 serait aussi capable de masquer l'apoE ou de changer sa conformation, ce qui pourrait aussi expliquer la difficulté de fixation des VLDL sur le LDL-r, cette action étant médiée par l'apoE(425,426). Cet effet sur la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides a ensuite été confirmé *in vivo* sur des souris transgéniques surexprimant l'apoC1 humaine. Ces souris transgéniques ont un phénotype lipidique particulier, puisqu'elles présentent une hypertriglycéridémie, de façon proportionnelle à l'augmentation de la production d'apoC1(427), et également, mais de façon moins importante, une hypercholestérolémie(428,429). L'hypertriglycéridémie est secondaire à une accumulation des VLDL(429), elle-même secondaire à une diminution de la clairance des VLDL chez les souris surexprimant l'apoC1 humaine, sans que la production de VLDL ou la lipolyse extra-hépatique soient modifiées(430). Cela confirme bien que cette élévation des VLDL correspond à une moindre élimination hépatique de ces molécules, comme ce qui avait été retrouvé *in vitro*(430). Cependant, il a aussi été retrouvé chez les souris surexprimant l'apoC1 que cette moindre élimination des VLDL au niveau hépatique pouvait avoir lieu en l'absence de LDL-r, suggérant qu'il y avait d'autres mécanismes que ceux évoqués *in vitro* pour expliquer le rôle de l'apoC1 dans la diminution de l'élimination hépatique des VLDL(430). De plus, une surexpression du VLDL-r dans ces conditions ne modifie pas le profil lipidique(431). Cela suggère que l'apoC1 empêche la liaison entre le VLDL-r et les VLDL, ce qui a aussi été retrouvé dans des études *in vitro*(431).

Néanmoins, l'élimination des VLDL via le LDL-r ou le LRP chez l'Homme est un mécanisme plutôt accessoire, et n'est pas le mécanisme principal à l'origine de la clairance des VLDL. Ces mécanismes ont de plus été retrouvés chez des souris

surexprimant l'apoC1 humaine, à des taux supra-physiologiques. Il est donc probable que ces mécanismes ne soient finalement pas ou peu impliqués dans la clairance des VLDL chez l'Homme et à des taux physiologiques d'apoC1.

L'apoC1 serait aussi capable d'inhiber l'action de la LPL, comme cela a été démontré *in vitro*. Ces données ont été confirmées *in vivo* chez la souris transgénique, et cet effet sur la LPL est indépendant d'une part de l'apoC3 (inhibiteur physiologique de la LPL) et d'autre part du VLDL-r (qui joue un rôle dans la modulation de l'activité de la LPL)(432,433). Chez l'humain, l'apoC1 contenue dans les VLDL présente une corrélation négative avec l'activité de la LPL chez des volontaires sains(434). Cela pourrait expliquer aussi la diminution de la clairance des VLDL par l'apoC1 chez l'Homme.

L'apoC1 a finalement un rôle assez proche de celui de l'apoC3, présente également dans les lipoprotéines riches en triglycérides. Cela pourrait suggérer un rôle conjoint de ces 2 apolipoprotéines, dans le métabolisme des VLDL en particulier. Cependant, alors que l'effet de l'apoC3 sur l'augmentation du taux de triglycérides est constant(435), le rôle de l'apoC1 semble plus complexe, avec des études ne retrouvant pas de profil d'hypertriglycéridémie chez des animaux exprimant l'apoC1 humaine(417).

Concernant maintenant le métabolisme des HDL, l'apoC1 active de façon modérée la LCAT, qui est impliquée dans la maturation des HDL(436,437), alors que l'apoC3 inhibe plutôt la LCAT(438). L'apoC1 inhibe la phospholipase A2 *in vitro*, ce qui augmente le catabolisme des HDL(439). Cependant aucun de ces mécanismes n'a à ce jour été retrouvé dans des études *in vivo*.

L'apoC1 inhibe la lipase hépatique, qui joue un rôle dans l'hydrolyse des triglycérides des particules riches en cholestérol, comme les HDL(440). Cet effet sur la lipase hépatique a été retrouvé *in vitro*, mais uniquement lorsque l'apoC1 est liée aux HDL, et non lorsqu'elle est liée aux VLDL(441). L'apoC1 diminue aussi la captation des esters de cholestérol des HDL via son interaction avec SRB1(442).

L'apoC1 augmenterait donc le taux de HDL-cholestérol, par réduction du catabolisme des HDL. Cependant là encore ces données ont été obtenues chez l'animal, et une confirmation chez l'Homme semble nécessaire. De plus, les résultats sur les modèles

animaux sont à prendre avec précaution, puisque les souris n'ont naturellement pas de CETP, protéine largement impliquée dans le métabolisme des HDL.

En effet, l'apoC1 est un inhibiteur physiologique de la CETP. La CETP, comme détaillé ci-dessous dans la partie consacrée à cette protéine, permet des échanges d'esters de cholestérol et de triglycérides entre les HDL et les lipoprotéines riches en triglycérides(355,443). Il a longtemps été suspecté qu'il existait un inhibiteur physiologique de la CETP liée aux HDL, puisque la CETP a une affinité plus importante pour les HDL que les LDL(444), et alors que les LDL augmentent l'activité de la CETP de façon dose-dépendante, les HDL ont plutôt un effet inhibiteur sur la CETP, notamment pour des taux élevés de HDL(445). Ainsi des études *in vitro* se sont attelées à trouver quelle apolipoprotéine liée aux HDL avait le plus grand pouvoir inhibiteur sur l'activité de la CETP(446,447), et l'apoC1 s'est ainsi imposée comme inhibiteur physiologique majeur de la CETP(417). L'apoC3, pourtant proche des effets de l'apoC1 comme nous l'avons vu précédemment, n'a aucun rôle inhibiteur de la CETP *in vitro*(446). De plus, l'apoC1 prise de façon isolée a montré qu'elle possédait un pouvoir inhibiteur de la CETP qui est dose-dépendant(417), alors que l'effet des autres apolipoprotéines, à leur tour isolées, avaient des effets différents sur la CETP selon leur taux(448). Les mécanismes sous-jacents à ce potentiel inhibiteur de l'apoC1 sur la CETP ont été étudiés *in vitro*. Ainsi, l'apoC1 diminue l'électronégativité des HDL ce qui a pour conséquence de dissocier la CETP des HDL(449). Plus précisément, cette étude réalisée dans notre équipe a permis de démontrer que cette modulation de l'électronégativité à la surface des HDL pouvait être due à la charge positive de la partie C-terminale de l'apoC1, riche en lysine, et qu'une modification de cette charge positive de l'apoC1 par acétylation des acides aminés était associée à une diminution de l'effet inhibiteur de l'apoC1 sur la CETP(449).

Ces effets retrouvés *in vitro* ont été confirmés *in vivo*, chez la souris transgénique exprimant à la fois la CETP humaine et soit surexprimant l'apoC1 humaine, soit ne l'exprimant pas du tout. Ainsi, chez les souris exprimant la CETP mais pas l'apoC1 humaines, l'activité spécifique de la CETP était retrouvée très élevée, avec des HDL moins riches en esters de cholestérol(450), ce qui est concordant avec les résultats *in vitro*. De plus, les souris exprimant la CETP et surexprimant l'apoC1 humaines avaient des taux d'activité CETP spécifique deux fois inférieurs aux souris exprimant la CETP sans

modification des taux d'apoC1(451). Une étude a aussi été faite chez le lapin exprimant l'apoC1 humaine à des taux physiologiques. Il a été montré que le fait d'exprimer l'apoC1 humaine permet de limiter l'activité de la CETP, avec des HDL plus riches en esters de cholestérol lorsque l'apoC1 humaine est exprimée chez ces animaux(452).

Ces données ont ensuite été confirmées chez l'Homme, avec une corrélation négative retrouvée entre l'activité CETP et l'apoC1 chez des sujets normolipidémiques(453–455). Cette corrélation était moins marquée chez les sujets présentant une coronaropathie et traités par statines, mais le taux d'apoC1 était positivement associé au ratio HDL cholestérol/LDL cholestérol, suggérant là encore l'impact positif de l'apoC1 sur le métabolisme lipidique par inhibition de la CETP(454). En revanche, cette corrélation négative entre apoC1 et CETP était perdue chez les sujets avec une coronaropathie et une hypertriglycéridémie ou une hyperlipidémie combinée(454). Ainsi, une quantité importante de lipoprotéines riches en triglycérides semble expliquer la perte du potentiel inhibiteur de l'apoC1 sur la CETP dans cette population. En effet, les lipoprotéines riches en triglycérides acceptent préférentiellement les esters de cholestérol des HDL(456,457), et leur abondance peut donc stimuler l'activité de la CETP, qui ne peut plus être contenue par l'apoC1. De plus, l'abondance de VLDL peut induire un échange de l'apoC1, qui peut se retrouver alors préférentiellement à la surface des VLDL(414), et donc perdre son potentiel inhibiteur. Il est retrouvé dans une des études mentionnées précédemment(454) que les triglycérides étaient corrélés positivement à l'apoC1 à la surface des VLDL dans un sous-groupe de sujets sains, ce qui montre bien que l'apoC1 semble déplacée sur les VLDL en cas d'hypertriglycéridémie, et ne peut donc plus être active comme inhibiteur de la CETP.

En résumé, l'apoC1 est donc impliquée dans le métabolisme des VLDL, et dans celui des HDL, en réduisant le catabolisme des HDL notamment. L'apoC1 est aussi un inhibiteur physiologique de la CETP, et empêche donc un flux trop soutenu d'esters de cholestérol vers les lipoprotéines riches en apo-B, limitant ainsi la survenue de l'athérosclérose. Néanmoins, l'hypertriglycéridémie ou l'hyperlipidémie mixte peuvent induire une dysfonction de l'apoC1.

Si nous nous intéressons maintenant à ce qui se passe chez la personne diabétique, il a été montré que les concentrations plasmatiques d'apoC1 étaient plus élevées chez les sujets diabétiques de type 1 ou 2, avec une corrélation positive avec les triglycérides(458,459). Ces concentrations plus élevées pourraient être un mécanisme d'adaptation afin de diminuer l'insulinorésistance. En effet, chez les souris transgéniques, la sur-expression d'apoC1 permet d'éviter un stockage trop important des graisses malgré des taux de triglycérides élevés(460). Chez des hommes avec un syndrome métabolique, une élévation de l'apoC1 entraînait une élévation des triglycérides mais une diminution de la graisse viscérale(461). Néanmoins, l'augmentation des triglycérides n'expliquerait qu'en partie l'augmentation de l'apoC1, puisque celle-ci est aussi élevée chez des sujets avec un diabète de type 1, avec des taux de triglycérides qui ne sont pas significativement différents de ceux des sujets non diabétiques(459).

Malgré ce niveau plus important d'apoC1, l'activité CETP est plus élevée chez les sujets vivant avec un diabète que chez les non diabétiques(455,462,463). L'activité CETP est retrouvée plus importante chez les sujets avec un diabète de type 2 plutôt que chez les sujets avec un diabète de type 1. Cela peut s'expliquer par l'hypertriglycéridémie présente chez les sujets avec un diabète de type 2, qui stimule l'activité de la CETP(456,457). Néanmoins, l'activité CETP des sujets avec un diabète de type 1 reste supérieure à celle des sujets non diabétiques, et ce même en l'absence d'hypertriglycéridémie. Ainsi, l'hypothèse d'un rôle de l'hyperglycémie, différence majeure entre les sujets avec un diabète de type 1 et les non diabétiques, dans la dysfonction de l'apoC1 semblait pertinent à investiguer.

Il a été retrouvé qu'une glycation *in vitro* de l'apoC1 changeait ses propriétés électrostatiques, et donc diminuait son pouvoir inhibiteur sur la CETP(455). Les propriétés électrostatiques de l'apoC1 ont aussi été explorées *in vivo*, et il est effectivement retrouvé un changement dans ces propriétés(455).

Ainsi, il est légitime de penser que l'apoC1 peut être impliquée dans la survenue des complications cardiovasculaires des sujets avec un diabète de type 1, étant

dysfonctionnelle dans cette population et ne permettant plus de limiter le transfert d'esters de cholestérol entre les HDL et les lipoprotéines riches en triglycérides.

L'apoC1 pourrait aussi avoir un rôle plus local concernant l'athérosclérose. En effet, il a été retrouvé une expression d'apoC1 plus importante dans les plaques athéromateuses carotidiennes des personnes ayant eu une endartériectomie carotidienne ou fémorale en comparaison à ceux n'ayant pas eu ces interventions(464). L'apoC1 est aussi bien exprimée dans les macrophages, qui sont des particules impliquées dans les premiers stades de développement de la plaque d'athérome. L'apoC1 peut ainsi induire un efflux d'esters de cholestérol des macrophages(465) et empêcher que ce cholestérol s'accumule au niveau des macrophages exposés au LDL(466). Cependant, ce mécanisme ne semble pas être majeur et ne peut expliquer à lui seul le développement, ou l'absence de développement des plaques d'athérome, puisque des études sur l'apoC1 des macrophages murins n'a pas retrouvé de résultats significativement différents concernant l'athérome ou les niveaux lipidiques(466). L'apoC1 a aussi un rôle local dans les cellules, avec une apoptose induite par l'apoC1 retrouvée dans les VSMC(467). L'apoC1 coexiste aussi avec d'autres marqueurs d'apoptose (céramides, caspase-3) dans l'intima des lapins avec athérosclérose(468). L'apoC1 peut donc être impliquée via son action locale dans la survenue des complications de l'athérosclérose, comme c'est le cas pour l'apoC3.

Une étude chez le lapin(452) a aussi montré que les lapins exprimant l'apoC1 humaine et soumis à un régime riche en cholestérol avaient moins de lésions d'athérosclérose que les lapins n'exprimant pas l'apoC1 humaine, avec une activité CETP corrélée au développement des lésions d'athérosclérose. Chez les lapins exprimant l'apoC1 humaine, il y avait aussi une moindre oxydation des lipides plasmatiques. Tout ceci plaide en faveur du rôle athéroprotecteur de l'apoC1, conséquence directe de la diminution de l'activité de la CETP.

En somme, l'apoC1 a plusieurs effets sur le métabolisme lipidique : elle peut être responsable d'une augmentation des triglycérides, en empêchant l'interaction entre les VLDL et le VLDL-r, LDL-r ou LRP, en inhibant la LPL et en favorisant la production des VLDL. Elle peut aussi avoir des effets plutôt protecteurs sur le plan cardiovasculaire, en

inhibant la CETP lorsqu'elle est située à la surface des HDL. Elle est de plus déficiente comme inhibiteur de la CETP en cas de diabète ou d'hyperlipidémie. L'apoC1 peut donc avoir des effets différents selon sa place à la surface des lipoprotéines, avec un effet plutôt protecteur lorsqu'elle est à la surface des HDL, et plutôt néfaste lorsqu'elle se situe sur les VLDL. Des modifications de la conformation ou des propriétés de l'apoC1 pourraient aussi modifier son effet sur l'athérosclérose.

5.3.2 Apolipoprotéine CII (apoC2)

L'apoC2 est impliquée dans l'hydrolyse des lipoprotéines riches en triglycérides via une augmentation de l'activité de la LPL. D'ailleurs, les personnes déficientes en apoC2 ont des hypertriglycéridémies sévères, pouvant se compliquer de pancréatites(469).

A l'inverse, les sujets avec un diabète de type 2 qui présentent une hypertriglycéridémie ont des taux circulants d'apoC2 plus élevés(470). Cela pourrait être dû en partie à l'augmentation du taux d'apoC3 chez ces patients, inhibiteur de la LPL, ou encore à des interactions entre l'apoC2 et le substrat de la LPL empêchant la pleine action de celle-ci(471). Chez ces mêmes patients, il est aussi retrouvé un ratio apoC2/apoC3 diminué au sein des VLDL(472), du fait de l'augmentation importante de l'apoC3 dans cette population comparée à celle de l'apoC2, ce qui peut aussi avoir un impact sur la clairance de ces particules.

5.3.3 Apolipoprotéine CIII (apoC3)

L'apoC3 est présente à la surface des lipoprotéines riches en triglycérides. C'est une apolipoprotéine échangeable entre les différentes lipoprotéines, et elle est transférée aux HDL lors de l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines riches en triglycérides(473). L'apoC3 inhibe la LPL, diminuant donc l'hydrolyse des triglycérides et de ce fait le passage des VLDL en LDL(474,475). Elle est aussi responsable d'une diminution de la clairance hépatique des lipoprotéines riches en triglycérides via les LDL-r(476,477).

Elle est à la fois liée à l'insulinorésistance et à la maladie cardiovasculaire(478). Elle serait aussi impliquée dans l'apoptose des cellules beta pancréatiques, et pourrait ainsi favoriser la mort des cellules productrices d'insuline, et donc la survenue ou le déséquilibre du diabète, notamment de type 1. Un taux élevé d'apoC3 sérique est retrouvé chez les sujets avec un diabète de type 1, et pourrait être un des facteurs impliqués dans la survenue de ce diabète. Une diminution du taux d'apoC3 est d'ailleurs associée dans le diabète de type 1 à une survenue plus tardive du diabète. Néanmoins, la causalité de l'apoC3 dans la survenue du diabète reste à l'heure actuelle débattue, et d'autres études seront sans doute nécessaire pour clarifier le rôle de cette apolipoprotéine dans la survenue du diabète.

Dans des modèles murins, de forts taux d'insulinémie sont associés à une réduction des concentrations d'apoC3 dans le diabète de type 1, sans que cela ne soit dû a priori à une augmentation de la transcription hépatique du gène de l'apoC3(479). Les mécanismes sous-jacents seraient donc plutôt une meilleure stabilité de l'ARNm de l'apoC3 ou d'autres mécanismes post-transcriptionnels pour l'instant inconnus. Chez les sujets avec un diabète de type 1, une concentration d'insuline dans le système porte inférieure à la normale pourrait expliquer l'augmentation du taux d'apoC3, les traitements substitutifs par apport d'insuline exogène ne permettant pas de restaurer une concentration d'insuline dans le système porte proche de ce qui peut exister naturellement chez les sujets non diabétiques.

Toujours dans le diabète de type 1, l'apoC3 est retrouvée comme élément de prédiction d'évènements cardiovasculaires uniquement chez les sujets avec des stigmates de néphropathie diabétique dans la cohorte FinnDiane(333). Ainsi, le lien entre la néphropathie diabétique et les évènements cardiovasculaires décrits dans les études pourrait être, entre autres, l'apoC3. Le taux plasmatique d'apoC3 est également un marqueur de progression de la maladie rénale chronique chez les sujets avec un diabète de type 1, rendant encore un peu plus fort le lien qui semble exister entre apoC3 et néphropathie diabétique(480).

Une autre étude a retrouvé un lien entre le taux d'apoC3 et la survenue d'évènements coronariens dans le diabète de type 1, indépendamment du taux de HDL, LDL, de la

durée de diabète ou de l'HbA1c(479). Néanmoins, l'association entre apoC3 et évènements coronariens était perdue après ajustement sur les triglycérides, soulignant le lien étroit entre le taux d'apoC3 et le taux de triglycérides(479). L'apoC3 restait cependant un meilleur marqueur du risque de coronaropathie dans cette population que le taux de triglycérides.

Dans l'étude du DCCT, le taux d'apoC3 circulant et le taux d'HDL associés à l'apoC3 ressortaient comme éléments prédictifs de la survenue d'un évènement cardiovasculaire(481).

Ce taux d'apoC3 associé aux HDL a aussi été retrouvé comme prédicteur des évènements cardiovasculaires chez des sujets qui n'étaient pas diabétiques de type 1(482).

Dans le diabète de type 2, une concentration élevée d'apoC3 au niveau pancréatique favorise l'inflammation et la dysfonction des cellules beta(483). Le taux d'apoC3 circulant a été retrouvé comme significativement associé à la survenue du diabète de type 2, après ajustement sur les facteurs de confusion (âge, sexe, IMC, antécédents familiaux etc)(484).

L'augmentation de l'apoC3 sérique est aussi associée à l'hypertriglycéridémie, puisqu'elle est un inhibiteur direct de la LPL(485). Elle interagit aussi avec le récepteur médié par l'apoE, en diminuant la captation des remnants au niveau hépatique(486). Ceci est en accord avec les résultats retrouvés chez des sujets ayant naturellement des taux d'apoC3 bas, qui ont alors une augmentation de la clairance des triglycérides des VLDL et une augmentation du passage des VLDL remnants en LDL, ce qui suggère une activité de la LPL plus intense lorsque les taux d'apoC3 diminuent(487). Néanmoins, chez des sujets présentant une hyperchylomicronémie familiale avec un déficit en LPL, une réduction du taux d'apoC3 circulant était associée à une réduction des triglycérides, ce qui montre que l'action secondaire à la réduction de l'apoC3 sur les triglycérides est probablement favorisée par d'autres mécanismes que seulement une augmentation de la LPL, et notamment la clairance hépatique des lipoprotéines riches en triglycérides(488). Une étude portant sur un traitement par anti-apoC3 (volanesorsen)

chez des sujets avec un diabète de type 2 a aussi montré une amélioration de la sensibilité à l'insuline, mais sur un faible nombre de patients (15 patients inclus), suggérant une possible amélioration de l'insulinorésistance lorsque les taux d'apoC3 diminuent(489). Cependant, un essai de plus grand ampleur (114 patients avec un DT2 inclus) n'avait pas retrouvé de résultats similaires, avec notamment aucun changement concernant le HOMA-IR(490).

Il a aussi été retrouvé que les lipoprotéines contenant de l'apoB étaient plus souvent associées aux coronaropathies lorsqu'elles contenaient de l'apoC3 que lorsqu'elles n'en contenaient pas(491). La présence de l'apoC3 dans ces lipoprotéines riches en apoB semble donc être un facteur favorisant la survenue de maladies coronariennes.

De plus, les sujets avec des mutations génétiques engendrant une perte de fonction de l'apoC3 ont des taux de triglycérides moins élevés et font moins d'évènements cardiovasculaires(492). Dans d'autres études, les taux circulants d'apoC3 étaient retrouvés comme étant un marqueur du risque d'évènements cardiovasculaires de façon indépendante par rapports aux autres facteurs de risque habituels(479):(481,493). Une réduction du taux d'apoC3 dans un modèle murin est aussi associée à une réduction des lésions d'athérosclérose observées dans le diabète, que ce soit par une diminution de l'apparition de nouvelles lésions ou par la limitation de la progression de lésions déjà existantes(479).

L'apoC3 est donc une apolipoprotéine impliquée dans la promotion de l'inflammation et dans l'apparition de complications cardiovasculaires, par l'intermédiaire d'une augmentation des triglycérides notamment.

Ces taux d'apoC3 plus élevés ne semblaient pas en rapport avec l'hyperglycémie, puisqu'ils perduraient après diminution des glycémies favorisée par un traitement par iSGLT2 chez les souris(479). Cependant, de fortes doses d'insuline pouvaient normaliser l'apoC3 chez ces animaux(479), témoignant du rôle de l'insuline plutôt que de celui de la glycémie dans la régulation du taux d'apoC3.

5.3.4 Apolipoprotéine CIV (apoC4)

L'apoC4 est une autre apolipoprotéine présente à la surface des lipoprotéines riches en triglycérides et des HDL. Peu d'études ont été réalisées sur cette apolipoprotéine.

Une élévation du taux d'apoC4 semble associé à une élévation du taux de triglycérides, avec notamment une concentration de VLDL plus importante chez des souris surexprimant l'apoC4, mais à des taux supraphysiologiques(494). Chez l'Homme, un polymorphisme de l'apoC4 a été retrouvé associé à des triglycérides modérément élevés et à une augmentation du risque de maladie coronarienne dans une cohorte chinoise(495).

Il existe cependant trop peu de données à l'heure actuelle pour pouvoir conclure sur le rôle précis de l'apoC4 dans les dyslipidémies et dans le risque cardiovasculaire global.

5.4 Apolipoprotéine E (apoE)

L'apoE est retrouvée à la surface de nombreuses lipoprotéines, comme les chylomicrons, HDL, LDL ou VLDL. L'apoE a une grande affinité pour le LDL-r(496), de même que pour le LRP avec l'aide de l'apoC1(497). L'apoE permet la clairance des chylomicrons et des VLDL(498).

L'apoE est synthétisée par le foie et l'intestin, comme les autres apolipoprotéines, mais peut aussi être synthétisée au niveau du cerveau(499), des surrénales ou encore des reins. Cette synthèse possible par de multiples tissus reflète les rôles différents que peut avoir cette protéine dans l'organisme.

Il existe plusieurs isoformes de l'apoE : E2, E3 et E4. C'est l'isoforme E3 qui est la plus fréquente dans la population (60-70% de la population). Viennent ensuite par ordre de fréquence la forme E4 et la forme E2(500). ApoE3 et apoE4 ont une affinité similaire pour le LDL-r, alors que l'apoE2 a une affinité moindre pour ce récepteur(500).

L'apoE agit sur l'efflux de cholestérol avec l'apoA1 en favorisant le flux de cholestérol libre des macrophages vers les HDL(501). Elle facilite aussi la clairance des VLDL et IDL, qui sont éliminés plus vite lorsqu'ils contiennent de l'apoE(502).

Chez l'animal, chez des souris déficientes en apoE, il est retrouvé une augmentation du cholestérol circulant, alors que chez des lapins ou des souris surexprimant l'apoE le taux de cholestérol circulant diminue(503).

6. Lipoprotéine(a) (Lp(a))

La Lp(a) est une lipoprotéine bien connue maintenant pour son rôle dans la survenue des maladies cardiovasculaires(504). Son taux, déterminé génétiquement, confèrerait un risque de survenue d'évènements cardiovasculaires lorsqu'il est retrouvé élevé(505).

Concernant le diabète, il semblerait qu'un faible taux de Lp(a) soit associé à un plus grand risque de diabète de type 2(506–509). Cependant, il est difficile de savoir à l'heure actuelle s'il existe une relation causale entre un faible taux de Lp(a) et un risque augmenté de diabète de type 2, les études sur le sujet étant peu nombreuses et avec des conclusions hétérogènes(510). La présence de certaines isoformes d'apoA semblent aussi favoriser la survenue d'un diabète, le poids de l'un ou de l'autre étant difficile à distinguer au cours des études.

En revanche, en ce qui concerne le risque d'évènements cardiovasculaires, il existe bien, y compris chez les sujets vivant avec un diabète, une association positive entre le taux de Lp(a) et le risque de survenue de ces évènements(511). Une large cohorte européenne regroupant plus de 56 000 patients avait retrouvé en 2017 une relation entre un niveau de Lp(a) élevé et des évènements cardiovasculaires (et notamment coronariens), entre des sujets vivant avec un diabète et des sujets non diabétiques. Le HR était à 1.30 [1.15-1.46] pour les évènements coronariens majeurs et à 1.25 [1.12-1.39] pour les évènements cardiovasculaires pour des taux de Lp(a) entre le 67^{ème} et le 89^{ème} percentile, et il était à 1.49 [1.29-1.73] pour les évènements coronariens majeurs et à 1.44 [1.25-1.65] pour les évènements cardiovasculaires pour des taux de Lp(a) au-delà du 90^{ème} percentile comparé au tiers le plus inférieur du taux de Lp(a)(511). La plus forte association entre un taux de Lp(a) élevé et les maladies cardiovasculaires était retrouvée chez les sujets vivant avec un diabète.

Il avait été retrouvé la même chose dans une cohorte chinoise de sujets avec un diabète de type 2(512).

La Lp(a) est aussi associée au risque de récurrence des pathologies, avec un risque plus important de récurrence d'évènement cardiovasculaire en cas de Lp(a) élevée chez les sujets vivant avec un diabète, et ce quel que soit le niveau d'HbA1c(513).

Le taux de Lp(a) semble également influencer le pronostic des patients avec évènement cardiovasculaire, si l'on en croit les résultats d'une étude publiée en 2018, qui retrouvait une moins bonne récupération des sujets avec un diabète de type 2 après un AVC ischémique lorsque les taux de Lp(a) étaient plus élevés(514).

Concernant le diabète de type 1, les données sont beaucoup moins nombreuses. Il semble quand même qu'un taux de Lp(a) élevé (>30mg/dL) soit associé à un risque plus élevé de complications après un évènement cardiovasculaire dans cette population(515).

En ce qui concerne les complications microvasculaires du diabète, un taux élevé de Lp(a) semble associé à une augmentation du risque de néphropathie diabétique chez les sujets avec un diabète de type 2, potentiellement en raison de l'effet pro-athérogène de celle-ci(516,517). De façon associée, lorsque les sujets vivant avec un diabète souffrent d'une néphropathie diabétique avec insuffisance rénale, la clairance de la Lp(a) est diminuée, et chez les sujets avec protéinurie, l'élimination urinaire des protéines est augmentée ce qui peut favoriser la production hépatique de lipoprotéines, dont la Lp(a). Le taux plasmatique de Lp(a) peut alors augmenter, et donc les potentielles conséquences cardiovasculaires associées à un taux plasmatique de Lp(a) plus élevé peuvent aussi être plus importantes(518,519).

Chez les sujets ayant eu une transplantation rénale, on assiste à une diminution du taux de Lp(a), soulignant l'impact de l'insuffisance rénale, notamment avancée, dans le métabolisme de la Lp(a)(520).

Les effets des traitements hypolipémifiants sur la Lp(a) ont été analysés. Il en ressort que l'utilisation de statines ne modifie pas de façon significative le taux de Lp(a) chez les sujets à haut risque cardiovasculaire(521). L'ézétimibe, quant à lui, semble avoir un effet modeste de diminution de la Lp(a) chez les sujets avec une hypercholestérolémie(522).

Mais l'effet le plus important sur la Lp(a) est sans doute celui obtenu par les inhibiteurs de PCSK9. En effet, quel que soit l'inhibiteur de PCSK9 étudié (evolocumab ou alirocumab), la Lp(a) est retrouvée diminuée, tout comme le LDL cholestérol(523–525).

Un taux de Lp(a) plus faible étant parfois retrouvé dans les études comme associé à un sur-risque de développer un diabète de type 2, les auteurs de ces études se sont intéressés aux effets secondaires de la baisse du taux de Lp(a) par les inhibiteurs de PCSK9. Un sur-risque de développement d'un diabète de type 2 n'a été retrouvé que dans certaines de ces études, le bénéfice en terme de réduction des événements cardiovasculaires étant largement plus favorable que le risque d'élévation des glycémies chez les sujets non diabétiques. La glycémie moyenne de même que l'HbA1c étaient restées stables chez les sujets vivant avec un diabète, témoignant du faible impact de la diminution de la Lp(a) pharmacologiquement obtenue sur le métabolisme glucidique(526–528).

7. Protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP)

La CETP permet l'échange d'esters de cholestérol et de triglycérides entre les HDL et les lipoprotéines riches en apoB(443,444). Il a été démontré dans des études *in vitro*(529), chez la souris transgénique exprimant la CETP(530) ainsi que dans des études cliniques avec des variants génétiques impliquant la CETP(531,532) que cette protéine va transférer le cholestérol vers les lipoprotéines riches en apoB, diminuant de fait le transport reverse du cholestérol via les HDL.

Chez des sujets d'origine asiatique présentant un cholestérol total élevé par élévation du HDL cholestérol, il a été retrouvé une mutation génétique affectant la CETP(531,533). En l'absence de CETP, il est retrouvé un moindre transfert des esters de cholestérol des HDL vers les lipoprotéines riches en triglycérides, comme attendu, avec des HDL plus riches en esters de cholestérol. Cela s'accompagne d'une élévation de l'apoA1, par diminution du catabolisme plutôt que par augmentation de sa production(534), des phospholipides et du cholestérol non estérifié. Le taux de HDL cholestérol est plus élevé dans cette population de sujets n'exprimant pas la CETP, avec des taux de LDL

cholestérol et d'apoB plus bas(533). Les particules LDL sont aussi plus petites, et avec une moins grande affinité pour le LDL-r(535).

De cet effet de la CETP sur les lipoprotéines est née l'idée que la CETP pourrait être impliquée dans la survenue des maladies cardiovasculaires, et aurait donc un rôle pro-athérogène(536). La réalité semble néanmoins plus contrastée, puisque des essais cliniques impliquant un inhibiteur pharmacologique de la CETP n'ont pas démontré de bénéfices sur le plan cardiovasculaire, malgré une diminution drastique des taux de CETP(537). De plus, des études menées chez des sujets avec des activités de la CETP et de la lipase hépatique réduites ont mis en évidence une augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires(538). Les effets de la CETP semblent aussi être dépendants du taux de HDL cholestérol circulant. Ainsi les sujets avec une mutation du gène de la CETP diminuant son activité, mais une augmentation faible à modérée des particules HDL ont un risque de maladies cardiovasculaires plus élevé, alors que ceux gardant une activité CETP intacte ou ayant une activité CETP réduite mais avec une augmentation du HDL cholestérol expérimentent moins de maladies cardiovasculaires(539).

Il a aussi été retrouvé une activité de la CETP élevée dans plusieurs conditions pathologiques, comme l'hypercholestérolémie(540,541), l'hyperlipidémie combinée, la dysbetalipoprotéïnémie(542), l'hyperchylomicronémie sévère(541) ou le syndrome néphrotique(543). On peut ainsi penser qu'une activité plus importante de la CETP peut être associée aux dyslipidémies, mais il est aussi possible que cette élévation de l'activité de la CETP soit plutôt une conséquence de la dyslipidémie(544). D'autres éléments environnementaux sont associés à la CETP, comme l'exercice physique(545), connu pour faire augmenter le taux de HDL cholestérol et qui est aussi associé à une diminution de la concentration de la CETP. Le tabagisme, lui-même associé à une diminution du HDL-cholestérol, est aussi associé à une activité CETP plus importante(546). La concentration et l'activité de la CETP peuvent donc être influencées par des paramètres d'environnement, eux-mêmes associés à une augmentation ou une diminution du risque cardiovasculaire.

Comme nous l'avons vu précédemment, dans les modèles animaux, les souris et les rats n'expriment naturellement pas la CETP, alors que les lapins le font. Ainsi, chez des souris transgéniques exprimant la CETP, il existe une diminution du HDL cholestérol et une augmentation des lésions d'athérosclérose qui surviennent plus précocément(547). Ces résultats étaient encore plus marqués chez les souris déficientes en apoE et en LDL-r(548). Cependant, chez des souris exprimant la LCAT et la CETP humaines, l'expression de la CETP réduisait les lésions d'athérosclérose en rendant les particules HDL moins dysfonctionnelles et en permettant le transfert des esters de cholestérol contenus dans les HDL vers le foie(549).

Les essais d'inhibition de la CETP chez l'animal ont montré globalement des résultats concordants avec ceux obtenus chez les animaux déficients en CETP(550,551). Chez ces animaux qui ont eu une inhibition pharmacologique de la CETP, les lésions d'athérosclérose étaient plutôt réduites, avec une hausse du HDL cholestérol(551,552). Cependant, chez les animaux présentant une hyperlipidémie sévère, le traitement par inhibiteurs de la CETP n'avait pas d'effet sur l'athérosclérose, malgré une réduction de 70% de la CETP et une hausse de 20% du HDL cholestérol, peut-être à cause d'une augmentation concomitante des triglycérides(553).

Chez l'Homme, les mêmes molécules ont été utilisées pour inhiber la CETP. Il en résulte un profil lipidique assez similaire, avec une élévation du HDL cholestérol chez les personnes avec une dyslipidémie légère et des taux de HDL cholestérol de base bas(554,555). Mais, malgré ces effets sur le profil lipidique, les molécules inhibitrices de la CETP n'ont pas atteint leur stade de développement final, par manque d'effet dans les études sur les événements cardiovasculaires, voire à cause d'une certaine toxicité (augmentation de la production d'aldostérone, de cortisol et d'endothéline, résultant en une élévation de la pression artérielle, et augmentation de la mortalité de 58% chez les sujets à haut risque cardiovasculaire(556)) pour ce qui concerne le torcetrapib(557–559). Ainsi, les études sur les inhibiteurs spécifiques de la CETP ont finalement été assez décevantes en terme de résultats cardiovasculaires, malgré une franche augmentation du HDL cholestérol et une baisse du LDL cholestérol. S'intéresser à l'inhibiteur physiologique de cette protéine paraît donc un autre moyen de moduler l'activité de

cette protéine, possiblement de façon plus fine, et donc, peut-être, de diminuer aussi le risque cardiovasculaire.

Toutefois, tous les inhibiteurs pharmacologiques de la CETP ne sont pas abandonnés, puisqu'un essai est actuellement en cours avec l'orbicetrapib, qui a montré, en association aux statines ou à l'ezetimibe, une réduction du LDL cholestérol de 42 à 51% selon la dose utilisée, une réduction de la Lp(a) de 33.8 à 56.5% et une augmentation du HDL de 165% lorsque le traitement est associé aux statines, et une réduction du LDL cholestérol de 63.4% lorsque le traitement est associé à l'ezetimibe, ce qui revient à ce qui est observé avec les anti PCSK9 associés aux statines. L'étude sur les effets cardiovasculaires de ce traitement chez les sujets en prévention secondaire, contre placebo, a commencé en 2022, et devrait se finir en 2026(560). D'autres études sur les événements cardiovasculaires chez des sujets avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote sont aussi en cours(561–563).

8. Lipoprotéines et risque cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires restent à l'heure actuelle la première cause de mortalité, en France et dans le monde, malgré une avancée dans les traitements et dans la prise en charge des patients(564). Au-delà des dosages classiquement faits des lipoprotéines (HDL, LDL, TG, cholestérol total) pour l'éventuelle indication d'un traitement hypolipidémiant, la littérature est actuellement de plus en plus abondante sur le rôle du dosage des apolipoprotéines et autres lipoprotéines pour une évaluation plus précise du risque cardiovasculaire.

L'apoB étant présente à la surface des particules athérogènes, et l'apoA1 majoritairement présente à la surface des particules anti-athérogènes, le taux d'apoB est retrouvé dans la littérature associé à un risque cardiovasculaire augmenté, alors que le taux d'apoA1 est plutôt associé à un risque cardiovasculaire diminué(565). Il est même retrouvé dans des études que le taux circulant d'apoB serait un meilleur marqueur du risque cardiovasculaire que les taux de LDL ou HDL plasmatiques(566,567). Une large étude suédoise ayant inclus un peu plus de 175 000 patients s'est intéressée à la mesure

du taux d'apoB et au risque d'évènement cardiovasculaire(568). Les patients ont pour cela été suivis en moyenne 5.5ans, et il en résulte que le taux d'apoB mais aussi le ratio apoB/apoA1 étaient des bons prédicteurs du risque de décès par infarctus du myocarde (IDM) dans cette population. Le risque de décès par IDM, après ajustement sur l'âge, le taux de cholestérol total et le taux de triglycérides, était multiplié par 2.7 à chaque déviation standard supplémentaire d'apoB mesurée. Il était même multiplié par 3.6 chez les sujets de moins de 70ans. Cette étude a également montré que le taux de LDL cholestérol était moins performant pour prédire ces décès par IDM que le taux d'apoB, et ce chez les hommes comme chez les femmes.

Ces résultats sont concordants avec une autre étude danoise de vaste ampleur menée chez 9231 personnes, et qui retrouvait que le taux d'apoB prédisait mieux le risque de maladie cardiovasculaire que le taux de LDL plasmatique, avec des hazard ratio compris entre 1.8 et 2.6 selon les évènements cardiovasculaires(569). Une autre étude avait aussi démontré l'utilité du dosage du rapport apoB/apoA1 dans la prédiction de l'IDM, rapport qui était plus performant dans ce but que le ratio TG/HDL qui peut être plus souvent utilisé(570). Il en était de même avec l'étude NHANES III dans laquelle le ratio apoB/apoA1 était associé à un hazard ratio de 2.14 concernant les décès de cause cardiovasculaire, alors que le ratio TG/HDL avait un hazard ratio de 1.10(571). Le dosage des apolipoprotéines pourrait aussi être intéressant chez les patients traités par statines, afin de mieux évaluer leur risque cardiovasculaire. En effet, une étude réalisée chez des hommes de 45 à 73 ans et femmes de 55 à 73 ans aux Etats-Unis avait retrouvé que le taux d'apolipoprotéines mais pas celui de LDL cholestérol était prédictif du premier évènement cardiovasculaire chez des sujets en prévention primaire, et seuls les taux d'apoB et le ratio apoB/apoA1 permettait une bonne prédiction d'un tel évènement cardiovasculaire chez ces sujets traités par statines(572). L'Association Américaine du Diabète et le Collège Américain de Cardiologie recommandent d'ailleurs le dosage de l'apoB chez les personnes traitées par statines afin de mieux évaluer leur risque cardiovasculaire résiduel(573).

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe une littérature de plus en plus abondante sur le rôle des triglycérides dans les évènements cardiovasculaires, notamment dans le risque cardiovasculaire résiduel une fois le LDL cholestérol rendu à

l'objectif. Le dosage de l'apoB permet d'ailleurs une mesure indirecte des lipoprotéines riches en triglycérides. Les particules remnantes sont aussi des particules connues pour leur effet pro-athérogène. L'augmentation de la sécrétion des triglycérides associée à une diminution de la lipolyse chez les sujets présentant une hypertriglycéridémie entraîne une formation accrue de VLDL et chylomicrons remnants. Les remnants sont enrichis en cholestérol, plutôt peu riches en apoC mais plus riches en apoE(574). L'hyperlipidémie de type III de la classification de Fredrickson est un exemple caricatural de l'effet de ces particules remnantes sur le risque cardiovasculaire. Au cours de cette dyslipidémie, il existe une affinité moindre des remnants pour le LDL-r, et donc une diminution de leur clairance, ce qui se traduit par une élévation à la fois du cholestérol et des triglycérides chez ces patients. S'ajoutent aussi chez ces sujets souvent une insulino-résistance, un syndrome métabolique et/ou un diabète, pouvant participer au risque cardiovasculaire par d'autres biais également. Ces particules remnantes sont particulièrement athérogènes, puisque du fait de leur taille réduite, elles pénètrent plus facilement la paroi endothéliale, et adhèrent mieux à la matrice du fait de la présence en leur sein d'apoC3 et d'apoE. Leur dégradation dans la paroi endothéliale induit le relargage de substances bioactives, qui favorisent l'inflammation et la dysfonction endothéliale. Ces particules sont ensuite captées par les monocytes et macrophages, ce qui induit la formation de cellules spumeuses, et donc le début de lésions d'athérosclérose. Une étude réalisée sur 221 patients atteints de cette forme de dyslipidémie a retrouvé un risque de maladie coronarienne multiplié par 3, et un risque d'artériopathie des membres inférieurs multiplié par 13 dans cette population, comparé à des sujets normolipidémiques(575). Cela illustre le caractère particulièrement délétère de ces particules sur le plan cardiovasculaire, et notamment pour l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

En somme, une élévation des triglycérides(576,577), des lipoprotéines riches en triglycérides(578,579) et des remnants(330,580) dans l'organisme se traduit par une élévation du risque d'évènements cardiovasculaires et une augmentation du risque de mortalité toute cause. Cette élévation des triglycérides « totaux », venant à la fois de l'accumulation des lipoprotéines riches en triglycérides et des remnants est retrouvée associée à l'athérosclérose et à des lésions inflammatoires au niveau des vaisseaux, à un

stade infraclinique, chez des sujets n'ayant jamais eu de statines et sans pathologie cardiovasculaire connue(578). Ce paramètre permet aussi d'évaluer le risque cardiovasculaire résiduel chez les sujets diabétiques et/ou traités par statines(581,582). Les effets des traitements réduisant les triglycérides sont discutés en terme de réduction du risque cardiovasculaire avec un effet positif dans certaines études, après ajustement sur le LDL cholestérol en présence de statines(583) ou dans un contexte de syndrome métabolique avec dyslipidémie marquée et en prévention primaire(584), et un effet plutôt neutre dans d'autres études(585). Une méta-analyse avait retrouvé un effet globalement positif des traitements réduisant les triglycérides, avec un résultat positif sur la prévention des évènements coronariens, alors qu'il n'y avait pas d'effet retrouvé sur la survenue d'AVC ischémiques, la mortalité toute cause, la mortalité de cause cardiovasculaire, les morts subites ou la mortalité de cause non vasculaire(586). De plus, on ne sait pas précisément quelle famille est ainsi réduite par ces traitements (lipoprotéines riches en triglycérides, remnants etc), ce qui rend compliquée une analyse plus fine du rôle de chacun sur le risque cardiovasculaire global.

Les variations au cours du nyctémère des lipoprotéines sont aussi des éléments potentiellement athérogènes. Ainsi un pic de triglycérides en post-prandial pourrait être associé à la survenue d'évènements cardiovasculaires. C'est ce qui est retrouvé dans la Copenhagen City Heart Study(587) menée chez 7587 femmes et 6394 hommes issus de la population générale. Une augmentation post-prandiale de 1mmol/L de triglycérides était associée à une augmentation du risque d'IDM (x2.2 chez les femmes et x1.6 chez les hommes, avec des hazard ratio qui augmentent avec l'augmentation de l'élévation des triglycérides jusqu'à x16.8 et x4.6 respectivement), de lésions ischémiques coronariennes (x1.7 chez les femmes, x1.3 chez les hommes, jusqu'à x3 chez les femmes et x2.9 chez les hommes) et de mortalité toute cause (x1.3 dans les 2 sexes, jusqu'à x4.3 chez les femmes et x2 chez les hommes). L'élévation des triglycérides en post-prandial semble être un meilleur prédicteur d'évènements cardiovasculaires chez les femmes que chez les hommes, et ce de façon indépendante après ajustement sur les autres espèces lipidiques, l'âge, le statut tabagique etc comme retrouvé dans la Women's Health Study(336). Un pic de triglycérides en post-prandial a aussi été retrouvé associé à la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques(588). Des résultats sur la

mortalité cardiovasculaire ou toute cause sont retrouvés dans la Norwegian Counties Study(589), qui a inclus plus de 86 000 sujets. Les hazard ratio d'augmentation du risque de mortalité par 1mmol/L d'augmentation de triglycérides étaient de 1.16 pour la mortalité toute cause, 1.20 pour la mortalité de maladie cardiovasculaire, 1.26 pour la mortalité sur cardiopathie ischémique et 1.09 pour la mortalité suite à un AVC. Néanmoins dans cette étude l'association entre mortalité cardiovasculaire et triglycérides post-prandiaux disparaissait chez les femmes après ajustement sur le taux de HDL cholestérol, et dans les 2 sexes après prise en compte du score de risque de maladies cardiovasculaires de Framingham, suggérant un potentiel rôle additionnel mais non prépondérant de maladies ou de décès de cause cardiovasculaire en comparaison aux facteurs de risque cardiovasculaires classiquement établis.

PROBLEMATIQUE

Problématique

La littérature est surtout abondante sur le risque de maladie cardiovasculaire dans le diabète de type 2, mais le risque cardiovasculaire dans le diabète de type 1 est probablement moins documenté.

Ainsi, le calcul du risque d'évènements cardiovasculaires à 10ans chez le sujet avec un diabète de type 1 est souvent extrapolé à partir des outils utilisés pour l'évaluation du risque du diabète de type 2(590). Or ces deux types de diabètes sont bien distincts, comme nous l'avons vu, même si certains mécanismes sont similaires en particulier lorsque les sujets avec un diabète de type 1 ont aussi un syndrome métabolique, ce qui est de plus en plus fréquent ces dernières années.

Les sujets avec un diabète de type 1 ont pourtant bien un risque cardiovasculaire augmenté par rapport à la population générale, avec un risque multiplié par 3 environ(591).

Les mécanismes précis à l'origine de ce profil cardiovasculaire plus défavorable chez les sujets avec un diabète de type 1 par rapport à la population générale ne sont pas tout à fait connus. L'augmentation du risque cardiovasculaire, au cours du diabète de type 1, est observé même chez les sujets avec un contrôle optimal du diabète et des facteurs de risque cardiovasculaires, suggérant l'implication d'autres facteurs telles que des anomalies qualitatives et fonctionnelles des lipoprotéines(311).

Les anomalies qualitatives du HDL cholestérol sont un des mécanismes impliqués, mais il n'est sans doute pas le seul.

La CETP a une activité plus importante chez ces sujets, avec un rôle potentiellement pro-athérogène de celle-ci, puisqu'elle permet des échanges d'esters de cholestérol et de triglycérides entre les lipoprotéines riches en apo-B et les HDL. Aussi, elle pourrait aussi être impliquée dans la survenue des évènements cardiovasculaires chez les sujets avec un diabète de type 1.

La CETP a un inhibiteur physiologique : l'apoC1.

L'apoC1 est une protéine ayant de nombreux effets différents, notamment sur le métabolisme des lipoprotéines via son action sur la CETP en particulier. Ses effets semblent différents en fonction de son environnement, et en fonction de sa localisation à la surface des lipoprotéines.

Nous savons que l'apoC1 est déficiente comme inhibiteur de la CETP chez les sujets vivant avec un diabète, mais les mécanismes de cette perte de fonction sont encore inconnus. Il existe une différence majeure entre les sujets vivant avec un diabète et les sujets non diabétiques du point de vue métabolique : leurs glycémies. Bien sûr, un sujet vivant avec un diabète évoluera dans un environnement plus glyqué qu'un sujet non diabétique, et lorsque nous savons les conséquences potentielles de l'hyperglycémie chronique, il semble pertinent de savoir si la perte de fonction de l'apoC1 comme inhibiteur de la CETP pourrait être due *in vivo* à une glycation plus importante.

La réponse à cette question est d'intérêt majeur, puisque les maladies cardiovasculaires sont à l'heure actuelle la principale cause de mortalité dans cette population. L'étude du DCCT(182) a permis de montrer qu'il existe une réduction des événements cardiovasculaires avec un meilleur équilibre du diabète. Néanmoins il existe toujours un risque cardiovasculaire augmenté même chez les patients bien équilibrés. Les causes de cette augmentation du risque cardiovasculaire ne sont pour l'instant pas connues précisément.

TRAVAUX DE THESE

Article 1 : Rôle de l'apolipoprotéine C1 dans le métabolisme lipidique, l'athérosclérose et le diabète

I. Introduction

Comme nous l'avons vu dans l'état de la question, l'apoC1 est la plus petite des apolipoprotéines, avec une structure moléculaire qualifiée de simple(409,410).

Sa relative simplicité apparente cache néanmoins une réelle complexité dans sa fonction. En effet, l'apoC1 est une protéine qui a de nombreux effets, en particulier sur le métabolisme des VLDL et des HDL, et son fonctionnement semble plus complexe que d'autre apolipoprotéines (l'apoC3 en particulier), dont la fonction n'est pas influencée par l'environnement, métabolique notamment, de celle-ci(435).

L'apoC1 est présente majoritairement à la surface des HDL(414,415), et participe au remodelage de ces particules via son effet sur la CETP, dont elle est l'inhibiteur physiologique(417).

Elle est aussi impliquée dans la clairance des VLDL(431), avec un rôle néanmoins modeste.

Enfin, elle a également un rôle dans la modulation de l'inflammation et sur le remodelage vasculaire.

L'étude des effets de l'apoC1 est aussi rendue complexe par les modèles animaux disponibles pour cela. En effet, la CETP est absente chez les rongeurs, ce qui complexifie l'étude des rôles possibles de son inhibiteur physiologique *in vivo*.

Chez l'Homme, le gène de l'apoC1 étant proche de celui de l'apoE, des modifications génétiques de ce gène peuvent toucher à la fonction de l'apoC1 mais aussi à celle de l'apoE(402,403). Cela rend difficile l'interprétation d'une modification du taux d'apoC1 secondairement à une mutation génétique, cette mutation touchant à la fois le taux d'apoC1 mais aussi celui de l'apoE, apolipoprotéine également impliquée dans le métabolisme des lipoprotéines. Il est donc difficile de faire la part des choses dans ce

cas entre l'influence de l'une ou l'autre des ces apolipoprotéines sur les résultats obtenus.

L'apoC1 semble finalement être une protéine qui présente plusieurs fonctions au sein de l'organisme. Son rôle est complexe, et influencé par l'environnement dans lequel elle se trouve, ce qui rend son influence sur les complications cardiovasculaires parfois difficile à interpréter, notamment dans le diabète ou l'obésité.

Nous détaillons dans cette revue de la littérature les différents rôles de l'apoC1, en particulier concernant le diabète et l'athérosclérose.

II. Article 1

Article publié en 2022 dans la revue *Cardiovascular Diabetology*

Rouland et al. *Cardiovascular Diabetology* (2022) 21:272
<https://doi.org/10.1186/s12933-022-01703-5>

Cardiovascular Diabetology

REVIEW

Open Access



Role of apolipoprotein C1 in lipoprotein metabolism, atherosclerosis and diabetes: a systematic review

Alexia Rouland^{1,2}, David Masson^{2,3}, Laurent Lagrost^{2,3}, Bruno Vergès^{1,2}, Thomas Gautier^{2,3†} and Benjamin Bouillet^{1,2,4†*} 

Abstract

Apolipoprotein C1 (apoC1) is a small size apolipoprotein whose exact role is not totally clarified but which seems to modulate significantly the metabolism of lipoproteins. ApoC1 is involved in the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins by inhibiting the binding of very low density lipoproteins (VLDL) to VLDL-receptor (VLDL-R), to low density lipoprotein receptor (LDL-R) and to LDL receptor related protein (LRP), by reducing the activity of lipoprotein lipase (LPL) and by stimulating VLDL production, all these effects leading to increase plasma triglycerides. ApoC1 takes also part in the metabolism of high density lipoproteins (HDL) by inhibiting Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP). The functionality of apoC1 on CETP activity is impaired in diabetes that might account, at least in part, for the increased plasma CETP activity observed in patients with diabetes. Its different effects on lipoprotein metabolism with a possible role in the modulation of inflammation makes the net impact of apoC1 on cardiometabolic risk difficult to figure out and apoC1 might be considered as pro-atherogenic or anti-atherogenic depending on the overall metabolic context. Making the link between total plasma apoC1 levels and the risk of cardio-metabolic diseases is difficult due to the high exchangeability of this small protein whose biological effects might depend essentially on its association with VLDL or HDL. The role of apoC1 in humans is not entirely elucidated and further studies are needed to determine its precise role in lipid metabolism and its possible pleiotropic effects on inflammation and vascular wall biology. In this review, we will present data on apoC1 structure and distribution among lipoproteins, on the effects of apoC1 on VLDL metabolism and HDL metabolism and we will discuss the possible links between apoC1, atherosclerosis and diabetes.

Keywords: Apolipoprotein C1, Diabetes, Atherosclerosis, Lipoprotein metabolism, Triglyceride-rich lipoproteins, High density lipoproteins, Cholesteryl ester transfer protein

Introduction

ApoC1 is the smallest plasma apolipoprotein, composed of 57 amino-acids only. Its very simple structure, together with the analysis of sequence similarities, suggest that

apoC1 reflects most closely the ancestor gene from which derived many other apolipoproteins (apo) such as apoC2, apoC3 and apoE [1]. While the involvement of the three latter in the regulation of plasma triglyceride hydrolysis and lipoprotein remnant uptake has been extensively studied and clearly established over years, apoC1 has long appeared as the “poor relative” of the family. Although its similarities with the ApoE/C2/C4 group initially oriented investigations toward a role in triglyceride-rich lipoprotein (TRL) metabolism [2], apoC1 appears

[†]Thomas Gautier and Benjamin Bouillet are contributed equally to this work

*Correspondence: benjamin.bouillet@chu-dijon.fr

⁴ Service Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Hôpital François Mitterrand, CHU Dijon, BP 77908, 21079 Dijon, France
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

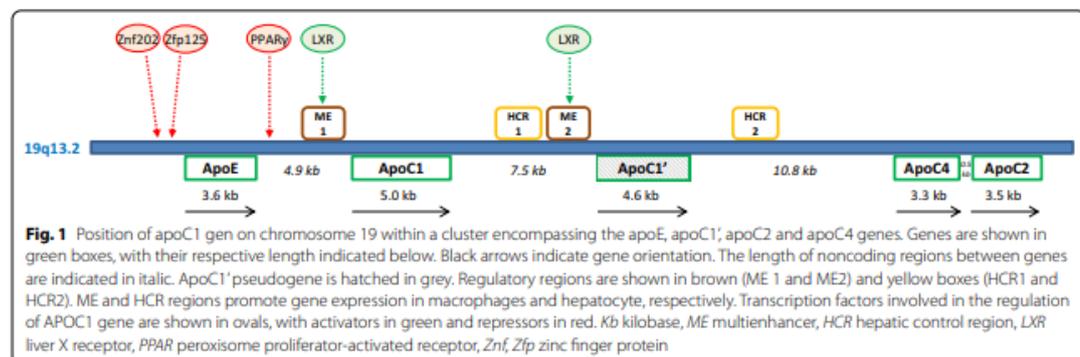
to have a wider impact on different lipoprotein classes, as reflected by its association with HDL (80%) and to a lesser extent with VLDL (20%) in normolipidemic plasma [3, 4]. Accordingly, a substantial amount of studies demonstrated that, beyond its impact on VLDL and chylomicron metabolism, apoC1 plays a key role in the regulation of HDL remodelling [5–11]. This wide range of effects together with a possible role in the modulation of inflammation makes the net impact of apoC1 on cardiometabolic risk difficult to figure out and apoC1 might be considered as pro-atherogenic or anti-atherogenic depending on the overall metabolic context. Investigations of the functions of apoC1 in animal models can somehow be complex, since most rodent models substantially differ from humans concerning several features of lipoprotein metabolism, especially the absence of active CETP, i.e. one of the main target of apoC1 in humans [12–14]. Genetic studies in humans are also hampered by the fact that apoC1 gene polymorphisms are tightly linked to apolipoprotein E variants [15–18]. In addition, making the link between total plasma apoC1 levels and the risk of cardio-metabolic diseases is difficult due to the high exchangeability of this small protein whose biological effects might depend essentially on its association with VLDL or HDL. In this review we will present data

on apoC1 structure and distribution among lipoproteins, on the effects of apoC1 on VLDL metabolism and HDL metabolism and we will discuss the possible links between apoC1, atherosclerosis and diabetes.

ApoC1 structure and gene

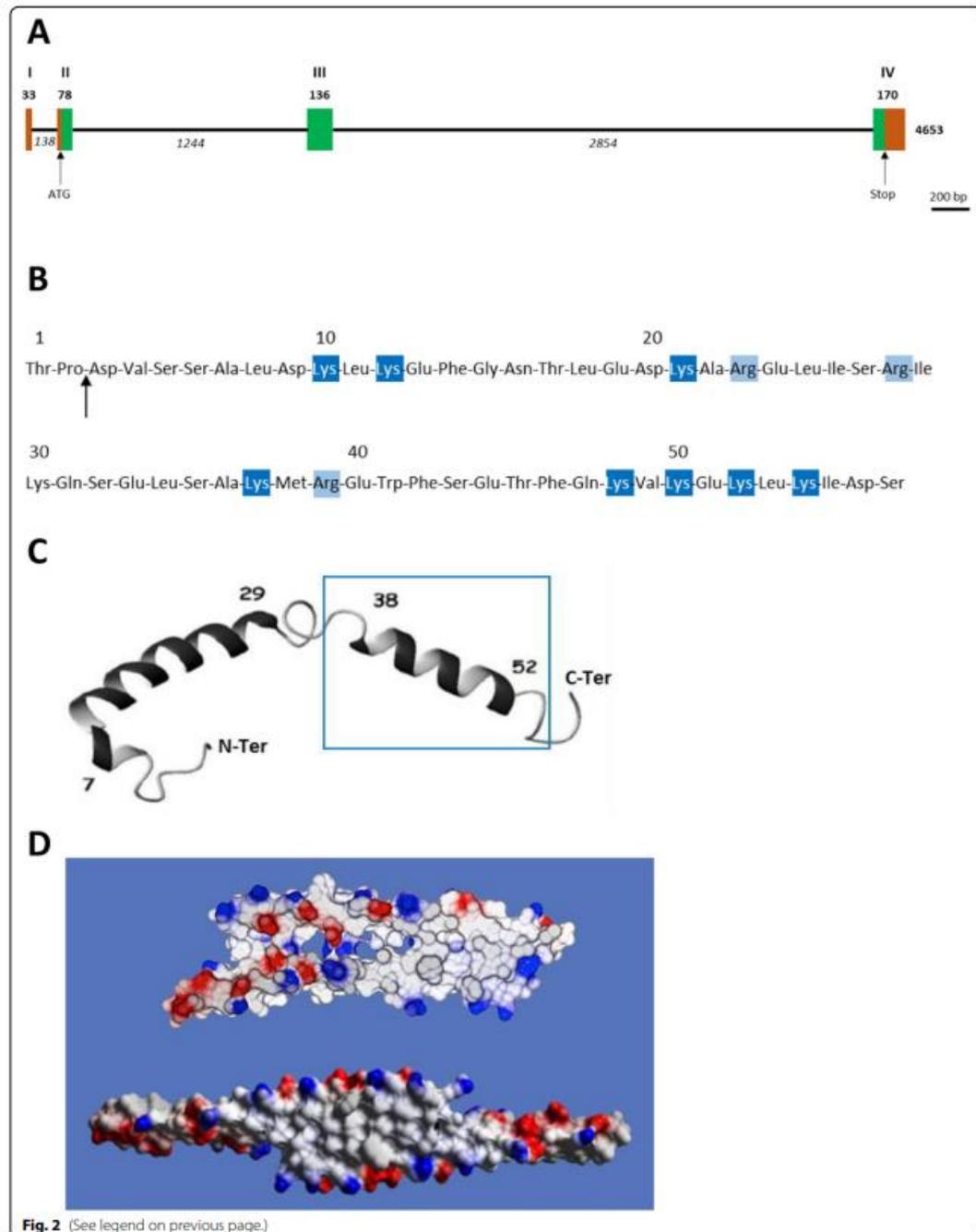
The human apoC1 gene is located on chromosome 19 (locus 19q13.2) [1, 19] within a 45-kilobase cluster encompassing also the apoE, apoC1', apoC2 and apoC4 genes (Fig. 1). It is located 4.3 kb [20–22] or 5.3 kb [19] downstream from the apoE gene, in the same transcriptional orientation. A copy of the apoC1 gene, apoC1' is located 7.5 kb downstream from the apoC1 gene (Fig. 1). The apoC1 gene is 4653 base pairs long while the apoC1' gene is 4387 base pairs long. Both genes contain 4 exons and 3 introns (Fig. 2). No mRNA product of the apoC1' gene can be detected in any tissue, suggesting that it is a pseudogene. The similar structure and the proximity of apoC1 with apoE, C1', C2 and C4 genes suggest that they are derived from a common ancestor gene, with a primordial apolipoprotein gene that was most likely very similar to current apoC1 [1].

The regulation apoC1 gene expression is under the control of regulatory elements located throughout the ApoE/C1/C1'/C2/C4 cluster. These include, among



(See figure on next page.)

Fig. 2 Schematic representation of apoC1. **A** Structure of the transcribed region of the apoC1 gene. Exons are shown as boxes numbered with Roman numerals. Bold numbers are exon lengths, in nucleotides. Italicized numbers are intron lengths. The total length is indicated at the 3'-end of the gene. Beginning (ATG) and end (Stop) of translation are shown with black arrows. Untranslated and translated exonic sequences are shown in brown and green, respectively. **B** Primary structure of apoC1. Basic aminoacid residues are highlighted in dark blue for lysine and light blue for arginine. A lysine-rich cluster spans from residues 48 to 54. The vertical arrow represents the described possible site of truncation of apoC1 [35]. **C** Conformation of apoC1 with 2 α -helices according to [36] (permission validated by editor). The N-terminal helix spans from residues 7 to 29, the C-terminal helix from residue 38 to 52. The two helices are separated by an unstructured, hinge region. The conformation according to 2 or one α -helix might depend on the hydrophobicity of the environment. The blue frame delineates the region associated with the CETP-inhibitory effect. **D** Conformation of apoC1 with one α -helix with two possible dimeric associations according to [37] (permission validated by editor). Positively charged residues are shown in blue; negatively charged residues are shown in red. Hydrophobic clusters resulting from dimerization are visible as white/grey patches



others, two copies of hepatic control regions (HCR-1 and HCR-2) and two copies of multienhancers (ME-1 and ME-2) (Fig. 1). While HCR sequences are required for the expression of apoC1 gene in hepatocytes [23], ME-1 and ME-2 play a significant role in stimulating its expression in macrophages through the binding of the Liver X Receptor (LXR) via LXR response elements [24]. On the opposite, a Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) gamma response element located in the intergenic region between apoE and apoC1 was shown to be involved in a negative effect of glitazones on apoC1 gene expression in hepatocytes [25, 26]. Finally, apoC1 gene expression was also shown to be downregulated by zinc-finger proteins Znf202 and Zfp125 which play a role in the regulation of genes involved in HDL metabolism and hepatic cholesterol/bile acid elimination on the one hand, and hepatic steatosis and VLDL secretion on the other hand [27, 28]. Importantly, all cis- and trans-regulatory elements mostly exert their effects not only on the apoC1 gene alone but on the whole ApoE/C1/C1'/C2/C4 gene cluster [23, 24, 26–28]. Overall, although apoC1 gene is expressed in many tissues such as lung, skin, testes, spleen, and adipose tissue, the main sites for its expression are the liver and differentiated macrophages [19, 24, 29, 30]. In addition to regulation of apoC1 gene expression at the transcriptional level, the secretion of apoC1 protein can also be modulated post-transcriptionally, with a stimulatory effect in the context of increased cholesterol pool, while cellular triglyceride content had no effect [31].

ApoC1 is synthesized with a 26-residue signal peptide, which is cleaved cotranslationally in the rough endoplasmic reticulum [32]. The mature protein encompasses 57 amino acids for a total molecular weight of 6613 Da, which makes apoC1 the smallest of all circulating apolipoproteins [33, 34] (Fig. 2). In addition, due to its high relative content in basic amino acid residues (7 lysine, 3 arginine), apoC1 is the apolipoprotein with the highest isoelectric point ($pH(I) = 8.3$) [33, 34]. On the opposite, apoC1 contains no histidine, tyrosine, or cysteine residues (for complete primary structure, see Fig. 2). A truncated form of apoC1, devoid of the N-terminal threonine and proline residues could also be detected in plasma and might result from the action of plasma dipeptidyl peptidase IV [35]. While initial nuclear magnetic resonance (NMR) studies indicated that apoC1 is composed of two amphipathic α -helices (residues 7–29 and 38–52) [36] more recent investigations using X-ray diffraction on apoC1 crystals suggest that the whole molecule can form a single α -helix [37] (Fig. 2). The conformation according to 2 or one α -helix might depend on the hydrophobicity of the environment [36, 37]. The amphipathic properties are important for the affinity of apoC1 for different lipoprotein classes [36, 38, 39] and

might also influence its exchangeability between them [40]. Interestingly, apoC1 proteins have the ability to form dimers, or to fold their two α -helices upon one another [37, 41]. Mature apoC1 is devoid of glycosylation and, due to the absence of cysteine residues, of disulphide bonds.

Plasma levels and distribution of apoC1 between lipoproteins

The serum concentration of apoC1 is about 60 mg/L in normolipidemic subjects [3, 13, 42–44]. ApoC1 is mainly measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [13, 45, 46] but the use of mass spectrometry is becoming more and more widespread [47]. ApoC1 is mainly associated with HDL and VLDL in humans [4, 48, 49]. Methodological reports raised the possibility that small, exchangeable apolipoproteins, such as apoC1 [2, 3], might undergo shedding or redistribution between lipoprotein classes especially during extensive ultracentrifugation procedures [50]. Pioneering studies reported that up to 14% of apolipoproteins C are shed from VLDL after 2 ultracentrifugation runs [51], and the recovery of labeled apoC1 in the lipoprotein-free fraction after ultracentrifugation (less than 10% of total pool) was reported in kinetic studies [4].

In normolipidemic subjects, the majority of apoC1 is associated with HDL (80% to 95%) [3, 4]. Additionally, substantial amounts of apoC1 could also be found in chylomicrons in the post-prandial phase [52, 53].

In hyperlipidemic individuals, several groups reported increased plasma levels of apoC1, especially in the context of hypertriglyceridemia or mixed hyperlipidemia, with values reaching 200 mg/L in some studies [3, 43, 45]. However, this phenotype was not always observed [13]. Hypertriglyceridemia or mixed hyperlipidemia, were also associated with alterations in the distribution of apoC1 between lipoproteins, i.e. an enrichment in VLDL at the expense of HDL. Indeed, 49% of apoC1 is associated with VLDL in subjects with hypertriglyceridemia [3] and 43% in subjects with combined hyperlipidemia (high level of triglycerides and LDL cholesterol), whereas the relative amounts of apoC1 in HDL decreased (respectively 51% and 57%) [3]. This relative enrichment of VLDL during hypertriglyceridemia has been proposed to result from 1) increased hepatic apoC1 production coupled with enhanced VLDL secretion and/or 2) redistribution from HDL to VLDL in the circulation [3] since apoC1 has been demonstrated to be a highly exchangeable protein [4, 40].

Role of apoC1 in the VLDL and chylomicron metabolism

Pioneering *in vitro* and *ex vivo* studies demonstrated that apoC1 impairs the clearance of triglyceride-rich lipoproteins (TRLs). It was shown, *in vitro*, in isolated-perfused

rat liver models, that adding human apoC1 to chylomicrons [54] or triglycerides (TG) emulsions [55] led to the inhibition of their hepatic uptake. It was then shown that apoC1 inhibited the apoE-dependent binding of β -VLDL to LRP [56, 57]. It was suggested that this inhibiting action of ApoC1 on the binding of lipoproteins to LRP was related to the displacement of apoE from the lipoproteins since apoC1 peptides were able to displace significant quantities of apoE from β -VLDL and to inhibit the binding of β -VLDL to LRP [58]. In addition, apoC1 could impair the apoE-mediated binding of VLDL to the LDL-R, either by masking the apoE, or by changing the conformation of apoE [59, 60]. Altogether, these studies led to the conclusion that apoC1 inhibited hepatic uptake of TRLs via the impaired binding of these lipoproteins either to LDL-R or to LRP by impairing their interaction via apoE.

The inhibitory effect of apoC1 on TRL clearance could be confirmed *in vivo* in different transgenic mouse models overexpressing human apoC1. All of these transgenic mice displayed an increase in their plasma triglyceride levels and to a lesser extent an increase in their plasma levels of total cholesterol [61–63]. One study showed that the increase in plasma triglyceride levels occurred in a dose-dependent manner according to the expression of the apoC1 transgene [64]. This hypertriglyceridemic phenotype was related to a considerable increase in VLDL levels [63, 65]. It was then shown in VLDL turnover studies that the clearance of VLDL from the circulation was less efficient in apoC1 transgenic mice as compared with control mice. Hepatic VLDL production and extrahepatic lipolysis was not different between mice overexpressing human apoC1 and control mice [65]. These data suggest that the hypertriglyceridemia in apoC1 transgenic mice results primarily from impaired hepatic VLDL particle uptake, in line with the *in vitro* observations. However, the inhibition of VLDL uptake in mice overexpressing human apoC1 was also observed in the context of LDL-R deficiency, suggesting that apoC1 inhibition of VLDL uptake involves another pathway than LDL-R, probably LRP [65]. In addition, it was shown that the overexpression of the VLDL-R in apoC1 transgenic mice had no effect on the hyperlipidemia [66]. This suggests that apoC1 also inhibits the binding of lipoproteins to the VLDL-R, which was also supported by *in vitro* studies [66].

Inhibition of the apoE-mediated hepatic uptake of VLDL is not the sole mechanism accounting for the hypertriglyceridemic effect of apoC1 overexpression since apoC1 transgenic mice also develop hypertriglyceridemia in an apoE-deficient context [8, 67]. Reduced lipoprotein lipase (LPL) activity might account for this effect since it was shown *in vitro* that apoC1 could inhibit

LPL [68]. This inhibitory effect of apoC1 on LPL activity was confirmed *in vivo* in transgenic mice models [67] and was shown to be independent from apoC3 (physiological inhibitor of LPL) and VLDL-R (known modulator of LPL) [69]. The role of apoC1 in inhibiting LPL activity was further confirmed in humans in 28 subjects with kidney failure and on haemodialysis [70]. In this population, the dialysis procedure led to apoC1 depletion in VLDL, making them better substrates for LPL *ex vivo*. Accordingly, the apoC1 content of VLDL was shown to correlate negatively with LPL activity in 81 aged volunteers [71]. Finally, one study conducted in mice deficient for apoE and expressing apoC1 at physiological levels found that apoC1 increased the production rate of hepatic VLDL-TG and VLDL-apoB [64]. This observation is consistent with increased production rate of apoC1 in hypertriglyceridemic individuals [3], although the causal link between both phenomena was not investigated in this clinical study.

Overall, apoC1 affects VLDL metabolism (Fig. 3) as shown by the marked increase in plasma TG levels and the lesser increase in plasma levels of total cholesterol observed in transgenic mice expressing human apoC1. Many data suggest that apoC1 could directly or indirectly inhibit LPL activity, leading to a decrease on the clearance of VLDL. Interestingly, these effects are very similar to the widely documented impact of another small apolipoprotein which is present in high amounts in TRL, apoC3, on TG levels. This might suggest that both proteins could have overlapping functions (see Table 1). In addition, this lipid phenotype could be explained by the inhibitory effect of apoC1 on hepatic receptors LDL-R and LRP, which leads to a decrease in the hepatic uptake of VLDL. However, it should be borne in mind that LDL-R and LRP-mediated uptake is far from being the main pathway for VLDL clearance in humans. In addition, these effects on hepatic receptors have been shown only in animal models expressing apoC1 at supra-physiological levels. Furthermore, one study in a knock-out mouse model on a high-fat, high-cholesterol diet showed that apoC1 deficiency also led to decreased fractional catabolic rate of VLDL [72] while a recent study using transgenic rabbits expressing human apoC1 failed to observe an increase in plasma TG levels on a western diet [49]. These latter data further demonstrate that the impact of apoC1 on TRL metabolism is more complex than that of apoC3 which was consistently shown to exert hypertriglyceridemic effects [73]. Additional kinetic studies in human populations presenting with various clinical conditions are required to get a comprehensive view of the mechanisms involved in triglyceride homeostasis which are modulated by apoC1 in our species.

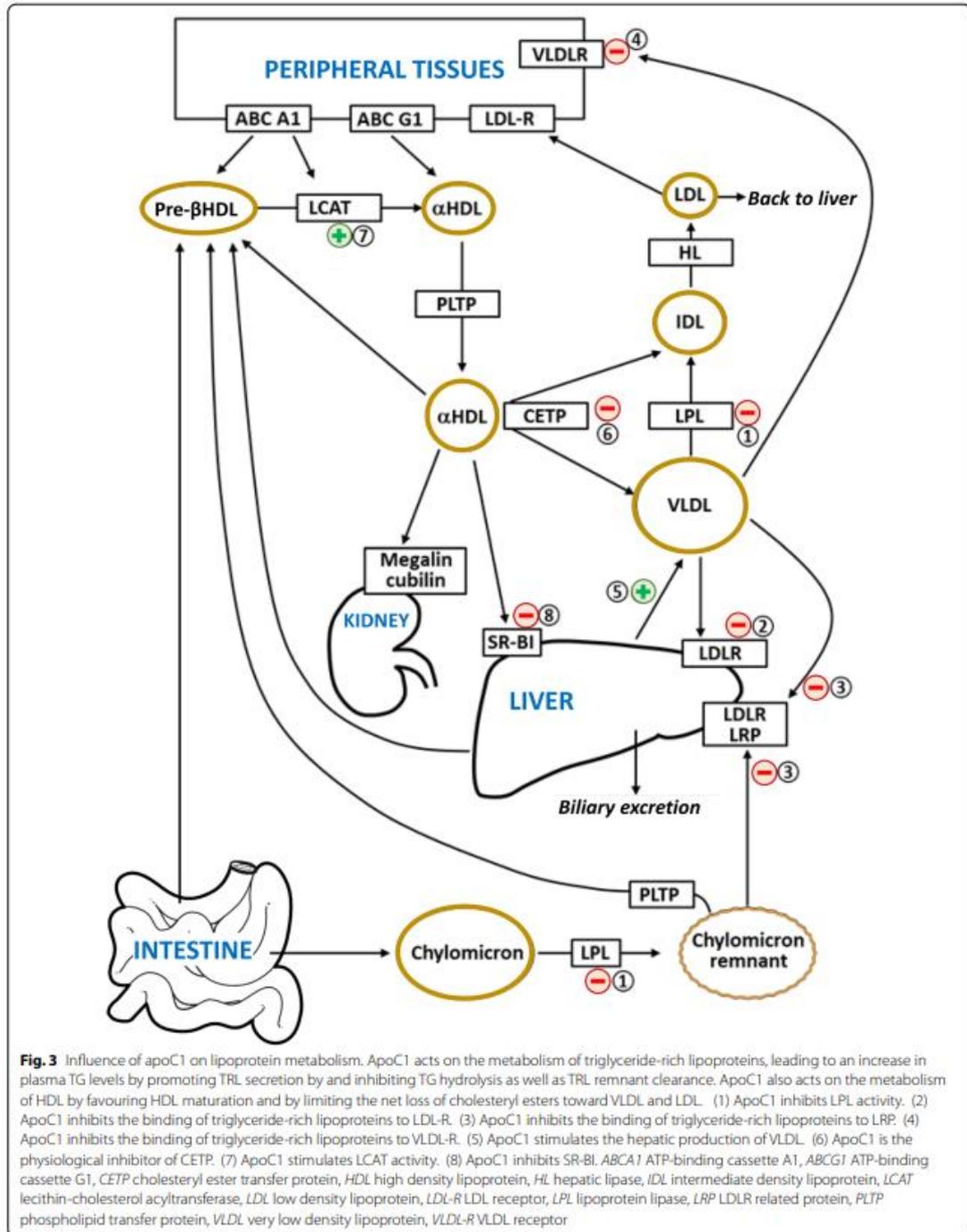


Table 1 Comparison of molecular characteristics and biological effects of apoC1 and apoC3

	ApoC1	Refs.	ApoC3	Refs.
Gene locus—cluster	19q13.32-APOE/C1/C4/C2	[1, 19]	11q23.3-APOA1/C3/A4/A5	[161]
Introns/exons	4/3	[20]	4/3	[161]
Regulatory factors	Activators: LXR Inhibitors: PPAR α ; Znf202; Zfp125	[24–28]	Activators: ChREBP; HNF4 α ; PPAR γ ; FoxO1 Inhibitors: FXR; PPAR α	[159]
Main sources	Liver, macrophages	[19, 24]	Liver, small intestine	[162]
Structure	57 aa-1 or 2 alpha helices	[36, 37]	79 aa-6 alpha helices	[163]
Glycosylations	None	[35, 36]	One: Thr74	[35]
Plasma distribution	TRL, HDL	[4]	TRL, IDL, HDL, (LDL)	[162]
Effect on TRL metabolism	Inhibition of LPL Inhibition of remnant clearance Increased VLDL assembly and secretion	[65, 67, 72]	Inhibition of LPL Inhibition of remnant clearance Increased VLDL assembly and secretion	[73, 164, 165]
Effect on HDL metabolism	Inhibition of CETP Activation of LCAT Increased PON-1 activity	[95, 100] [5, 6] [46]	Generation of pro-apoptotic HDL Inhibition of LCAT Inhibition of cholesterol efflux Impairment of anti-oxidant effect	[76, 166–168]
Effect on inflammation	Binding of LPS Increased macrophage activation	[139, 142]	Production of ROS, IL-6 and MCP-1 by endothelial cells NLRP3 activation in monocytes	[169, 170]
Effect on vascular wall	Apoptosis of VSMCs	[129]	Apoptosis of endothelial cells Adhesion of monocytes Proliferation of VSMCs Sub-endothelial retention of LDL	[169, 171–173]
Effect on diabetes	Reduced fat storage Improved insulin sensitivity	[108]	Apoptosis of beta-cells Induction of insulin resistance	[109, 110]

ApoC1 and apoC3 are small apolipoproteins originating from two different gene clusters. ApoC1 and apoC3 share some similarities, especially regarding their distribution among lipoprotein and their modulatory effect on TRL metabolism. However, their impact on HDL metabolism is opposite, with apoC1 increasing HDL levels and functionality and apoC3 promoting the generation of dysfunctional HDL. Both proteins can affect inflammatory status and vascular biology but through different mechanisms, and with more numerous effects for apoC3. Finally, apoC1 and apoC3 seem to exert opposite effects on mechanisms linked with the onset of diabetes

LXR liver X receptor, *PPAR* peroxisome proliferator activated receptor, *ChREBP* carbohydrate-responsive element-binding protein, *FoxO1* forkhead box O1, *FXR* farnesoid X receptor, *TRL* triglyceride-rich lipoprotein, *IDL* intermediate density lipoprotein, *LDL* low density lipoprotein, *HDL* high density lipoprotein, *LPL* lipoprotein lipase, *CETP* cholesteryl ester transfer protein, *LCAT* lecithin:cholesterol acyltransferase, *CD14* cluster differentiation 14, *TLR4* toll-like receptor 4, *ROS* reactive oxygen species, *IL-6* interleukin 6, *MCP-1* macrophage chemoattractant protein 1, *NLRP3* NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, *VSMCs* vascular smooth muscle cells

Role of ApoC1 in HDL metabolism

In vitro studies have shown that apoC1 could play a role in HDL metabolism by modulating several plasma proteins and cellular receptors involved in the remodelling of these lipoproteins. Indeed, apoC1 partially activates lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) [5, 6] which is involved in the maturation of HDL into spherical particles rich in esterified [74, 75]. This effect of apoC1 is opposite to that of apoC3 which inhibits LCAT activity (Table 1) [76]. Conversely, apoC1 is able to inhibit phospholipase A2 in vitro [7] which is responsible for increased HDL catabolism. However, none of these observations could be confirmed in vivo.

ApoC1 inhibits also hepatic lipase [77] which mediates triglyceride hydrolysis of cholesterol-rich lipoproteins, including HDL. Conde-Knape et al. [8] confirmed the modulating effect of apoC1 on hepatic lipase in vitro but only when apoC1 was located on HDL, and not on the surface of VLDL. In addition, as apoC2 and apoC3 were shown to inhibit hepatic uptake of cholesterol esters of

HDL by the scavenger receptor B1 (SR-B1) [78], the effect of apoC1 on SR-B1 was also studied in vitro and in vivo in mice expressing high levels of apoC1 or in mice lacking apoC1. It was shown that apoC1 substantially diminished the uptake of HDL-bound cholesterol esters via SR-B1 [9].

Overall, these various effects of apoC1 on HDL metabolism (Fig. 3) suggest that the presence of apoC1 would lead to an increase in HDL-cholesterol levels, possibly by reduction of HDL catabolism. This could be confirmed in genetically engineered mice, with significantly lower HDL-C in apoC1 knock-out mice [9, 11] and increased HDL-C in mice overexpressing apoC1 [9, 10]. Once again, these effects should be confirmed in humans but clinical studies are lacking in this respect. Furthermore, studying the impact of apoC1 on HDL metabolism in mice suffers a major drawback since this species, unlike humans, is devoid of CETP which plays a major role in HDL metabolism by promoting the exchange of neutral lipids between HDL and triglyceride-rich lipoproteins.

Importantly, apoC1 plays a major role in CETP activity, as discussed below.

ApoC1, a physiological regulator of CETP

CETP is a lipoprotein-associated glycoprotein that enables the exchange of cholesterol esters (CE) and TG between HDL and TRLs [79, 80]. In vitro studies [81], observations in CETP transgenic mouse models [82] and clinical studies with genetic variants of CETP [83, 84] or treated with CETP inhibitors [85] consistently demonstrated that CETP promotes the net cholesterol enrichment of pro-atherogenic apoB-containing lipoproteins (VLDL and LDL) in parallel with a decrease in the cholesterol content of atheroprotective HDL. This pejorative effect of CETP on plasma lipoprotein profile raised the hypothesis that CETP might represent a relevant target to prevent cardiovascular diseases [86]. However, the pharmacological inhibitors of CETP that were tested so far in large clinical trials led to modest cardiovascular protection despite dramatic reductions in CETP activity [87].

Beside pharmacological compounds, the presence of an endogenous inhibitor of CETP in plasma has long been suspected. In vitro studies showed that CETP has a greater affinity for HDL than for LDL [88] and it could be demonstrated that, while LDL dose-dependently increases CETP activity, HDL exert an inhibitory effect at high doses [89]. These data suggest that a CETP inhibitory factor is associated with HDL. Although some studies found in vitro that apoA1 and apoA2 played a role in this inhibitory effect of HDL, others found a neutral or even an activating effect of apoAs on cholesteryl esters [90–96]. In vitro experiments comparing the modulatory effect of different purified apolipoproteins showed that apoC1 had the strongest inhibitory effect on CETP activity [97–99]. In comparison, apoC3 does not inhibit CETP in vitro [97]. These observations were confirmed in an exhaustive screening of HDL apolipoproteins allowed us to demonstrate that apoC1 was the main contributor to the inhibition of CETP when present as a component of HDL [95]. Furthermore, isolated apoC1 was found to decrease CETP activity in a concentration-dependant manner [95] while the effect of other apolipoproteins on CETP varied depending on the dose used [92]. The mechanisms involved in the inhibitory effect of apoC1 on CETP were investigated in vitro. We could show that the presence of apoC1 decreases the electronegativity of HDL, leading to a dissociation of HDL-CETP complexes [100]. This observation confirms the key role of surface potential in the interaction of CETP with lipoproteins [101, 102]. More into details, our group could demonstrate that this alteration of negative surface charge of HDL could be attributed to the presence of a positively

charged, lysine-rich cluster in the C-terminal α helix of human apoC1, and blocking these amino-acid residues through chemically induced acetylation was associated with a significant decrease in the inhibitory effect of apoC1 on CETP [100]. Interestingly, rabbit apoC1, which unlike human or mouse apoC1 does not modify the electrostatic charge of HDL, is unable to inhibit CETP [12]. These studies thus showed that the electrostatic charge of apoC1 plays a major role in its ability to inhibit CETP.

The physiological relevance of CETP inhibition by apoC1 was first confirmed in vivo in transgenic mice expressing human CETP (CETP-Tg) crossed either with apoC1-knocked out mice (apoC1-KO mice), or with mice overexpressing human apoC1 (apoC1-Tg mice). In CETP-Tg/apoC1-KO mice, we observed that specific CETP activity was dramatically increased when compared with CETP-Tg mice. This was accompanied with significant decreases in the CE content and in the CE-to-TG ratio of HDL, in line with enhanced CETP-mediated neutral lipid exchanges between HDL and apoB-containing lipoproteins in the absence of apoC1 [103]. *Ex vivo*, the HDL of CETP-Tg/apoC1-KO mice interacted more readily with purified CETP than did HDL of CETP-Tg mice, even though these HDL only differed by their apoC1 content [103]. On the opposite, CETP-Tg-apoC1-Tg mice presented a twofold decrease in specific CETP activity compared with CETP-Tg mice [10]. More recently, we developed transgenic rabbits expressing human apoC1 which also helped to demonstrate that the presence of human apoC1 at physiological levels could rescue the lack of inhibitory potential of rabbit apoC1 against CETP, leading once again to an increase in plasma HDL-cholesterol [49].

The inhibitory effect of apoC1 on CETP activity was also confirmed in humans. Indeed, we observed significant negative correlations between plasma levels of apoC1 and CETP specific activity in three cohorts of normolipidemic subjects [12–14]. Although the correlation was less marked in patients with coronary artery disease (CAD) and treated with statins, apoC1 concentration was also positively correlated with the HDL to LDL-cholesterol ratio, suggesting once again that apoC1 might have a positive impact on plasma cholesterol profile through CETP inhibition [13]. However, this negative correlation between apoC1 levels and CETP activity was lost in CAD patients with hypertriglyceridemia or combined hyperlipidemia [13].

The presence of high amounts of TRLs might explain the loss of inhibitory potential of apoC1 in these dyslipidemic patients. Firstly, the abundance of triglyceride-rich lipoproteins, which are preferential acceptors of cholesterol esters from HDL [104, 105], might further stimulate the CETP-mediated cholesterol ester transport and

thus overcome the inhibitory effect of apoC1 on CETP. Secondly, as mentioned above (see “Plasma levels and distribution of apoC1 between lipoproteins” Section), apoC1 is a highly exchangeable protein [4, 40] and the accumulation of VLDL in the bloodstream may lead to its preferential association with this lipoprotein class at the expense of HDL [3]. Importantly, we could show that apoC1 does not inhibit CETP when bound to VLDL [70]. Therefore, the decrease in the relative amounts of functional apoC1 present in the HDL might also explain the loss of negative correlation between apoC1 and CETP activity in subjects with high triglyceride levels. The fact that plasma triglyceride levels correlated positively with apoC1 bound to VLDL (i.e. apoC1 that cannot inhibit CETP), in a sub-group of healthy subjects reinforces the idea that the inhibitory of apoC1 is impaired when TRL accumulate [13].

ApoC1 in diabetes

Plasma apoC1 levels are higher in type 1 and type 2 diabetic patients than in control subjects and we observed a positive correlation with plasma TG [14, 106, 107]. In the context of diabetes, apoC1 would thus appear as positively associated with some cardiometabolic risk factors. However, the causal relationship between high apoC1 levels and diabetes is questionable. In vivo studies in transgenic mice suggest that apoC1 overexpression protects against insulin resistance through reduced fat storage despite elevated plasma TG [108]. On the opposite, apoC3 appears as pro-diabetic by triggering pancreatic beta-cell apoptosis and by promoting insulin resistance via Toll-Like Receptor 2 (TLR2) activation in transgenic mouse models (Table 1) [109, 110]. In men with metabolic syndrome, elevated apoC1 levels were also associated with higher TG levels but lower visceral fat mass [111]. In a study conducted in a small cohort of subjects of American Indian or Mexican ancestry, a structural polymorphism of apoC1, the T45S variant, which is associated with a higher propensity of the protein to undergo N-terminal truncation, was found to be associated with higher prevalence of diabetes secondarily to the onset of obesity [112]. In a 5-year prospective study, although plasma levels of apoC1 correlated positively with a high risk of T2D, this link was lost after adjusting for TG levels [113]. The only genetic study which investigated a most common apoC1 gene polymorphism (rs11568822) in relation with diabetes failed to find a correlation [114]. These observations suggest that apoC1 itself is protective or neutral regarding diabetes risk, and that high apoC1 levels in diabetic subjects might rather be in relation with altered TG metabolism, i.e. increased production and/or lower catabolism of TRLs. Although apoC1, through its involvement in TRL clearance, might influence fat

content in different tissues [11, 115], we observed an association between apoC1 plasma levels neither with adipose tissue areas or distribution (visceral or subcutaneous) nor with steatosis in patients with type 1 or type 2 diabetes, as the correlation between apoC1 and liver fat content disappeared after adjustment for triglyceride-level [106, 107]. High apoC1 levels in diabetic patients thus appear to be a consequence rather than a cause of impaired TG metabolism and fat storage in diabetic patients, but the precise mechanisms involved remain poorly understood. The elevation of plasma TG levels in most diabetic patients might explain only in part this phenomenon since our study in type 1 diabetics showed significantly elevated apoC1 despite TG levels similar to that of control subjects [107].

A loss of the negative correlation between apoC1 and CETP activity was observed in patients with type 1 or type 2 diabetes [14], similarly to what was reported CAD patients with hyperlipidemia. More strikingly, we also reported that CETP activity in both type 1 and type 2 diabetics was higher than that in controls (in agreement with the literature [116–120] despite higher apoC1 levels [14]). This reinforces the notion that apoC1 is dysfunctional in this population. Furthermore, CETP activity was significantly higher in type 2 diabetic patients than in type 1 diabetic patients [14]. This difference can be explained in part by TG levels, which directly stimulate CETP activity [104, 105] and which were 13% and 170% higher in type 1 and type 2 diabetic patients, respectively, than in controls. However, in a subgroup of type 1 diabetics with normal TG levels (below 1.7 mmol/L) CETP activity was still significantly higher than that in controls although TG levels in these 2 groups were not statistically different. In addition, in these type 1 diabetic patients with normal TG levels, there was no correlation between CETP activity and triglyceride levels. Therefore, the greater ability of CETP to transfer cholesterol esters in type 1 diabetic patients is probably related to mechanisms other than hypertriglyceridemia. Hyperglycaemia, which correlated with CETP activity in type 1 diabetic patients, arise as a possible explanation. It is proposed that glycation phenomena plays a key role in the loss of the inhibitory potential of apoC1 in diabetic patients. The presence of apoC1 with glycosylated lysine residues was reported in hyperglycemic diabetic subjects [121]. In vitro glycation of apoC1 was shown to modify its electrostatic properties, leading to a decrease in its ability to inhibit CETP activity [14]. Accordingly, we could confirm in vivo that the electrostatic properties of apoC1 were modified in type 1 diabetic patients [14]. These results are in agreement with the in vitro studies in which acetylation of lysine residues of apoC1 was accompanied by a reduction in its electropositive charge and by

a weakening of its ability to inhibit CETP-induced cholesterol ester transport [100].

A meta-analysis reported an association between a polymorphism of apoC1 (rs4420638) and the risk of developing diabetic nephropathy [122]. In mice overexpressing apoC1, albuminuria and glomerulosclerosis with increased numbers of glomerular M1 macrophages were observed while no renal abnormalities were reported in wild-type mice [123]. In the clinical part of the same study, apoC1 was detected only in the kidneys from autopsied diabetic subjects and not in control subjects and the amount of apoC1 in glomeruli was significantly higher in patients with diabetic nephropathy than in those without diabetic nephropathy [123]. The authors suggest that apoC1 might play a local role in the development of diabetic nephropathy, probably by increasing macrophage activation in renal tissue.

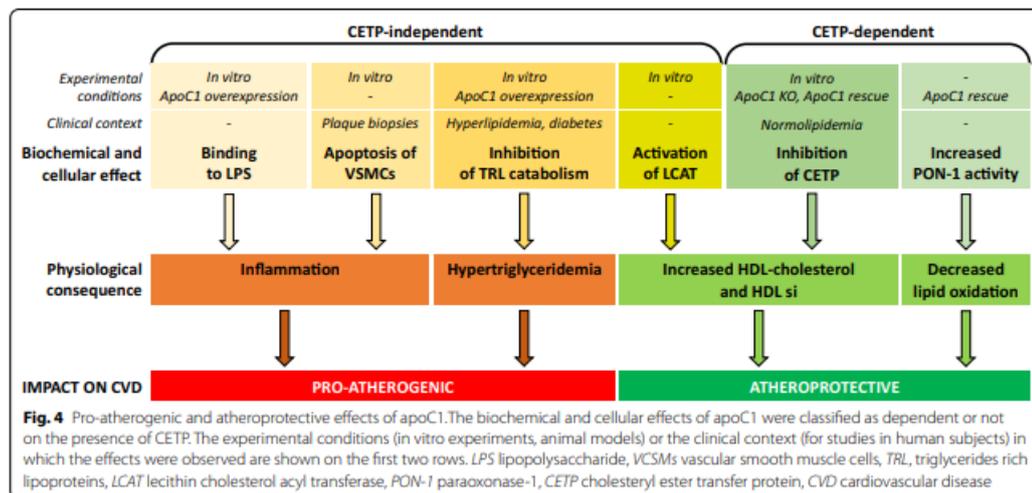
Overall, diabetic states not only lead to elevated apoC1 levels, but also to the generation of structurally modified and dysfunctional apoC1. Beyond the use of apoC1 level as a new marker of diabetes severity, the restoration of apoC1 functionality might help to counteract the deleterious effects of increased CETP activity on plasma lipoprotein profile in this population at high cardiovascular risk.

ApoC1 and atherosclerosis

Atherosclerosis is a complex, multifactorial disease which involves disturbed lipoprotein metabolism, inflammation, and alterations in the function of numerous cell types present in the vascular wall including endothelial

cells, smooth muscle cells (VSMCs) or myeloid cells such as macrophages. ApoC1 is involved not only in many aspects of lipoprotein metabolism, but also in the regulation of inflammatory response and in the biology of some cell components of vascular wall (Fig. 4), making its net impact on atherosclerosis difficult to anticipate at first glance.

Several observations indicate that apoC1 is expressed by different cell types involved in the development of atherosclerotic plaque. The expression of the apoC1 gene was compared in the atheroma lesions of 10 subjects who underwent carotid or femoral endarterectomy and in healthy arteries harvested post mortem [124]. mRNA levels of apoC1 were higher in the carotid and femoral atherosclerotic lesions than in healthy arteries. Macrophages are involved in the initiation and the development of atherosclerotic lesions in vivo [125]. ApoC1 is highly expressed in macrophages, where its expression is tightly regulated by LXR which is deeply involved in the maintenance of cellular lipid homeostasis [24]. It was shown in vitro that human apoC1 increased cholesterol efflux from macrophages thanks to its α -helix conformation [126, 127], and could prevent cholesterol accumulation in macrophages exposed to modified LDL [128]. However, when bone marrow transplants from apoC1-KO or wild-type mice to apoE-KO mice were conducted to assess the specific effect of macrophage-derived apoC1 on the development of atherosclerosis, no difference was found for plasma either lipid levels or atherosclerotic lesions [128]. This indicates that apoC1 in macrophages is not likely to play a major role in the development of



atherosclerotic plaques in vivo, despite its promoting effect on cholesterol efflux demonstrated in vitro. Beside macrophages, some studies reported a role of apoC1 in VSMC biology. It could be shown that apoC1 can induce apoptosis in cultured VSMCs via a mechanism involving neutral sphingomyelinase-ceramide pathway [129], and that apoC1 co-localized with markers of apoptosis (ceramide, caspase-3) in neo-intimal dissections in rabbit models of atherosclerosis [130]. These results suggest that at the local level, apoC1, like apoC3 (Table 1), could be involved in complications of the atherosclerotic process.

Inflammation plays a prominent role from initiation processes to the development of complications of atherosclerosis, as illustrated by the success of anti-inflammatory therapies to reduce major adverse cardiovascular events in high-risk patients [131, 132]. Inflammatory stimuli involved in atherosclerosis are very diverse and include, among others, oxidized lipoproteins and modified lipids but also damage- and pathogen-associated molecular patterns (DAMPs and PAMPs, respectively) [133]. The pro-apoptotic effect of apoC1 on VSMCs mentioned above can contribute to the generation of DAMPs from dying cells. Next to DAMPs, bacterial lipopolysaccharides (LPS, endotoxins) are major PAMPs triggering innate immune response. The presence of bacterial LPS in the circulation has long been known to aggravate atherosclerosis [134, 135]. In addition, LPS could also be found in atherosclerotic plaques from endarterectomy samples collected from patients with high cardiovascular risk, but not in healthy arterial wall [136–138]. ApoC1 was shown to interact with circulating LPS. Indeed, apoC1 can directly bind LPS via its α -helices and facilitates LPS presentation to innate immune receptors at the surface of macrophages, thereby enhancing inflammatory response [139]. Although this effect might be protective against infection and sepsis [140, 141], the presence of apoC1 was shown to enhance atherosclerotic lesion size and inflammatory status of the plaque in a genetically engineered mice where atherosclerosis was induced by repeated LPS injections [142]. ApoC3 was also reported to exert pro-inflammatory effects on components of the vascular wall, but via distinct mechanisms (Table 1).

The impact of apoC1 on atherosclerosis via its effect on plasma lipid metabolism was investigated in mice and rabbits. In two years old apoE-deficient mice expressing or not endogenous apoC1 [128], apoC1 expression was accompanied by a 70% increase in triglycerides levels and a 30% increase in cholesterol levels which were essentially related to an increase in triglycerides and cholesterol in the VLDL. Atherosclerotic lesions in mice expressing apoC1 were 87% greater than in the other

mice. The macrophage content of the atherosclerotic lesions was not different between the 2 populations of mice. Data from this study suggest that systemic apoC1 aggravates atherosclerosis, probably via the accumulation of TRLs, since apoC1 specifically derived from macrophages had no effect on the pathology [128]. However, studying the lipid mediated effects of apoC1 on atherosclerosis in mice is hampered by the absence of CETP in this species, which leads to overlooking the possible impact of apoC1 on CETP-mediated remodelling of HDL as occurs in humans. ApoC1 and its effect on atherosclerosis were studied in rabbits by our group more recently. Rabbits indeed appear to be a better model than mice for the study of atherosclerotic effects of apoC1, because (1) rabbits fed with cholesterol-rich diet spontaneously develop atherosclerotic lesions, as humans but not as mice [143] (2) plasma lipid profile of rabbits is closer to humans than the one of mice and (3) rabbits, like humans, express endogenous, active CETP [144]. In this study, wild type rabbits were compared with transgenic rabbits expressing human apoC1 (HuApoC1-Tg rabbits), in terms of atherosclerosis, plasma lipid and lipoprotein profiles [49]. After 8 weeks of cholesterol-rich diet, all rabbits experienced a massive increase of plasma cholesterol levels in apoB-containing lipoproteins, without any significant difference in hypercholesterolemia between the two groups of rabbits. Of note, plasma TG levels did not differ either between both groups while HDL-cholesterol was higher in HuApoC1-Tg rabbits than in wild-type animals. This increase was associated with an impairment of HDL to serve as substrates for CETP in HuApoC1 rabbits. Human apoC1 prevented extension of aortic atherosclerotic lesions in rabbits fed with cholesterol-rich diet while, on the opposite, CETP activity was found to be correlated positively with the extent of atherosclerosis. This protective effect of human apoC1 was not due to decreased inflammatory status or increased cholesterol efflux from macrophages but was associated with a decrease in markers of lipid oxidation in plasma. This study suggests that, when CETP is expressed as in humans, moderate elevation of plasma apoC1 level leads to increased levels of atheroprotective HDL. This atheroprotective mechanism is a direct consequence of CETP inhibition and is mostly operative in the absence of concomitant, potentially deleterious changes in TRL metabolism. From this respect, apoC1 drastically differs from apoC3 which, in addition to its hypertriglyceridemic effect, has a pejorative impact on HDL functions such as cholesterol efflux and protection against apoptosis or oxidation (Table 1).

In humans, the net impact of apoC1 on atherosclerosis was assessed in several genetic studies. The most common polymorphism at the apoC1 gene (HpaI,

rs11568822) consists in a 4 base pair insertion/deletion located in the proximal promoter and resulting in a high and low gene expression *in vitro*, respectively [145]. The insertion variant was found to be associated with metabolically unhealthy phenotypes in obese people or in people with normal weight [146] as well as with an elevation of triglyceride levels [114, 147] thereby consolidating the possible impact of high apoC1 levels on TRL metabolism in humans. However, none of these studies could find an association between this polymorphism and coronary artery disease or myocardial infarction. In a prospective study in more than 2767 subjects, the analysis of additional polymorphisms at the apoC1 gene evidenced a slight effect on coronary heart disease [15]. Additional polymorphisms located in the ApoE-apoC1 locus were also identified as possibly linked with altered plasma lipid levels or atherogenic risk by different bioinformatics approaches including genome wide association studies (GWAS) or protein network analysis [16, 148, 149]. However, these studies underlie the fact that these apoC1 polymorphisms are in strong linkage disequilibrium with apoE variants which could explain the majority of cardiovascular disease (CVD) risk [18], thus questioning the real impact of apoC1 polymorphisms *per se* on atherosclerosis [15–17].

The possible association between circulating apoC1 and cardiovascular risk was also explored in humans. A first study was conducted in patients with metabolic syndrome and demonstrated that high plasma levels of apoC1 were associated with increased carotid wall thickness only in the subgroup presenting with systemic inflammation (hsCRP > 3 mg/L) [150]. A second group set up a prospective study in patients with heart failure and measured plasma apoC1 using LC-MRM-MS at inclusion before a 3 year follow-up. Higher levels of plasma apoC1 were found in patients who died from cardiovascular diseases when compared to those who did not. This difference was observed whereas triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol levels after three years of follow-up were similar between the two groups [47]. These pejorative correlations between plasma apoC1 and atherosclerosis or cardiovascular death were observed in contexts that are critical for atherosclerosis and cardiovascular events, i.e. metabolic syndrome and inflammation on the one hand and heart failure on the other hand. Interestingly, the presence of structurally altered forms of apoC1 was reported after MALDI-TOF analyses on serum from patients with CAD. One study showed indeed that CAD patient displayed a truncated form of apoC1 which appeared to be more susceptible for oxidative modifications [151]. Accordingly, another group also observed the presence of oxidized apoC1 in CAD patients but not in healthy control

subjects [152]. Whether these structural modifications contribute to, or are a consequence of atherosclerosis is not known but, in a similar manner to what was observed with glycation phenomena in diabetic subjects [14], they might be associated with alterations of apoC1 functionality. In line with this latter hypothesis, it could be shown that the negative correlation between apoC1 and CETP activity was less marked in CAD patients than in healthy subjects [13].

Postprandial elevation of triglycerides is frequently observed in normolipidemic coronary heart disease patients. Some postprandial disturbances of lipid metabolism may thus serve as early markers of cardiovascular risk. It was shown that the lipid and apolipoprotein composition of VLDL was modified in the postprandial period. In normolipidemic male subjects with CAD, it was shown that the apoC1 content of VLDL was 50 to 100% higher than that in control subjects in the postprandial period [52]. The number and the composition of VLDL and of chylomicron remnants in the postprandial period were further studied in thirty 50-year-old normolipidemic men with no cardiovascular history [153]. The subjects with early signs of carotid atherosclerosis (increased intima-media thickness, IMT) did not show greater postprandial response, but they presented two-fold increased levels of apoC1 in the chylomicron remnants and in VLDL when compared with the subjects with normal intima-media thickness [153]. Furthermore, the apoC1 content of postprandial TRL was independently correlated with IMT in a population of middle aged men which had all an apoE3/E3 genotype [154]. However, other studies evidenced a higher enrichment of apoC1 in VLDL in patients with carotid atherosclerosis compared to controls [155] and a positive correlation between apoC1 enrichment of VLDL and carotid plaque area [71] for VLDL analysed in the fasting state, but not in the postprandial phase. Although the relative contribution of remnants of the postprandial phase and fasting VLDL is still unclear, these data indicate that apoC1 content of TRLs could be an early marker of cardiovascular risk. These observations further support tight connection between apoC1 and TRLs although the causative relationship between apoC1 enrichment of TRL and elevated TG levels still needs to be explored. Abnormalities of apoC1 distribution during hypertriglyceridemic states, with preferential association with TRLs [71], could once again be linked with alterations of apoC1 functionality, redirecting apoC1 function towards inhibition of TG catabolism, thereby increasing CVD risk [156] at the expense of its inhibitory effect against CETP when present in the HDL [157]. Interestingly, it was shown in a prospective family-based study that plasma levels of apoC1 were positively associated with large HDL at birth

and in infants, while it was correlated with TG levels, but not HDL, in adults [158]. It suggests that a progressive shift of apoC1 location and function occurs along life with an increase of the relative importance of its inhibitory effect on TG metabolism along the build-up of cardiometabolic risk.

Conclusion

Data available for apoC1 principally concern in vitro studies and transgenic animal models. Strikingly, it appears that the balance between protective and deleterious effects of apoC1 mostly rely on the presence of CETP in the experimental models (Fig. 4), as illustrated, among others by opposite effects human apoC1 on atherosclerosis between mice [64] and rabbits [49]. Beyond animals, the very limited amount of studies conducted in humans might also explain why the precise role of apoC1 on lipid metabolism and cardiovascular risk remains unclear. On the one side, several data indicate that apoC1 seems to be pro-atherogenic by increasing TG level which may be explained by the inhibition of binding to LDL-R, to LRP and to VLDL-R, the inhibition of LPL or the stimulation of VLDL production. On the other side, apoC1 associated with HDL seems to be anti-atherogenic in HDL metabolism by inhibiting CETP, when VLDL-bound apoC1 is unable to inhibit CETP. In addition, apoC1 loses its ability to inhibit CETP in a context of hyperlipidemia and diabetes.

We can hypothesize that apoC1 may have different functions according to its distribution between lipoproteins (with a pro-atherogenic effect when associated with VLDL and an anti-atherogenic effect when associated with HDL) and that qualitative changes of apoC1 occurring in clinical situations as diabetes and atherosclerosis may also modify its properties and expression pattern. In this aspect, apoC1 differs from another small, highly exchangeable apolipoprotein, i.e. apoC3. Indeed, although both proteins impair plasma TG clearance when bound to TRLs, their impact on HDL functionality is opposite: apoC3 exerts a negative effect and apoC1 a positive effect on the atheroprotective functions of HDL, including its inhibitory effect on CETP (see Table 1). Overall, while apoC1 harbors either beneficial or deleterious effects on lipoprotein metabolism and cardiometabolic diseases, apoC3 appears in most cases as a risk factor. Accordingly, the strong positive correlations between apoC3 levels or genetic variants with cardiovascular risk [159] led to the development of multiple anti-apoC3 therapeutic strategies [160]. In contrast, using apoC1 as a therapeutic target might be more complex.

Despite the possible beneficial use of apoC1 as a CETP inhibitor against atherosclerosis, strategies aiming at inducing very high plasma levels of apoC1 would not

be relevant because of the possible hypertriglyceridemic effect [10]. Importantly however, it must be borne in mind that beneficial effects of apoC1 on atherosclerosis might be reached on the long term even when keeping its plasma levels within a physiological range as suggested by our studies in transgenic rabbits [46]. Alternatively, it is tempting to speculate that therapeutic interventions that could prevent the sequestration of apoC1 in TRLs or its structural modifications (truncation, oxidation, glycation) could improve its inhibitory function against CETP and restore, maintain or magnify its anti-atherogenic function.

Other studies are still necessary, particularly in humans, to determine the precise role of apoC1 lipoprotein metabolism but also for its possible pleiotropic effects on inflammation and vascular wall biology, in order to get a comprehensive view of its potential impact in the development of atherosclerosis.

Abbreviations

ApoC1: Apolipoprotein C1; CAD: Coronary artery disease; CE: Cholesteryl ester; CETP: Cholesterol Ester Transfer Protein; CVD: Cardiovascular disease; DAMPs: Damage-associated molecular patterns; HDL: High density lipoprotein; HCR-1/HCR-2: Hepatic control regions-1 and -2; IMT: Increased intima-media thickness; LCAT: Lecithin-cholesterol acyltransferase; LDL: Low density lipoprotein; LDL-R: Low density lipoprotein receptor; LRP: LDL receptor related protein; LPL: Lipoprotein lipase; LPS: Lipopolysaccharide; LXR: Liver X receptor; ME-1 and ME-2: Multienhancers 1 and 2; PAMPs: Pathogen-associated molecular patterns; SR-B1: Scavenger receptor B1; TG: Triglycerides; TRL: Triglyceride-rich lipoprotein; VLDL: Very low density lipoprotein; VSMCs: Vascular smooth muscle cells.

Author contributions

AR, TG and BB conducted a review of the literature and contributed to conception, design and the first draft of the review. DM, LL, BV, TG and BB critically revised the initial manuscript. All authors read and approved the final manuscript. BB is the guarantor of the study.

Funding

This review received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Availability of data and materials

Not applicable.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Endocrinology and Diabetology Unit, University Hospital, Dijon, France.

²INSERM/University of Bourgogne Franche-Comté, LNC UMR1231, Dijon, France.

³LipSTIC LabEx, UFR Sciences de Santé, Dijon, France. ⁴Service Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Hôpital François Mitterrand, CHU Dijon, BP 77908, 21079 Dijon, France.

Received: 10 October 2022 Accepted: 21 November 2022
Published online: 05 December 2022

References

- Li WH, Tanimura M, Luo CC, Datta S, Chan L. The apolipoprotein multi-gene family: biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution. *J Lipid Res.* 1988;29(3):245–71.
- Shachter NS. Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12(3):297–304.
- Cohn JS, Tremblay M, Batal R, Jacques H, Veilleux L, Rodriguez C, et al. Plasma kinetics of VLDL and HDL apoC-I in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects. *J Lipid Res.* 2002;43(10):1680–7.
- Malmendier CL, Lontie JF, Grutman GA, Delcroix C. Metabolism of apolipoprotein C-I in normolipoproteinemic human subjects. *Atherosclerosis.* 1986;62(2):167–72.
- Jonas A, Sweeney SA, Herbert PN. Discoidal complexes of A and C apolipoproteins with lipids and their reactions with lecithin: cholesterol acyltransferase. *J Biol Chem.* 1984;259(10):6369–75.
- Soutar AK, Garner CW, Baker HN, Sparrow JT, Jackson RL, Gotto AM, et al. Effect of the human plasma apolipoproteins and phosphatidylcholine acyl donor on the activity of lecithin: cholesterol acyltransferase. *Biochemistry.* 1975;14(14):3057–64.
- Poengen J. Apolipoprotein C-1 inhibits the hydrolysis by phospholipase A2 of phospholipids in liposomes and cell membranes. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1042(2):188–92.
- Conde-Knape K, Bensadoun A, Sobel JH, Cohn JS, Shachter NS. Overexpression of apoC-I in apoE-null mice: severe hypertriglyceridemia due to inhibition of hepatic lipase. *J Lipid Res.* 2002;43(12):2136–45.
- de Haan W, Out R, Berbée JFP, van der Hoogt CC, van Dijk KW, van Berkel TJC, et al. Apolipoprotein C1 inhibits scavenger receptor B1 and increases plasma HDL levels in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;377(4):1294–8.
- Gautier T, Masson D, Jong MC, de Pais Barros JP, Duverneuil L, Le Guern N, et al. Apolipoprotein C1 overexpression is not a relevant strategy to block cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity in CETP transgenic mice. *Biochem J.* 2005;385(Pt 1):189–95.
- Gautier T, Tietge UJF, Boverhof R, Perton FG, Le Guern N, Masson D, et al. Hepatic lipid accumulation in apolipoprotein C-I-deficient mice is potentiated by cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res.* 2007;48(1):30–40.
- de Barros JPP, Boualam A, Gautier T, Dumont L, Vergès B, Masson D, et al. Apolipoprotein C1 is a physiological regulator of cholesteryl ester transfer protein activity in human plasma but not in rabbit plasma. *J Lipid Res.* 2009;50(9):1842–51.
- Pillois X, Gautier T, Bouillet B, de Pais Barros JP, Jeannin A, Vergès B, et al. Constitutive inhibition of plasma CETP by apolipoprotein C1 is blunted in dyslipidemic patients with coronary artery disease. *J Lipid Res.* 2012;53(6):1200–9.
- Bouillet B, Gautier T, Blache D, de Pais Barros JP, Duveillard L, Petit JM, et al. Glycation of apolipoprotein C1 impairs its CETP inhibitory property: pathophysiological relevance in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1148–56.
- Ken-Dror G, Talmud PJ, Humphries SE, Drenos F. APOE/C1/C4/C2 gene cluster genotypes, haplotypes and lipid levels in prospective coronary heart disease risk among UK healthy men. *Mol Med.* 2010;16(9–10):389–99.
- CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013;45(1):25–33.
- Geisel MH, Coassin S, Heßler N, Bauer M, Eisele L, Erbel R, et al. Update of the effect estimates for common variants associated with carotid intima media thickness within four independent samples: the Bonn IMT Family Study, the Heinz Nixdorf Recall Study, the SAPHIR Study and the Bruneck Study. *Atherosclerosis.* 2016;249:83–7.
- Hubáček JA, Pitha J, Adámková V, Skodová Z, Lánská V, Poledne R. Apolipoprotein E and apolipoprotein C1 polymorphisms in the Czech population: almost complete linkage disequilibrium of the less frequent alleles of both polymorphisms. *Physiol Res.* 2003;52(2):195–200.
- Lauer SJ, Walker D, Elshourbagy NA, Reardon CA, Levy-Wilson B, Taylor JM. Two copies of the human apolipoprotein C-I gene are linked closely to the apolipoprotein E gene. *J Biol Chem.* 1988;263(15):7277–86.
- Myklebost O, Rogne S. The gene for human apolipoprotein C1 is located 4.3 kilobases away from the apolipoprotein E gene on chromosome 19. *Hum Genet.* 1986;73(4):286–9.
- Smit M, van der Kooij-Meijjs E, Frants RR, Havekes L, Klasen EC. Apolipoprotein gene cluster on chromosome 19. Definite localization of the APOC2 gene and the polymorphic Hpa I site associated with type III hyperlipoproteinemia. *Hum Genet.* 1988;78(1):90–3.
- Davison PJ, Norton P, Wallis SC, Gill L, Cook M, Williamson R, et al. There are two gene sequences for human apolipoprotein C1 on chromosome 19, one of which is 4 kb from the gene for apo E. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;136(3):876–84.
- Kim E, Xie S, Yeh SD, Lee YF, Collins LL, Hu YC, et al. Disruption of TR4 orphan nuclear receptor reduces the expression of liver apolipoprotein E/C-I/C-II gene cluster. *J Biol Chem.* 2003;278(47):46919–26.
- Mak PA, Laffitte BA, Desrumaux C, Joseph SB, Curtiss LK, Mangelsdorf DJ, et al. Regulated expression of the apolipoprotein E/C-I/C-II/C-III gene cluster in murine and human macrophages. A critical role for nuclear liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem.* 2002;277(35):31900–8.
- Dahabreh DF, Medh JD. Activation of peroxisome proliferator activated receptor-gamma results in an atheroprotective apolipoprotein profile in HepG2 cells. *Adv Biol Chem.* 2012;2(3):218–25.
- Subramanian S, Gottschalk WK, Kim SY, Roses AD, Chiba-Falek O. The effects of PPARγ on the regulation of the TOMM40-APOE-C1 genes cluster. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(3):810–6.
- Vrins CLJ, Out R, van Santbrink P, van der Zee A, Mahmoudi T, Groenendijk M, et al. Znf202 affects high density lipoprotein cholesterol levels and promotes hepatosteatosis in hyperlipidemic mice. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e57492.
- Fernandes GW, Bocco BMLC, Fonseca TL, McAninch EA, Jo S, Lartey LJ, et al. The Foxo1-inducible transcriptional repressor Zfp125 causes hepatic steatosis and hypercholesterolemia. *Cell Rep.* 2018;22(2):523–34.
- Wassef H, Bernier L, Davignon J, Cohn JS. Synthesis and secretion of apoC-I and apoE during maturation of human SW872 liposarcoma cells. *J Nutr.* 2004;134(11):2935–41.
- Cyr Y, Wassef H, Bissonnette S, Lamantia V, Davignon J, Faraj M. WAT apoC-I secretion: role in delayed chylomicron clearance in vivo and ex vivo in obese subjects. *J Lipid Res.* 2016;57(6):1074–85.
- Bouchard C, Dubuc G, Davignon J, Bernier L, Cohn JS. Post-transcriptional regulation of apoC-I synthesis and secretion in human HepG2 cells. *Atherosclerosis.* 2005;178(2):257–64.
- Knott TJ, Robertson ME, Priestley LM, Urdea M, Wallis S, Scott J. Characterisation of mRNAs encoding the precursor for human apolipoprotein C1. *Nucleic Acids Res.* 1984;12(9):3909–15.
- Jackson RL, Sparrow JT, Baker HN, Morrisett JD, Taunton OD, Gotto AM Jr. The primary structure of apolipoprotein-serine. *J Biol Chem.* 1974;249(16):5308–13.
- Shulman RS, Herbert PN, Wehrly K, Fredrickson DS. The complete amino acid sequence of C-I (apoLp-Ser), an apolipoprotein from human very low density lipoproteins. *J Biol Chem.* 1975;250(1):182–90.
- Bondarenko PV, Cockrill SL, Watkins LK, Cruzado ID, Macfarlane RD. Mass spectral study of polymorphism of the apolipoproteins of very low density lipoprotein. *J Lipid Res.* 1999;40(3):543–55.
- Rozeck A, Sparrow JT, Weisgraber KH, Cushley RJ. Conformation of human apolipoprotein C-I in a lipid-mimetic environment determined by CD and NMR spectroscopy. *Biochemistry.* 1999;38(44):14475–84.
- McPherson A, Larson SB. The structure of human apolipoprotein C-1 in four different crystal forms. *J Lipid Res.* 2019;60(2):400–11.
- Segrest JP, Jackson RL, Morrisett JD, Gotto AM. A molecular theory of lipid-protein interactions in the plasma lipoproteins. *FEBS Lett.* 1974;38(3):247–58.
- Segrest JP, Feldmann RJ. Amphipathic helices and plasma lipoproteins: a computer study. *Biopolymers.* 1977;16(9):2053–65.
- Meyers NL, Wang L, Gursky O, Small DM. Changes in helical content or net charge of apolipoprotein C-1 alter its affinity for lipid/water interfaces. *J Lipid Res.* 2013;54(7):1927–38.

41. Cushley RJ, Okon M. NMR studies of lipoprotein structure. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 2002;31:177–206.
42. Carlson LA, Holmquist L. Concentrations of apolipoproteins B, C-I, C-II, C-III and E in sera from normal men and their relation to serum lipoprotein levels. *Clin Chim Acta.* 1982;124(2):163–78.
43. Curry MD, McConathy WJ, Fesmire JD, Alaupovic P. Quantitative determination of apolipoproteins C-I and C-II in human plasma by separate electroimmunoassays. *Clin Chem.* 1981;27(4):543–8.
44. Fuior EV, Gafencu AV. Apolipoprotein C1: its pleiotropic effects in lipid metabolism and beyond. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):E5939.
45. Riesen WF, Sturzenegger E. Enzyme-linked immunosorbent assay for apolipoprotein C-I. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1986;24(10):723–7.
46. Cohn JS, Tremblay M, Boulet L, Jacques H, Davignon J, Roy M, et al. Plasma concentration and lipoprotein distribution of ApoC-I is dependent on ApoE genotype rather than the Hpa I ApoC-I promoter polymorphism. *Atherosclerosis.* 2003;169(1):63–70.
47. Lemesle G, Chouraki V, de Groot P, Turkieh A, Beseme O, Drobecq H, et al. Apolipoprotein proteomic profiling for the prediction of cardiovascular death in patients with heart failure. *Proteomics Clin Appl.* 2020;14(6):e2000035.
48. Fredrickson DS, Lux SE, Herbert PN. The apolipoproteins. *Adv Exp Med Biol.* 1972;26:25–56.
49. Gautier T, Deckert V, Aires V, Le Guern N, Proukhnitzky L, Patoli D, et al. Human apolipoprotein C1 overexpression reduces atherogenesis in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis.* 2021;320:10–8.
50. Sattler W, Mohr D, Stocker R. Rapid isolation of lipoproteins and assessment of their peroxidation by high-performance liquid chromatography postcolumn chemiluminescence. *Methods Enzymol.* 1994;233:469–89.
51. Herbert PN, Forte TM, Shulman RS, La Piana MJ, Gong EL, Levy RL, et al. Structural and compositional changes attending the ultracentrifugation of very low density lipoproteins. *Prep Biochem.* 1975;5(2):93–129.
52. Björkregren J, Boquist S, Samnégård A, Lundman P, Tornvall P, Ericsson CG, et al. Accumulation of apolipoprotein C-I-rich and cholesterol-rich VLDL remnants during exaggerated postprandial triglyceridemia in normolipidemic patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;101(3):227–30.
53. Wassef H, Salem H, Bissonnette S, Baass A, Dufour R, Davignon J, et al. White adipose tissue apolipoprotein C-I secretion in relation to delayed plasma clearance of dietary fat in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(11):2785–93.
54. Windler E, Havel RJ. Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver. *J Lipid Res.* 1985;26(5):556–65.
55. Quarfordt SH, Michalopoulos G, Schirmer B. The effect of human C apolipoproteins on the in vitro hepatic metabolism of triglyceride emulsions in the rat. *J Biol Chem.* 1982;257(24):14642–7.
56. Kowal RC, Herz J, Weisgraber KH, Mahley RW, Brown MS, Goldstein JL. Opposing effects of apolipoproteins E and C on lipoprotein binding to low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem.* 1990;265(18):10771–9.
57. Weisgraber KH, Mahley RW, Kowal RC, Herz J, Goldstein JL, Brown MS. Apolipoprotein C-I modulates the interaction of apolipoprotein E with beta-migrating very low density lipoproteins (beta-VLDL) and inhibits binding of beta-VLDL to low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem.* 1990;265(36):22453–9.
58. Swaney JB, Weisgraber KH. Effect of apolipoprotein C-I peptides on the apolipoprotein E content and receptor-binding properties of beta-migrating very low density lipoproteins. *J Lipid Res.* 1994;35(1):134–42.
59. Sehayek E, Eisenberg S. Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low density lipoprotein receptor pathway. *J Biol Chem.* 1991;266(27):18259–67.
60. Clavey V, Lestavel-Delattre S, Copin C, Bard JM, Fruchart JC. Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoproteins C-I, C-II, and E. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15(7):963–71.
61. Simonet WS, Bucay N, Pitas RE, Lauer SJ, Taylor JM. Multiple tissue-specific elements control the apolipoprotein E/C-I gene locus in transgenic mice. *J Biol Chem.* 1991;266(14):8651–4.
62. Shachter NS, Ebara T, Ramakrishnan R, Steiner G, Breslow JL, Ginsberg HN, et al. Combined hyperlipidemia in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein C-I. *J Clin Invest.* 1996;98(3):846–55.
63. Jong MC, Gijbels MJ, Dahlmans VE, Gorp PJ, Koopman SJ, Ponoc M, et al. Hyperlipidemia and cutaneous abnormalities in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein C1. *J Clin Invest.* 1998;101(1):145–52.
64. Westerterp M, de Haan W, Berbée JFP, Havekes LM, Rensen PCN. Endogenous apoC-I increases hyperlipidemia in apoE-knockout mice by stimulating VLDL production and inhibiting LPL. *J Lipid Res.* 2006;47(6):1203–11.
65. Jong MC, Dahlmans VE, van Gorp PJ, van Dijk KW, Breuer ML, Hofker MH, et al. In the absence of the low density lipoprotein receptor, human apolipoprotein C1 overexpression in transgenic mice inhibits the hepatic uptake of very low density lipoproteins via a receptor-associated protein-sensitive pathway. *J Clin Invest.* 1996;98(10):2259–67.
66. Jong MC, van Dijk KW, Dahlmans VE, Van der Boom H, Kobayashi K, Oka K, et al. Reversal of hyperlipidaemia in apolipoprotein C1 transgenic mice by adenovirus-mediated gene delivery of the low-density-lipoprotein receptor, but not by the very-low-density-lipoprotein receptor. *Biochem J.* 1999;338(Pt 2):281–7.
67. Berbée JFP, van der Hoogt CC, Sundaraman D, Havekes LM, Rensen PCN. Severe hypertriglyceridemia in human APOC1 transgenic mice is caused by apoC-I-induced inhibition of LPL. *J Lipid Res.* 2005;46(2):297–306.
68. Havel RJ, Fielding CJ, Olivecrona T, Shore VG, Fielding PE, Egelrud T. Cofactor activity of protein components of human very low density lipoproteins in the hydrolysis of triglycerides by lipoproteins lipase from different sources. *Biochemistry.* 1973;12(9):1828–33.
69. van der Hoogt CC, Berbée JFP, Espirito Santo SMS, Gerritsen G, Krom YD, van der Zee A, et al. Apolipoprotein C1 causes hypertriglyceridemia independent of the very-low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein CIII in mice. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1761(2):213–20.
70. Dautin Z, Soltani Z, Ducloux D, Gautier T, de Pais Barros JP, Gambert P, et al. Hemodialysis reduces plasma apolipoprotein C-I concentration making VLDL a better substrate for lipoprotein lipase. *Kidney Int.* 2007;72(7):871–8.
71. Hansen JB, Fernández JA, Notø ATW, Deguchi H, Björkregren J, Mathiesen EB. The apolipoprotein C-I content of very-low-density lipoproteins is associated with fasting triglycerides, postprandial lipemia, and carotid atherosclerosis. *J Lipids.* 2011;2011:271062.
72. Jong MC, van Ree JH, Dahlmans VE, Frants RR, Hofker MH, Havekes LM. Reduced very-low-density lipoprotein fractional catabolic rate in apolipoprotein C1-deficient mice. *Biochem J.* 1997;321(Pt 2):445–50.
73. Zheng C. Updates on apolipoprotein CIII: fulfilling promise as a therapeutic target for hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(1):35–9.
74. Forte T, Norum KR, Glomset JA, Nichols AV. Plasma lipoproteins in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: structure of low and high density lipoproteins as revealed by electron microscopy. *J Clin Invest.* 1971;50(5):1141–8.
75. Vaisman BL, Neufeld EB, Freeman LA, Gordon SM, Sampson ML, Pryor M, et al. LCAT enzyme replacement therapy reduces LpX and improves kidney function in a mouse model of familial LCAT deficiency. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019;368(3):423–34.
76. Nishida H, Nakanishi T, Yen EA, Arai H, Yen FT, Nishida T. Nature of the enhancement of lecithin-cholesterol acyltransferase reaction by various apolipoproteins. *J Biol Chem.* 1986;261(26):12028–35.
77. Kinnunen PK, Ehnolm C. Effect of serum and C-apoproteins from very low density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett.* 1976;65(3):354–7.
78. Huard K, Bourgeois P, Rhaldins D, Falstra L, Cohn JS, Brissette L. Apolipoproteins C-II and C-III inhibit selective uptake of low- and high-density lipoprotein cholesteryl esters in HepG2 cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(6):1308–18.
79. Chajek T, Fielding CJ. Isolation and characterization of a human serum cholesteryl ester transfer protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75(7):3445–9.
80. Barter PJ, Laluy JJ. The activity of an esterified cholesterol transferring factor in human and rat serum. *Biochim Biophys Acta.* 1978;531(2):233–6.
81. Barter PJ, Hopkins GJ, Calvert GD. Transfers and exchanges of esterified cholesterol between plasma lipoproteins. *Biochem J.* 1982;208(1):1–7.

82. Agellon LB, Walsh A, Hayek T, Moulin P, Jiang XC, Shelanski SA, et al. Reduced high density lipoprotein cholesterol in human cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *J Biol Chem*. 1991;266(17):10796–801.
83. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB, Koizumi J, Takata K, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1234–8.
84. Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, Stitzel NO, Masca NGD, Jansen H, et al. Systematic evaluation of pleiotropy identifies 6 further loci associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):823–36.
85. Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, Willauer AT, Sugarman ED, Magnus-Aryitey G, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(3):490–7.
86. Barter PJ, Brewer HB, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):160–7.
87. Armitage J, Holmes MV, Preiss D. Cholesteryl ester transfer protein inhibition for preventing cardiovascular events: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):477–87.
88. Barter PJ, Jones ME. Kinetic studies of the transfer of esterified cholesterol between human plasma low and high density lipoproteins. *J Lipid Res*. 1980;21(2):238–49.
89. Ihm J, Quinn DM, Busch SJ, Chataing B, Harmony JA. Kinetics of plasma protein-catalyzed exchange of phosphatidylcholine and cholesteryl ester between plasma lipoproteins. *J Lipid Res*. 1982;23(9):1328–41.
90. Moulin P, Cheung MC, Bruce C, Zhong S, Cocke T, Richardson H, et al. Gender effects on the distribution of the cholesteryl ester transfer protein in apolipoprotein A-I-defined lipoprotein subpopulations. *J Lipid Res*. 1994;35(5):793–802.
91. Sparks DL, Pritchard PH. Transfer of cholesteryl ester into high density lipoprotein by cholesteryl ester transfer protein: effect of HDL lipid and apoprotein content. *J Lipid Res*. 1989;30(10):1491–8.
92. Guyard-Dangremont V, Lagrost L, Gambert P, Lallemand C. Competitive enzyme-linked immunosorbent assay of the human cholesteryl ester transfer protein (CETP). *Clin Chim Acta*. 1994;231(2):147–60.
93. Lagrost L, Perségol L, Lallemand C, Gambert P. Influence of apolipoprotein composition of high density lipoprotein particles on cholesteryl ester transfer protein activity. Particles containing various proportions of apolipoproteins AI and AII. *J Biol Chem*. 1994;269(5):3189–97.
94. Nishikawa O, Yokoyama S, Okabe H, Yamamoto A. Enhancement of non-polar lipid transfer reaction through stabilization of substrate lipid particles with apolipoproteins. *J Biochem*. 1988;103(1):188–94.
95. Gautier T, Masson D, de Barros JP, Athias A, Gambert P, Aunis D, et al. Human apolipoprotein C-I accounts for the ability of plasma high density lipoproteins to inhibit the cholesteryl ester transfer protein activity. *J Biol Chem*. 2000;275(48):37504–9.
96. Nishida HI, Kato H, Nishida T. Affinity of lipid transfer protein for lipid and lipoprotein particles as influenced by lecithin-cholesterol acyltransferase. *J Biol Chem*. 1990;265(9):4876–83.
97. Sparks D, Frohlich JJ, Pritchard PH. Lipid transfer proteins, hypertriglyceridemia, and reduced high-density lipoprotein cholesterol. *Am Heart J*. 1991;122(2):601–7.
98. Kushwaha RS, Hasan SQ, McGill HC, Getz GS, Dunham RG, Kanda P. Characterization of cholesteryl ester transfer protein inhibitor from plasma of baboons (*Papio sp.*). *J Lipid Res*. 1993;34(8):1285–97.
99. Connolly DT, Krul ES, Heuvelman D, Glenn KC. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by apolipoproteins, lipopolysaccharides, and cholesteryl sulfate. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1304(2):145–60.
100. Dumont L, Gautier T, de Barros JPP, Laplanche H, Blache D, Ducoroy P, et al. Molecular mechanism of the blockade of plasma cholesteryl ester transfer protein by its physiological inhibitor apolipoprotein C-I. *J Biol Chem*. 2005;280(45):38108–16.
101. Nishida HI, Arai H, Nishida T. Cholesterol ester transfer mediated by lipid transfer protein as influenced by changes in the charge characteristics of plasma lipoproteins. *J Biol Chem*. 1993;268(22):16352–60.
102. Masson D, Athias A, Lagrost L. Evidence for electronegativity of plasma high density lipoprotein-3 as one major determinant of human cholesteryl ester transfer protein activity. *J Lipid Res*. 1996;37(7):1579–90.
103. Gautier T, Masson D, Jong MC, Duverneuil L, Le Guern N, Deckert V, et al. Apolipoprotein C-I deficiency markedly augments plasma lipoprotein changes mediated by human cholesteryl ester transfer protein (CETP) in CETP transgenic/ApoC-I-knockout mice. *J Biol Chem*. 2002;277(35):31354–63.
104. Tato F, Vega GL, Grundy SM. Determinants of plasma HDL-cholesterol in hypertriglyceridemic patients. Role of cholesteryl-ester transfer protein and lecithin cholesteryl acyl transferase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(1):56–63.
105. de Vries R, Perton FG, Dallinga-Thie GM, van Roo AM, Wolffenbuttel BHR, van Tol A, et al. Plasma cholesteryl ester transfer is a determinant of intima-media thickness in type 2 diabetic and nondiabetic subjects: role of CETP and triglycerides. *Diabetes*. 2005;54(12):3554–9.
106. Bouillet B, Gautier T, Aho LS, Duveillard L, Petit JM, Lagrost L, et al. Plasma apolipoprotein C1 concentration is associated with plasma triglyceride concentration, but not visceral fat, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2016;42(4):263–6.
107. Bouillet B, Gautier T, Rouland A, Duveillard L, Petit JM, Lagrost L, et al. Plasma apolipoprotein C1 concentration is associated with plasma triglyceride concentration but not with visceral fat and liver fat content in people with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2019;56(10):1155–7.
108. Jong MC, Voshol PJ, Muurling M, Dahlmans VE, Romijn JA, Pijl H, et al. Protection from obesity and insulin resistance in mice overexpressing human apolipoprotein C1. *Diabetes*. 2001;50(12):2779–85.
109. Ávall K, Ali Y, Leibiger IB, Leibiger B, Moede T, Paschen M, et al. Apolipoprotein CIII links islet insulin resistance to β -cell failure in diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(20):E2611–2619.
110. Botteri G, Montori M, Gumà A, Pizarro J, Cedó L, Escolà-Gil JC, et al. VLDL and apolipoprotein CIII induce ER stress and inflammation and attenuate insulin signalling via Toll-like receptor 2 in mouse skeletal muscle cells. *Diabetologia*. 2017;60(11):2262–73.
111. van der Ham RLM, Alizadeh Dehnavi R, Berbée JFP, Putter H, de Roos A, Romijn JA, et al. Plasma apolipoprotein C1 and CIII levels are associated with increased plasma triglyceride levels and decreased fat mass in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2009;32(1):184–6.
112. Kasthuri RS, McMillan KR, Flood-Urdangarin C, Harvey SB, Wilson-Grady JT, Nelsestuen GL. Correlation of a T45S variant of apolipoprotein C1 with elevated BMI in persons of American Indian and Mexican ancestries. *Int J Obes*. 2007;31(8):1334–6.
113. Croyal M, Wargny M, Chemello K, Chevalier C, Blanchard V, Bigot-Corbel E, et al. Plasma apolipoprotein concentrations and incident diabetes in subjects with prediabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):21.
114. Ozuynuk AS, Erkan AF, Ekici B, Erginel-Unaltuna N, Coban N. Cholesterol-related gene variants are associated with diabetes in coronary artery disease patients. *Mol Biol Rep*. 2021;48(5):3945–54.
115. Jong MC, Rensen PC, Dahlmans VE, van der Boom H, van Berkel TJ, Havekes LM. Apolipoprotein C-III deficiency accelerates triglyceride hydrolysis by lipoprotein lipase in wild-type and apoE knockout mice. *J Lipid Res*. 2001;42(10):1578–85.
116. Colhoun HM, Scheek LM, Rubens MB, Van Gent T, Underwood SR, Fuller JH, et al. Lipid transfer protein activities in type 1 diabetic patients without renal failure and nondiabetic control subjects and their association with coronary artery calcification. *Diabetes*. 2001;50(3):652–9.
117. Dullaart RP, Groener JE, Dikkeschei BD, Erkelens DW, Doorenbos H. Elevated cholesteryl ester transfer protein activity in IDDM men who smoke. Possible factor for unfavorable lipoprotein profile. *Diabetes Care*. 1991;14(4):338–41.
118. Dullaart RP, Groener JE, Dikkeschei LD, Erkelens DW, Doorenbos H. Increased cholesteryl ester transfer activity in complicated type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus—its relationship with serum lipids. *Diabetologia*. 1989;32(1):14–9.
119. Bagdade JD, Lane JT, Subbaiah PV, Otto ME, Ritter MC. Accelerated cholesteryl ester transfer in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 1993;104(1–2):69–77.
120. Karpe F. Postprandial lipid metabolism in relation to coronary heart disease. *Proc Nutr Soc*. 1997;56(2):671–8.
121. Curtiss LK, Witztum JL. Plasma apolipoproteins AI, AII, B, C1, and E are glucosylated in hyperglycemic diabetic subjects. *Diabetes*. 1985;34(5):452–61.

122. Mooyaart AL, Valk EJJ, van Es LA, Bruijn JA, de Heer E, Freedman BI, et al. Genetic associations in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2011;54(3):544–53.
123. Bus P, Pierneef L, Bor R, Wolterbeek R, van Es LA, Rensen PC, et al. Apolipoprotein C-I plays a role in the pathogenesis of glomerulosclerosis. *J Pathol*. 2017;241(5):589–99.
124. Eo HS, Kim DI. Apolipoprotein C1 and apolipoprotein E are differentially expressed in atheroma of the carotid and femoral artery. *J Surg Res*. 2008;144(1):132–7.
125. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685–95.
126. Remaley AT, Stonik JA, Demosky SJ, Neufeld EB, Bocharov AV, Vishnyakova TG, et al. Apolipoprotein specificity for lipid efflux by the human ABCA1 transporter. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(3):818–23.
127. Smith LE, Segrest JP, Davidson WS. Helical domains that mediate lipid solubilization and ABCA1-specific cholesterol efflux in apolipoproteins C-I and A-II. *J Lipid Res*. 2013;54(7):1939–48.
128. Westerterp M, Van Eck M, de Haan W, Offerman EH, Van Berkel TJC, Havekes LM, et al. Apolipoprotein CI aggravates atherosclerosis development in ApoE-knockout mice despite mediating cholesterol efflux from macrophages. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):e9–16.
129. Kolmakova A, Kwiterovich P, Virgil D, Alaupovic P, Knight-Gibson C, Martin SF, et al. Apolipoprotein C-I induces apoptosis in human aortic smooth muscle cells via recruiting neutral sphingomyelinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):264–9.
130. Steen H, Kolmakova A, Stuber M, Rodriguez ER, Gao F, Chatterjee S, et al. MRI visualized neo-intimal dissection and co-localization of novel apoptotic markers apolipoprotein C-1, ceramide and caspase-3 in a Watanabe hyperlipidemic rabbit model. *Atherosclerosis*. 2007;191(1):82–9.
131. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119–31.
132. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838–47.
133. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis—from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(8):589–610.
134. Lehr HA, Sagban TA, Ihling C, Zähringer U, Hungerer KD, Blumrich M, et al. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. *Circulation*. 2001;104(8):914–20.
135. Ostos MA, Recalde D, Zakin MM, Scott-Algara D. Implication of natural killer T cells in atherosclerosis development during a LPS-induced chronic inflammation. *FEBS Lett*. 2002;519(1–3):23–9.
136. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350(9075):430–6.
137. Rangé H, Labreuche J, Loeudec L, Rondeau P, Planesse C, Sebbag U, et al. Periodontal bacteria in human carotid atherothrombosis as a potential trigger for neutrophil activation. *Atherosclerosis*. 2014;236(2):448–55.
138. Carnevale R, Nocella C, Petrozza V, Cammisotto V, Pacini L, Sorrentino V, et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep*. 2018;8(1):3598.
139. Berbée JFP, Coomans CP, Westerterp M, Romijn JA, Havekes LM, Rensen PCN. Apolipoprotein CI enhances the biological response to LPS via the CD14/TLR4 pathway by LPS-binding elements in both its N- and C-terminal helix. *J Lipid Res*. 2010;51(7):1943–52.
140. Berbée JFP, van der Hoogt CC, Kleemann R, Schippers EF, Kitchens RL, van Dissel JT, et al. Apolipoprotein CI stimulates the response to lipopolysaccharide and reduces mortality in gram-negative sepsis. *FASEB J*. 2006;20(12):2162–4.
141. Berbée JFP, Mooijaart SP, de Craen AJM, Havekes LM, van Heemst D, Rensen PCN, et al. Plasma apolipoprotein CI protects against mortality from infection in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(2):122–6.
142. Westerterp M, Berbée JFP, Pires NMM, van Mierlo GJD, Kleemann R, Romijn JA, et al. Apolipoprotein C-I is crucially involved in lipopolysaccharide-induced atherosclerosis development in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*. 2007;116(19):2173–81.
143. Taylor JM, Fan J. Transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. *Front Biosci*. 1997;2:d298–308.
144. Guyard-Dangremont V, Desrumaux C, Gamber P, Lallemand C, Lagrost L. Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 1998;120(3):517–25.
145. Xu Y, Berglund L, Ramakrishnan R, Mayeux R, Ngai C, Holleran S, et al. A common Hpa I RFLP of apolipoprotein C-I increases gene transcription and exhibits an ethnically distinct pattern of linkage disequilibrium with the alleles of apolipoprotein E. *J Lipid Res*. 1999;40(1):50–8.
146. Park JM, Park DH, Song Y, Kim JO, Choi JE, Kwon YJ, et al. Understanding the genetic architecture of the metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese phenotypes in a Korean population. *Sci Rep*. 2021;11(1):2279.
147. Olsson B, Gigante B, Mehlig K, Bergsten A, Leander K, de Faire U, et al. Apolipoprotein C-I genotype and serum levels of triglycerides, C-reactive protein and coronary heart disease. *Metab Clin Exp*. 2010;59(12):1736–41.
148. Mao C, Howard TD, Sullivan D, Fu Z, Yu G, Parker SJ, et al. Bioinformatic analysis of coronary disease associated SNPs and genes to identify proteins potentially involved in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Proteom Genom Res*. 2017;2(1):1–12.
149. Battram T, Hoskins L, Hughes DA, Kettunen J, Ring SM, Smith GD, et al. Coronary artery disease, genetic risk and the metabolome in young individuals. *Wellcome Open Res*. 2018;3:114.
150. van der Ham RLM, Dehnavi RA, van den Berg GA, Putter H, de Roos A, Berbée JFP, et al. Apolipoprotein CI levels are associated with atherosclerosis in men with the metabolic syndrome and systemic inflammation. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):355–7.
151. Moore D, McNeal C, Macfarlane R. Isoforms of apolipoprotein C-I associated with individuals with coronary artery disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;404(4):1034–8.
152. Chang CT, Liao HY, Chang CM, Chen CY, Chen CH, Yang CY, et al. Oxidized ApoC1 on MALDI-TOF and glycated-ApoA1 band on gradient gel as potential diagnostic tools for atherosclerotic vascular disease. *Clin Chim Acta*. 2013;420:69–75.
153. Björkegren J, Silveira A, Boquist S, Tang R, Karpe F, Bond MG, et al. Postprandial enrichment of remnant lipoproteins with apoC-I in healthy normolipidemic men with early asymptomatic atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(9):1470–4.
154. Hamsten A, Silveira A, Boquist S, Tang R, Bond MG, de Faire U, et al. The apolipoprotein CI content of triglyceride-rich lipoproteins independently predicts early atherosclerosis in healthy middle-aged men. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1013–7.
155. Note ATW, Mathiesen EB, Brox J, Björkegren J, Hansen JB. The ApoC-I content of VLDL particles is associated with plaque size in persons with carotid atherosclerosis. *Lipids*. 2008;43(7):673–9.
156. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr Rev*. 2019;40(2):537–57.
157. Gautier T, Masson D, Lagrost L. The potential of cholesteryl ester transfer protein as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(1):47–59.
158. Kwiterovich PO, Virgil DG, Chu AY, Khouzami VA, Alaupovic P, Otvos JD. Interrelationships between the concentration and size of the largest high-density lipoprotein subfraction and apolipoprotein C-I in infants at birth and follow-up at 2–3 months of age and their parents. *J Clin Lipidol*. 2013;7(1):29–37.
159. de la Parra Soto LG, Gutiérrez-Urbe JA, Sharma A, Ramírez-Jiménez AK. Is Apo-CIII the new cardiovascular target? An analysis of its current clinical and dietetic therapies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(2):295–308.
160. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(34):3198–208.
161. Dib I, Khalil A, Chouaib R, El-Makhour Y, Noureddine H. Apolipoprotein C-III and cardiovascular diseases: when genetics meet molecular pathologies. *Mol Biol Rep*. 2021;48(1):875–86.
162. Mehta A, Shapiro MD. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(3):168–79.

163. Gangabadge CS, Zdunek J, Tessari M, Nilsson S, Olivecrona G, Wijmenga SS. Structure and dynamics of human apolipoprotein CIII. *J Biol Chem.* 2008;283(25):17416–27.
164. Doi EMM, Barrett PHR, Chan DC, Watts GF. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci.* 2008;114(10):611–24.
165. Sundaram M, Zhong S, Bou Khalil M, Links PH, Zhao Y, Iqbal J, et al. Expression of apolipoprotein C-III in McA-RH7777 cells enhances VLDL assembly and secretion under lipid-rich conditions. *J Lipid Res.* 2010;51(1):150–61.
166. Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B, Besler C, Mocharla P, Mueller M, et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation.* 2013;127(8):891–904.
167. Zvintzou E, Lhomme M, Chasapi S, Filou S, Theodoropoulos V, Xapadadaki E, et al. Pleiotropic effects of apolipoprotein C3 on HDL functionality and adipose tissue metabolic activity. *J Lipid Res.* 2017;58(9):1869–83.
168. Chan HC, Ke LY, Lu HT, Weng SF, Chan HC, Law SH, et al. An increased plasma level of ApoCIII-rich electronegative high-density lipoprotein may contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Bio-medicines.* 2020;8(12):E542.
169. Yingchun H, Yahong M, Jiangping W, Xiaokui H, Xiaohong Z. Increased inflammation, endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in endothelial and macrophage cells exacerbate atherosclerosis in ApoCIII transgenic mice. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):220.
170. Zewinger S, Reiser J, Jankowski V, Alansary D, Hahm E, Triem S, et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2020;21(1):30–41.
171. Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, Lusinskas FW, Libby P, Sacks FM. Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Circulation.* 2006;114(7):681–7.
172. Li H, Han Y, Qi R, Wang Y, Zhang X, Yu M, et al. Aggravated restenosis and atherogenesis in ApoCIII transgenic mice but lack of protection in ApoCIII knockouts: the effect of authentic triglyceride-rich lipoproteins with and without ApoCIII. *Cardiovasc Res.* 2015;107(4):579–89.
173. Olin-Lewis K, Krauss RM, La Belle M, Blanche PJ, Barrett PHR, Wight TN, et al. ApoC-III content of apoB-containing lipoproteins is associated with binding to the vascular proteoglycan biglycan. *J Lipid Res.* 2002;43(11):1969–77.

Publisher's Note

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

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



III. Discussion

Concernant le métabolisme lipidique, l'apoC1 influencerait l'activité de la LPL, et serait impliquée dans la clairance des VLDL, mais à des degrés moindres que d'autres particules également impliquées dans ce métabolisme. L'apoC1 est surtout un inhibiteur physiologique de la CETP, et permet donc une limitation de l'activité de celle-ci, qui résulte en un profil lipidique moins athérogène, avec une corrélation positive de l'apoC1 au ratio HDL/LDL.

Concernant l'athérosclérose, l'apoC1 aurait plutôt un rôle protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose si l'on prend en compte son rôle d'inhibiteur de la CETP. Les études sont cependant plus contrastées à ce sujet, du fait aussi de la plus grande présence d'apoC1 à la surface des VLDL chez les sujets présentant un syndrome métabolique ou chez des personnes souffrant de coronaropathie. Or nous savons que l'apoC1 n'est fonctionnelle que lorsqu'elle est liée aux HDL, ce qui peut expliquer la plus grande prévalence des complications vasculaires ou des décès de cause cardiovasculaire dans ces populations.

Concernant maintenant le diabète, la présence d'un diabète semble associée à une élévation du taux d'apoC1. Néanmoins, il a été montré que l'apoC1 est dysfonctionnelle dans cette population, ce qui peut participer à la prévalence importante des complications cardiovasculaires constatée dans le diabète. Il existe aussi une modification structurelle de l'apoC1 chez les sujets vivant avec un diabète, avec des propriétés électrostatiques de l'apoC1 modifiées en particulier chez les sujets avec un diabète de type 1.

Article 2 : Etude de l'impact du déséquilibre glycémique dans la perte de fonctionnalité de l'apolipoprotéine C1 comme inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol chez des sujets vivant avec un diabète de type 1

I. Introduction

Nous avons vu précédemment que la CETP permettait des échanges à la fois d'esters de cholestérol mais aussi de triglycérides entre les différentes lipoprotéines. De ce fait, cette protéine pourrait avoir un rôle dans la survenue des lésions d'athérosclérose, en particulier chez les sujets vivant avec un diabète.

Il a été démontré que son inhibiteur physiologique, l'apoC1, est déficiente dans cette population sujets vivant avec un diabète, exposant les patients à une activité de la CETP plus importante que les sujets non diabétiques. Cependant, les mécanismes sous-jacents à cette perte de fonction de l'apoC1 dans la population des sujets vivant avec un diabète sont à l'heure actuelle encore mystérieux. Une meilleure compréhension de ceux-ci paraît nécessaires, puisque les complications cardiovasculaires représentent à l'heure actuelle la principale cause de mortalité chez ces sujets vivant avec un diabète.

Des études réalisées précédemment au sein de notre équipe ont montré qu'une glycation *in vitro* de l'apoC1 induisait une perte de fonction de celle-ci, avec une augmentation de l'activité de la CETP parallèlement au degré de glycation. Ainsi, il est possible que la glycation de l'apoC1 soit un des mécanismes expliquant la perte de fonction de celle-ci chez les sujets vivant avec un diabète.

Afin de tester cette hypothèse *in vivo*, nous avons réalisé une étude chez des sujets avec un diabète de type 1 présentant un déséquilibre de leur diabète. L'activité CETP ainsi que les taux d'apoC1 ont été déterminés chez ces sujets lorsque le diabète était déséquilibré. Une intervention médicale à ce stade a été faite afin d'améliorer l'équilibre du diabète. Ces sujets ont ensuite été revus 3 mois après, avec un meilleur équilibre de leur diabète, comme en témoigne l'amélioration de leur hémoglobine glyquée, et des nouveaux dosages d'activité CETP et d'apoC1 ont été réalisés.

Le but de cette étude est d'évaluer l'influence d'un déséquilibre glycémique sur la perte de fonctionnalité de l'apoC1 en tant qu'inhibiteur de la CETP chez des sujets avec un diabète de type 1, et de déterminer si un meilleur équilibre du diabète permettait de restaurer la fonction de l'apoC1.

II. Article 2

Article publié en 2024 dans la revue *Metabolites*



Article

The Endogenous Inhibitor of CETP, apoC1, Remains Ineffective In Vivo after Correction of Hyperglycemia in People with Type 1 Diabetes

Alexia Rouland ^{1,2}, Thomas Gautier ², Damien Denimal ^{2,3}, Laurence Duvillard ^{2,3}, Isabelle Simoneau ¹, David Rageot ², Bruno Vergès ^{1,2} and Benjamin Bouillet ^{1,2,*}

¹ Department of Endocrinology, Diabetology and Nutrition, Dijon Bourgogne University Hospital, 21000 Dijon, France; alexia.rouland@chu-dijon.fr (A.R.); isabelle.simoneau@chu-dijon.fr (I.S.); bruno.verges@chu-dijon.fr (B.V.)

² INSERM Research Center U1231 CTM, University of Burgundy, 21000 Dijon, France; thomas.gautier@u-bourgogne.fr (T.G.); damien.denimal@chu-dijon.fr (D.D.); laurence.duvillard@chu-dijon.fr (L.D.); david.rageot@u-bourgogne.fr (D.R.)

³ Department of Clinical Biochemistry, Dijon Bourgogne University Hospital, 21000 Dijon, France

* Correspondence: benjamin.bouillet@chu-dijon.fr; Tel.: +33-(0)3-80-29-34-53; Fax: +33-(0)3-80-29-35

Abstract: ApolipoproteinC1 (apoC1) is the main physiological inhibitor of the cholesterol ester transfer protein (CETP). Increased CETP activity is associated with macrovascular complications in patients with type 1 diabetes (T1D). ApoC1 has lost its ability to inhibit CETP in patients with T1D, and in vitro glycation of apoC1 increases CETP activity, suggesting that hyperglycemia could be a factor implicated in the loss of the inhibitory effect of apoC1 on CETP. Thus, we aimed to see whether improvement of glycemic control might restore apoC1 inhibitory effect on CETP. We studied 98 patients with T1D and HbA1c > 9% at baseline and 3 months after improvement of glycemic control by a medical intervention (insulin introduction or changes in multi-injection therapy or pump therapy introduction/therapeutic education for all patients). CETP activity was assessed by a radioactive method and plasma apoC1 levels were measured by ELISA. The different isoforms of apoC1 were determined by mass spectrometry. CETP activity was not significantly modified after improvement of glycemic control, despite a significant reduction in mean HbA1c (8.7 ± 1.7 vs. 10.8 ± 2 , $p < 0.0001$). No association between plasma apoC1 and CETP activity was observed in patients with T1D at baseline, nor at 3 months, even in the subgroup of patients with optimal control (3-month HbA1c < 7%). We did not find any glycosylated form of apoC1 using mass spectrometry in people with T1D. Hyperglycemia in vivo does not seem to be a major factor implicated in the loss of apoC1 ability to inhibit CETP activity observed in T1D. Other factors, such as qualitative abnormalities of lipoproteins, could be involved. Our data emphasize the fact that hyperglycemia is not the only factor involved in lipid abnormalities and macrovascular complications in T1D. Clinical trial reg. no. NCT02816099 ClinicalTrials.gov.

Keywords: type 1 diabetes; hyperglycemia; apolipoprotein C1; CETP; glycation



Citation: Rouland, A.; Gautier, T.; Denimal, D.; Duvillard, L.; Simoneau, I.; Rageot, D.; Vergès, B.; Bouillet, B. The Endogenous Inhibitor of CETP, apoC1, Remains Ineffective In Vivo after Correction of Hyperglycemia in People with Type 1 Diabetes. *Metabolites* **2024**, *14*, 487. <https://doi.org/10.3390/metabo14090487>

Received: 13 August 2024

Revised: 27 August 2024

Accepted: 4 September 2024

Published: 7 September 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

ApolipoproteinC1 (apoC1) is an apolipoprotein composed of 57 aminoacids that is involved in lipoprotein metabolism [1]. ApoC1 is mostly located on high-density lipoprotein (HDL) (80%) but can also be present on the surface of very-low-density lipoprotein (VLDL) (20%) [2,3]. The biological effects of apoC1 are multiple, particularly because it is easily exchangeable [3], depending on its location on lipoproteins [4]. ApoC1 is likely to have an important role in regulating lipid metabolism. Indeed, HDL-associated apoC1 has been demonstrated to be the main physiological cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitor [5].

CETP is a plasmatic glycoprotein that is essential for the metabolism of HDL and triglyceride-rich lipoproteins through the promotion of cholesterol ester and triglyceride exchanges between these two lipoproteins [6,7]. CETP is associated with an increased transfer of cholesterol esters from HDL to VLDL, intermediate-density lipoprotein (IDL) and low-density lipoprotein (LDL), in vitro and in vivo, in transgenic mice expressing CETP [8,9]. This unfavorable effect of CETP on cholesterol esters brought up the idea of a pro-atherogenic role of CETP. Indeed, genome-wide association studies have shown that individuals with a genetically determined lower level of CETP mass and CETP activity have significantly lower risk of cardiovascular diseases [10,11]. A higher level of CETP was also associated with macrovascular complications in patients with type 1 diabetes (T1D) [12].

The electrostatic charge of HDL is one of the mechanisms involved in the inhibitory effect of apoC1 on CETP. Indeed, apoC1 lowers the electronegativity of HDL, which results in a dissociation of CETP from HDL [13]. The inhibitory effect of apoC1 on CETP activity has been confirmed in humans, as negative correlations were found between apoC1 and CETP activity in normolipidemic subjects [14–16]. However, our group previously showed that high levels of triglycerides led to a loss of positive correlation between apoC1 and CETP activity, suggesting that high levels of triglycerides could stimulate CETP activity and overwhelm the inhibitory action of apoC1 on CETP [16].

Patients with T1D usually show increased CETP activity compared to control individuals [16]. The reasons for this increase in CETP activity are still unclear, and different mechanisms may be suspected, such as chronic hyperglycemia or qualitative abnormalities of lipoproteins [17]. Glycation, a consequence of hyperglycemia, is suspected to be involved in the apoC1 inability to inhibit CETP. Indeed, the in vitro glycation of apoC1 modifies its electrostatic properties and impairs its ability to inhibit CETP, and the electrostatic properties of apoC1 were found to be modified in patients with T1D [16]. Thus, we hypothesized that hyperglycemia could be a factor implicated in the loss of the inhibitory effect of apoC1 on CETP observed in people with T1D.

The elucidation of the mechanisms underlying the loss of the capacity of apoC1 to inhibit CETP in people with T1D is of major interest because the restoration of apoC1 functionality might help to counteract the deleterious effects of increased CETP activity on the plasma lipoprotein profile in this high cardiovascular risk population.

In order to ascertain whether hyperglycemia could be involved in the loss of the capacity of apoC1 to inhibit CETP in people with T1D, we performed a prospective study in patients with uncontrolled T1D, aiming to determine whether a significant improvement of glycemic control could restore the inhibitory effect of apoC1 on CETP.

2. Material and Methods

2.1. Study Population

This monocentric prospective study was carried out in the Endocrinology department of the University Hospital of Dijon, France. This clinical trial was registered (Clinical trial reg. no. NCT02816099 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)) and approved by our local Ethics Committee. Written informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Experimental protocols and process for obtaining informed consent were approved by the appropriate institutional review committee.

Ninety-eight patients with T1D (mean age = 32.8 ± 12.2 years; 54% were male) were included (Table 1). Type 1 diabetes was defined by age at diagnosis <35 years, positive islet autoantibodies and insulin requirement from the moment of diagnosis. No patient with latent autoimmune diabetes (LADA) were included in the study. We decided to include only T1D patients in order to avoid confounding factors that could influence CETP activity, such as hypertriglyceridemia, which is much more frequent in patients with type 2 diabetes than in those with T1D. At inclusion, all patients had uncontrolled T1D, with HbA1c > 9%. Patients with estrogen or long-course steroid treatment or undergoing an

immunosuppressive therapy were not included. Since part of the patients were treated with statins, this treatment was taken into account in our statistical analysis.

Table 1. Characteristics of the populations.

	Normal Range of Laboratory	T1D Patients at Baseline (n = 98)	T1D Patients 3 Months Later (n = 72)	p-Value (Baseline vs. 3 Months Later)
Age (years)		32.8 ± 12.2	33.8 ± 12.5	N/A
Male sex (n(%))		53 (54)	35 (48.6)	N/A
Weight (kg)		71.5 ± 15.8	72.5 ± 14.9	p = 0.0002
BMI (kg/m ²)		24.5 ± 5.3	25.2 ± 4.8	p = 0.0001
Diabetes duration (years)		13.3 ± 12	14.1 ± 12.6	N/A
Diabetes complications:				
Retinopathy (n(%))		27 (27.6)	19 (26.4)	N/A
Nephropathy (n(%))		21 (21.4)	19 (26.4)	N/A
Neuropathy (n(%))		17 (17.3)	10 (14.5)	N/A
HbA1c (%; mmol/mol)		10.8 ± 2	8.7 ± 1.7	p < 0.0001
Smoking status:				
Smokers (n(%))		43 (43.9)	24 (33.3)	
Use of statins (n(%))		15 (15.3)	11 (15.3)	N/A
Fasting glycemia (mmol/L)	4.3–5.9	9.6 ± 4.6		
Creatinine (μmol/L)	59–104	63.6 ± 16	64.6 ± 16.2	p = 0.32
Total cholesterol (mmol/L)	3.1–5.7	4.7 ± 1	4.6 ± 0.8	p = 0.80
HDL cholesterol (mmol/L)	1.04–1.55	1.4 ± 0.4	1.6 ± 0.4	p < 0.0001
LDL cholesterol (mmol/L)		2.7 ± 0.9	2.6 ± 0.7	p = 0.22
Triglycerides (mmol/L)	0.50–1.70	1.2 ± 0.7	1 ± 0.5	p = 0.0002
ApoC1 (mg/L)		49.2 ± 23.2	45.6 ± 19.2	p = 0.85
CETP mass (mg/L)		4.9 ± 1.4	5.6 ± 2.7	p = 0.218
CETP activity (nmol ³ H-CE/mg/h)		0.176 ± 0.087	0.167 ± 0.170	p = 0.057

BMI: body mass index, CETP: cholesteryl ester transfer protein, N/A: not appropriated.

This longitudinal study was performed as follows. During the baseline visit, general information was obtained (diabetes complications, duration, treatments against diabetes or other, smoking status, other diseases) and a physical examination was performed (weight, height, body mass index (BMI), blood pressure, sensitivity in the lower limbs, peripheral pulses). Fasting blood samples were collected during this baseline visit and a standard medical intervention was initiated to improve glycemic control. Indeed, all patients received therapeutic education. Insulin was introduced into patients with newly discovered T1D. Changes in multiple-injection therapy or switch to pump therapy was performed in other patients.

Three months later, a second visit was performed to collect another fasting blood sample.

2.2. Plasma Preparation

Blood samples were collected in fasting state using BD Vacutainer tubes (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) with or without EDTA as the anticoagulant and preservative. They were centrifugated for serum separation within 2 h after collection. The plasma was divided into aliquots and stored at −80 °C until biological analysis.

2.3. Routine Analytical Procedures

HbA1c, creatinine, microalbuminuria, fasting lipid profile were assessed during the first visit. HbA1c, creatinine and fasting lipid profile were assessed during the second visit.

Creatinine, microalbuminuria and lipid profile were determined using a Dimension Vista analyzer with dedicated reagents (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA). HbA1c was measured with a G8 HPLC analyzer (Tosoh Bioscience, Tokyo, Japan).

2.4. Measurement of apoC1 and CETP Concentration by Immunoassay

Plasma apoC1 and CETP concentrations were measured using specific ELISA assays with an anti-human apoC1 antibody (ThermoFisher EHAPOC1, Waltham, MA, USA) and an anti-human CETP antibody (MyBioSource, MBS2511733, San Diego, CA, USA), respectively, at baseline and 3 months later.

2.5. Measurement of CETP Activity Using a Radioactivity Method

Plasma CETP activity was measured using a radioactive method, as previously described [18].

Briefly, the CETP activity was evaluated as the transferred radiolabeled cholesteryl esters from [³H]CE-HDL to unlabeled endogenous LDL acceptor, after the subtraction of blank values.

Human HDL was biosynthetically labeled using a method described in the literature [19].

Plasma samples (25 µL) were incubated 3 h at 37 °C with 2 µL of [³H]CE-HDL (cholesterol concentration: 0.491 g/L). After incubation, the reaction was stopped by adding 1 mL of a potassium bromide solution (density, 1.07). Donor and acceptor lipoprotein fractions were then separated by ultracentrifugation (3 h, 100,000 rpm) in a TL100 rotor (Beckman, Palo Alto, Brea, CA, USA). Infranatant and supernatant were then transferred into counting vials filled with 2 mL of scintillation fluid. Radioactivity was measured for 2 min using a Hidex 300SL counter (Lablogic, Europa View, Tinsley, Sheffield, UK).

CETP activity was calculated as the percent of total radioactivity transferred to supernatant after subtraction of blank values obtained with plasma incubated at 4 °C. Finally, the results were normalized with the CETP mass, to be expressed as CETP activity.

2.6. Detection of apoC1 in Mass Spectrometry

Electrophoresis/protein extraction/in-gel digestion: The procedure we followed was described in a previous study [20].

MALDI-TOF analysis: Samples were analyzed using MALDI TOF/TOF MS (XTrem, BrukerDaltonics, Billerica, MA, USA). Calibration was performed using BTS Bacterial Test standard (BRUKER, Billerica, MA, USA) containing insulin, ubiquitin I, cytochrome C and myoglobin, for a mass range of 4000–30,000 Da, and a peptide calibration standard kit (BrukerDaltonics, Billerica, MA, USA) containing bradykinins 1–7, angiotensin I, angiotensin II, substance P, bombesin, adrenocorticotrophic hormone (clips 1–17 and 18–39) and somatostatin for a mass range of 800–4000 Da. Each sample was diluted 1/50 in 0.1% TFA. 1 µL of peptide extract was mixed with 1 µL of matrix solution (10 mg HCCA 50%ACN/50%H₂O, 0.1% TFA for 1 mL). 1 µL from this mix was then filled in a MALDI spot metering target.

Data on MALDI TOF were acquired with reflector mode, with a 25 kV accelerating voltage, 26.3 kV reflector voltage, and 20 ns pulsed ion extraction time.

A total of 600 to 1200 laser shots were used to obtain mass spectrum, which was then processed with Flexanalysis.

2.7. Measurement of Triglycerides in HDL

Samples of plasma from each patient with T1D at baseline and at 3 months were used. An amount of 100 µL of plasma were mixed with 40 µL of PEG 6000 at 20% in order to obtain apolipoprotein-B depleted plasma. After 20 min of rest at room temperature,

tubes were centrifugated 30 min at 10,000 rpm. Supernatants were then collected and triglycerides were measured using Dimension Vista analyzer with dedicated reagents (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA).

2.8. Statistics

Data were reported as means \pm SD or percentages as indicated. The comparison between patients with T1D at inclusion and at 3 months was performed using the non-parametric paired Wilcoxon test. Univariate analyses were performed using a regression model with a robust variance estimator to evaluate factors influencing CETP activity. Statistical analyses were performed with STATA software version 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). p values <0.05 were considered statistically significant.

3. Results

3.1. Participants Characteristics

Ninety-eight participants were included in the study. Twenty-six patients did not undergo the second visit. Thus, data were analyzed in 98 participants at baseline and in 72 participants at 3 months (Figure 1).

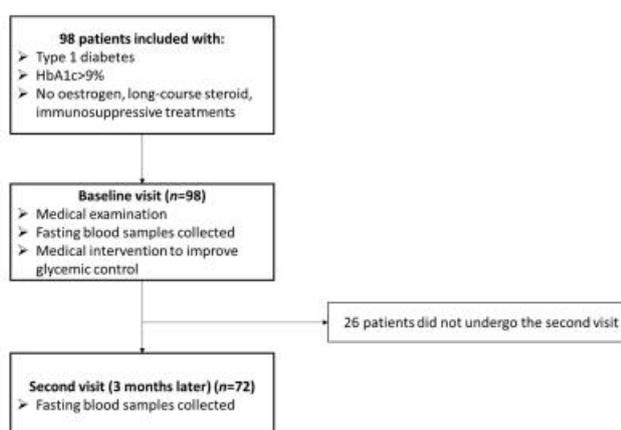


Figure 1. Flowchart.

Clinical and biological characteristics of the population are summarized in Table 1. At baseline, the mean age was 35.5 ± 12.1 years and 54% of participants were male. HbA1c was significantly lower at 3 months after medical intervention (8.7 ± 1.7 vs. $10.8 \pm 2\%$, $p < 0.0001$). BMI was 24.5 ± 5.3 kg/m² at baseline and was significantly higher 3 months later (25.2 ± 4.8 vs. 24.5 ± 5.3 kg/m², $p = 0.0001$).

The plasma lipid profile of T1D patients was improved after 3 months of treatment, especially with a significant increase in HDL cholesterol (1.6 ± 0.4 vs. 1.4 ± 0.4 mmol/L, $p < 0.0001$). Three months of treatment also led to significant decrease in plasma triglycerides (1.0 ± 0.5 vs. 0.8 ± 0.3 mmol/L, $p = 0.0152$) in patients with T1D, although triglycerides remained in the normal range throughout the study.

No difference in plasma apoC1 and CETP mass concentrations were observed between baseline and at 3 months. CETP activity was not significantly different in patients with T1D between baseline and at 3 months.

To better assess the influence of CETP activity after glycemic control improvement, we evaluated the triglyceride content of HDL in patients at baseline and at 3 months. HDL triglyceride content was not significantly different between baseline and at 3 months (0.162 ± 0.170 vs. 0.141 ± 0.112 mmol/L, $p = 0.99$), even when adjusted on apoAI level (0.164 ± 0.180 vs. 0.130 ± 0.105 mmol/L, $p = 0.63$).

3.2. Association between CETP Activity and apoC1

In people with T1D at baseline, CETP activity was not associated with apoC1 ($\beta = 0.0007$, $p = 0.140$). It was, however, significantly associated with triglycerides ($\beta = -0.043$, $p = 0.001$), LDL cholesterol ($\beta = 0.027$, $p = 0.021$) and total cholesterol ($\beta = 0.026$, $p = 0.007$) (Table 2, Figure 2A).

In people with T1D at 3 months, CETP activity was not associated with apoC1 ($\beta = 0.0028$, $p = 0.172$) and it was no longer associated with any of the selected parameters (Table 2, Figure 2B).

Table 2. Univariate analysis between CETP activity and several parameters in T1D patients. BMI: body mass index. CETP: cholesteryl ester transfer protein.

	At Baseline		At 3 Months	
	CETP Activity		CETP Activity	
	β	p	β	p
ApoC1	0.0007	0.140	0.003	0.172
Age	0.001	0.132	0.0004	0.733
Sex	-0.0002	0.991	-0.035	0.394
Smoking status	0.001	0.938	0.022	0.681
BMI	0.001	0.566	0.008	0.234
Creatinine	0.0002	0.697	-0.0005	0.637
Triglycerides	0.043	0.001	0.167	0.125
HDL cholesterol	-0.029	0.150	-0.077	0.256
LDL cholesterol	0.027	0.021	0.122	0.095
Total cholesterol	0.026	0.007	0.086	0.162
Retinopathy	0.027	0.134	0.004	0.902
Nephropathy	0.028	0.130	0.011	0.752
Neuropathy	0.037	0.137	0.027	0.381
Diabetes duration	0.001	0.008	-0.0004	0.830
Statin treatment	0.02	0.163	0.0047	0.898
HbA1c	0.002	0.450	0.018	0.335

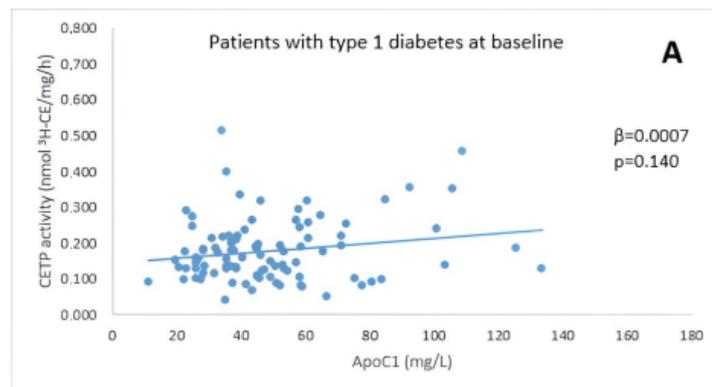


Figure 2. Cont.

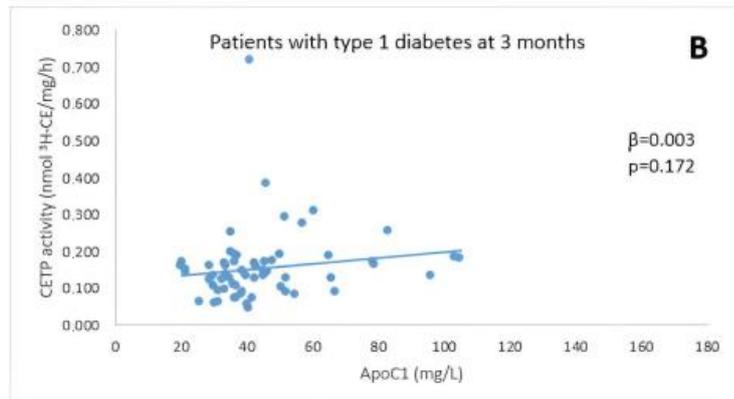


Figure 2. Correlation between CETP activity and apoC1 in T1D patients at baseline (A) and at 3 months (B). CETP: cholesteryl ester transfer protein.

In a subgroup of people with T1D and HbA1c < 7% at 3 months, no negative association between apoC1 concentration and CETP activity was observed.

3.3. Detection of apoC1 in Mass Spectrometry

ApoC1 from a subgroup of 20 patients with T1D at baseline and at 3 months was analyzed in mass spectrometry. Mass spectrometry was used to assess different isoforms of apoC1 in each group. The two peaks coincided with two known isoforms of apoC1: apoC1 (M/Z 6632) and truncated apoC1 (M/Z 6434). No third peak, that is to say, no different isoform of apoC1 was observed in patients with T1D at baseline (Figure 3). The same profile was observed in patients with T1D after improvement of glycemic control at 3 months. Thus, these data indicate the absence of any glycosylated form of apoC1 in patients with T1D.

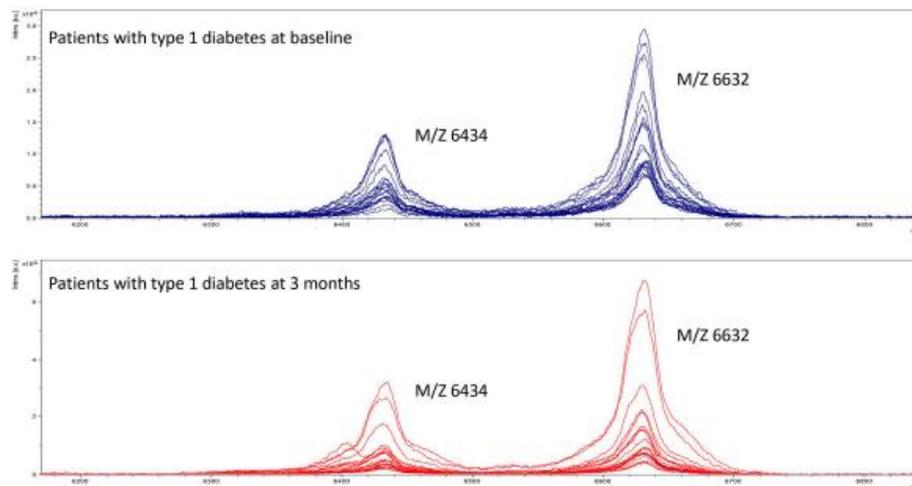


Figure 3. Mass spectrometry profile of apoC1 in patients at baseline and at 3 months.

4. Discussion

In our study, no negative association between apoC1 concentration and CETP activity was observed in people with T1D after improvement of glycemic control, suggesting that hyperglycemia does not seem to be a critical factor *in vivo*, explaining the loss of the capacity of apoC1 to inhibit CETP activity in people with T1D.

In the literature, CETP is independently and negatively associated with apoC1 in non-diabetic subjects [21,22]. In people with T1D, in our study, we did not observe any negative association between CETP activity and apoC1 at baseline. This statement is in line with previous works showing that apoC1 loses its ability to inhibit CETP activity in this population [16].

However, after 3 months, while glycemic control was significantly improved, we did not observe a negative correlation between the apoC1 concentration and CETP activity. Thus, the decrease in HbA1c that we observed was not accompanied by a restoration of the apoC1 inhibitory potential in our population.

The reduction in HbA1c from 10.8 to 8.7% was statistically significant. Even if this drop may seem modest in absolute values, it is clinically significant. Nevertheless, it is important to note that, despite significant glycemic improvement following medical intervention, the mean HbA1c was still 8.7% at 3 months in our population of T1D patients. In order to explore in greater detail the effect of effective glycemic control on apoC1 and CETP function, we decided to evaluate the association between CETP activity and apoC1 concentration in a subgroup of people with T1D and optimal glycemic control, which was assessed by HbA1c < 7% at 3 months ($n = 18$). No negative and significant association between CETP activity and apoC1 was observed in this population. This reinforces the fact that improving hyperglycemia does not restore apoC1 function.

These data suggest that hyperglycemia is not likely to be involved in the loss of the inhibitory effect of apoC1 on CETP. This finding is in contrast to previous results suggesting that glycation could be involved in the loss of apoC1 function observed in patients with T1D. Indeed, previous *in vitro* glycation experiments of apoC1 resulted in a change in its electrostatic properties and an increase in CETP activity, indicating that glycated apoC1 was no longer able to inhibit CETP activity [16]. In the present study, we aimed to expand these conclusions into the clinical situation by assessing apoC1 glycation in patients with T1D and testing whether the glycation of apoC1 could be influenced by glycemic control. The present study did not reveal any glycated form of apoC1 using mass spectrometry in samples from people with T1D, suggesting that the loss of apoC1 function observed in people with T1D is not explained by the glycation of apoC1.

Moreover, the lack of difference in apoC1 isoforms in mass spectrometry between uncontrolled T1D patients at baseline and improved glycemic control at 3 months reinforces the idea that hyperglycemia, via glycation, does not play a major role *in vivo* in the loss of function observed in T1D.

It is important to underline that the *in vitro* glycation of apoC1 in the previous study was performed with methylglyoxal [16], which does not correspond to pathophysiological conditions.

It has been shown that HDL particles are dysfunctional in people with T1D [23] due to qualitative modifications [17]. These structural and compositional alterations could explain why apoC1, which effectively inhibits CETP as an HDL component in healthy subjects, fails to inhibit CETP activity in modified HDL. Indeed, it was shown that the strength of apoC1 interaction with lipid/water interfaces depends on lipid composition, especially the phospholipid and triglyceride content [24,25]. The modified interactions between apoC1 and HDL particles might well influence apoC1 conformation and the availability of the positively charged C-terminal, lysine-rich CETP inhibitory sites [26,27].

For illustration, in the present study, we determined the triglyceride content in HDL particles and showed that it was not modified after improvement of glycemic control, suggesting that some qualitative abnormalities, such as triglyceride enrichment, which remains present after improvement of glycemic control [17], could be a factor involved

in the loss of the inhibitory effect of apoC1 on CETP in T1D. This is in line with previous studies showing that several qualitative and functional abnormalities of lipoproteins are not influenced by glycemic control in patients with T1D [28–30]. Moreover, the stable triglyceride content of HDL after improvement of glycemic control is another piece of evidence, indirectly this time, that CETP activity is not modified after a reduction in hyperglycemia.

ApoC1 is effective as a CETP inhibitor when present at the surface of HDL. Another hypothesis that could explain the loss of function of apoC1 could be the presence of apoC1 at the surface of VLDL and no longer at the surface of HDL. When present at the surface of VLDL, apoC1 is no longer effective as a CETP inhibitor [31]. Further studies are needed to assess this question of the distribution of apoC1 at the surface of lipoproteins in people with T1D.

Our data emphasize the fact that hyperglycemia is not the only factor involved in lipid abnormalities as previously reported in several studies [17]. Moreover, an increased cardiovascular risk is observed in T1D patients with good glycemic control [32–34], suggesting that other factors, including lipid qualitative and functional abnormalities, could be involved [17,34].

We acknowledge that our study has some limitations. Firstly, the BMI and weight were a little higher at 3 months compared to baseline in patients. However, the BMI was included in statistical analysis and was not associated with CETP activity at baseline nor at 3 months. Thus, it seems unlikely to have modified our results. Secondly, some patients were lost to follow-up between the first and the second visit. Thus, the number of patients at 3 months was lower. However, because we included a sufficient group of patients with T1D at baseline, we remain confident in our results and think that the loss of some patients during follow-up is unlikely to have significantly affected our data. Thirdly, some patients were treated with statins. However, this treatment was not changed during the study and CETP activity was not associated with statin treatment. HbA1c remains high at 3 months (8.7%), whereas we would have expected a more significant decrease. However, this decrease (−2.1%) is statistically significant, and so the consequence on CETP activity would have been highlighted if it was observed. One may think that the absence of correlation between apoC1 and CETP could be due to the small sample size of our study. However, we have been able to perform the complete study in 72 patients with T1D, representing a significant number for a clinical study. We did not observe, in our 72 patients, a significant correlation between apoC1 and CETP activity, with *p* values of 0.140 and 0.172 at baseline and after 3 months of intensive treatment, respectively, which is quite far from 0.05. We think that the results would certainly have been similar with a larger sample of patients. Fourthly, we have no direct evidence of the lack of the inhibitory effect of isolated apoC1 on CETP in our study. However, it has been shown that purified human apoC1 inhibited CETP activity in a concentration-dependent manner [14]. In the same study, the plasma concentration of apoC1 correlated negatively with CETP activity in the same patients. This negative correlation between plasma apoC1 and CETP activity has been confirmed in other studies in normolipidemic subjects [15,16]. Thus, we considered that no correlation between plasma apoC1 and CETP activity is an indirect indicator of the loss of inhibitory effect of apoC1 on CETP.

5. Conclusions

Data from our study indicate that hyperglycemia does not seem to be a major factor implicated in the loss in the ability of apoC1 to inhibit CETP activity observed in T1D. Other factors, such as qualitative abnormalities of lipoproteins, could be involved in the loss of apoC1 function observed in T1D. Further studies are needed to better understand apoC1 dysfunction in T1D, which may have deleterious effects on the plasma lipoprotein profile in this high cardiovascular risk population.

Author Contributions: A.R.: data curation, formal analysis, validation, writing—original draft. T.G.: supervision, validation, writing—review. D.D.: supervision, validation, writing—review.

L.D.: supervision, validation, writing—review. I.S.: funding acquisition, project administration. D.R.: data curation, formal analysis. B.V.: conceptualization, methodology, supervision, validation, writing—review. B.B.: conceptualization, methodology, funding acquisition, supervision, validation, writing—review. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by grants from University Hospital of Dijon/Conseil Régional de Bourgogne (AOI 2015), GIRCI-EST (APJ 2017), INSERM and a French Government grant managed by the French National Research Agency under the program “Investissements d’Avenir” with reference ANR-11-LABX-0021/LipSTIC Labex.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the EST I personal data protection committee in 2014 (protocol code: 2014-A01059-38).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgments: The authors thank Suzanne Rankin (Department of Clinical Research, University Hospital of Dijon Bourgogne) for the language revision of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Li, W.H.; Tanimura, M.; Luo, C.C.; Datta, S.; Chan, L. The apolipoprotein multigene family: Biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution. *J. Lipid Res.* **1988**, *29*, 245–271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cohn, J.S.; Tremblay, M.; Batal, R.; Jacques, H.; Veilleux, L.; Rodriguez, C.; Bernier, L.; Mamer, O.; Davignon, J. Plasma kinetics of VLDL and HDL apoC-I in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects. *J. Lipid Res.* **2002**, *43*, 1680–1687. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Malmendier, C.L.; Lontie, J.F.; Grutman, G.A.; Delcroix, C. Metabolism of apolipoprotein C-I in normolipoproteinemic human subjects. *Atherosclerosis* **1986**, *62*, 167–172. [[CrossRef](#)]
- Rouland, A.; Masson, D.; Lagrost, L.; Vergès, B.; Gautier, T.; Bouillet, B. Role of apolipoprotein C1 in lipoprotein metabolism, atherosclerosis and diabetes: A systematic review. *Cardiovasc. Diabetol.* **2022**, *21*, 272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Gautier, T.; Masson, D.; de Barros, J.P.; Athias, A.; Gambert, P.; Aunis, D.; Metz-Boutigue, M.H.; Lagrost, L. Human apolipoprotein C-I accounts for the ability of plasma high density lipoproteins to inhibit the cholesteryl ester transfer protein activity. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 37504–37509. [[CrossRef](#)]
- Chajek, T.; Fielding, C.J. Isolation and characterization of a human serum cholesteryl ester transfer protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1978**, *75*, 3445–3449. [[CrossRef](#)]
- Barter, P.J.; Lally, J.I. The activity of an esterified cholesterol transferring factor in human and rat serum. *Biochim. Biophys. Acta* **1978**, *531*, 233–236. [[CrossRef](#)]
- Barter, P.J.; Hopkins, G.J.; Calvert, G.D. Transfers and exchanges of esterified cholesterol between plasma lipoproteins. *Biochem. J.* **1982**, *208*, 1–7. [[CrossRef](#)]
- Agellon, L.; Walsh, A.; Hayek, T.; Moulin, P.; Jiang, X.; Shelanski, S.; Breslow, J.; Tall, A. Reduced high density lipoprotein cholesterol in human cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 10796–10801. [[CrossRef](#)]
- Kathiresan, S. Will cholesteryl ester transfer protein inhibition succeed primarily by lowering low-density lipoprotein cholesterol? Insights from human genetics and clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *60*, 2049–2052. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Niu, W.; Qi, Y. Circulating cholesteryl ester transfer protein and coronary heart disease: Mendelian randomization meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Genet.* **2015**, *8*, 114–121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dullaart, R.P.F.; Groener, J.E.M.; Dikkeschei, L.D.; Erkelens, D.W.; Doorenbos, H. Increased cholesteryl ester transfer activity in complicated Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus—Its relationship with serum lipids. *Diabetologia* **1989**, *32*, 14–19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Dumont, L.; Gautier, T.; de Barros, J.P.P.; Laplanche, H.; Blache, D.; Ducoroy, P.; Fruchart, J.; Fruchart, J.C.; Gambert, P.; Masson, D.; et al. Molecular mechanism of the blockade of plasma cholesteryl ester transfer protein by its physiological inhibitor apolipoprotein C1. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 38108–38116. [[CrossRef](#)]
- de Barros, J.-P.P.; Boualam, A.; Gautier, T.; Dumont, L.; Vergès, B.; Masson, D.; Lagrost, L. Apolipoprotein C1 is a physiological regulator of cholesteryl ester transfer protein activity in human plasma but not in rabbit plasma. *J. Lipid Res.* **2009**, *50*, 1842–1851. [[CrossRef](#)]
- Pillois, X.; Gautier, T.; Bouillet, B.; de Barros, J.-P.P.; Jeannin, A.; Vergès, B.; Bonnet, J.; Lagrost, L. Constitutive inhibition of plasma CETP by apolipoprotein C1 is blunted in dyslipidemic patients with coronary artery disease. *J. Lipid Res.* **2012**, *53*, 1200–1209. [[CrossRef](#)]

16. Bouillet, B.; Gautier, T.; Blache, D.; de Barros, J.P.P.; Duvallard, L.; Petit, J.M.; Lagrost, L.; Vergès, B. Glycation of apolipoprotein C1 impairs its CETP inhibitory property: Pathophysiological relevance in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* **2014**, *37*, 1148–1156. [CrossRef]
17. Vergès, B. Dyslipidemia in Type 1 Diabetes: A Masked Danger. *Trends Endocrinol. Metab.* **2020**, *31*, 422–434. [CrossRef] [PubMed]
18. Lagrost, L.; Perségol, L.; Lallemand, C.; Gambert, P. Influence of apolipoprotein composition of high density lipoprotein particles on cholesteryl ester transfer protein activity. Particles containing various proportions of apolipoproteins AI and AII. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 3189–3197. [CrossRef] [PubMed]
19. Lagrost, L.; Barter, P.J. Effects of various non esterified fatty acids on the transfer of cholesteryl esters from HDL to LDL induced by the cholesteryl ester transfer protein. *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, *1085*, 209–216. [CrossRef]
20. Chang, C.T.; Liao, H.Y.; Chang, C.M.; Chen, C.Y.; Chen, C.H.; Yang, C.Y.; Tsai, F.J.; Chen, C.J. Oxidized ApoC1 on MALDI-TOF and glycated-ApoA1 band on gradient gel as potential diagnostic tools for atherosclerotic vascular disease. *Clin. Chim. Acta* **2013**, *420*, 69–75. [CrossRef] [PubMed]
21. Lassenius, M.I.; Mäkinen, V.P.; Fogarty, C.L.; Peräneva, L.; Jauhainen, M.; Pussinen, P.J.; Taskinen, M.R.; Kirveskari, J.; Vaarala, O.; Nieminen, J.K.; et al. Patients with type 1 diabetes show signs of vascular dysfunction in response to multiple high-fat meals. *Nutr. Metab.* **2014**, *11*, 28. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
22. Kahri, J.; Groop, P.H.; Elliott, T.; Viberti, G.; Taskinen, M.R. Plasma cholesteryl ester transfer protein and its relationship to plasma lipoproteins and apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in IDDM patients with microalbuminuria and clinical nephropathy. *Diabetes Care* **1994**, *17*, 412–419. [CrossRef] [PubMed]
23. Ganjali, S.; Dallinga-Thie, G.M.; Simental-Mendía, L.E.; Banach, M.; Pirro, M.; Sahebkar, A. HDL functionality in type 1 diabetes. *Atherosclerosis* **2017**, *267*, 99–109. [CrossRef] [PubMed]
24. Meyers, N.L.; Wang, L.; Small, D.M. Apolipoprotein C-I binds more strongly to phospholipid/triolein/water than triolein/water interfaces: A possible model for inhibiting cholesterol ester transfer protein activity and triacylglycerol-rich lipoprotein uptake. *Biochemistry* **2012**, *51*, 1238–1248. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
25. James, P.F.; Dogovski, C.; Dobson, R.C.; Bailey, M.F.; Goldie, K.N.; Karas, J.A.; Scanlon, D.B.; O’hair, R.A.; Perugini, M.A. Aromatic residues in the C-terminal helix of human apoC-I mediate phospholipid interactions and particle morphology. *J. Lipid Res.* **2009**, *50*, 1384–1394. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
26. Mendoza-Espinosa, P.; Moreno, A.; Castillo, R.; Mas-Oliva, J. Lipid dependant disorder-to-order conformational transitions in apolipoprotein C1 derived peptides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, *365*, 8–15. [CrossRef] [PubMed]
27. McPherson, A.; Larson, S.B. The structure of human apolipoprotein C-1 in four different crystal forms. *J. Lipid Res.* **2019**, *60*, 400–411. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
28. Perségol, L.; Foissac, M.; Lagrost, L.; Athias, A.; Gambert, P.; Vergès, B.; Duvallard, L. HDL particles from type 1 diabetic patients are unable to reverse the inhibitory effect of oxidised LDL on endothelium-dependent vasorelaxation. *Diabetologia* **2007**, *50*, 2384–2387. [CrossRef] [PubMed]
29. Manjunatha, S.; Distelmaier, K.; Dasari, S.; Carter, R.E.; Kudva, Y.C.; Nair, K.S. Functional and proteomic alterations of plasma high density lipoproteins in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism* **2016**, *65*, 1421–1431. [CrossRef] [PubMed]
30. Gourgari, E.; Playford, M.P.; Campia, U.; Dey, A.K.; Cogen, F.; Gubb-Weiser, S.; Mete, M.; Desale, S.; Sampson, M.; Taylor, A.; et al. Low cholesterol efflux capacity and abnormal lipoprotein particles in youth with type 1 diabetes: A case control study. *Cardiovasc. Diabetol.* **2018**, *17*, 158. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
31. Dautin, G.; Soltani, Z.; Ducloux, D.; Gautier, T.; de Barros, J.P.; Gambert, P.; Lagrost, L.; Masson, D. Hemodialysis reduces plasma apolipoprotein C-I concentration making VLDL a better substrate for lipoprotein lipase. *Kidney Int.* **2007**, *72*, 871–878. [CrossRef] [PubMed]
32. Rawshani, A.; Rawshani, A.; Franzén, S.; Eliasson, B.; Svensson, A.M.; Miftaraj, M.; McGuire, D.K.; Sattar, N.; Rosengren, A.; Gudbjörnsdóttir, S. Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* **2017**, *135*, 1522–1531. [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
33. Lind, M.; Svensson, A.-M.; Kosiborod, M.; Gudbjörnsdóttir, S.; Pivodic, A.; Wedel, H.; Dahlqvist, S.; Clements, M.; Rosengren, A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1972–1982. [CrossRef] [PubMed]
34. Vergès, B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes, an underestimated danger: Epidemiological and pathophysiological data. *Atherosclerosis* **2024**, *394*, 117158. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

III. Discussion

Dans cette étude, nous avons montré qu'un meilleur équilibre du diabète chez des sujets avec un diabète de type 1 initialement déséquilibrés ne permettait pas de restaurer la fonction de l'apoC1 sur la CETP.

Ainsi, l'hyperglycémie ne semble pas être un facteur majeur pouvant expliquer la dysfonction de l'apoC1 comme inhibiteur de la CETP *in vivo*, contrairement à ce qui avait pu être suspecté *in vitro*. En effet, la glycation de l'apoC1 *in vitro* induisait une perte de fonction de la protéine, puisque l'activité de la CETP augmentait proportionnellement à la glycation de l'apoC1. Cette glycation a aussi eu pour conséquences un changement des propriétés électrostatiques de l'apoC1, la rendant plus électronégative, pouvant expliquer au moins en partie sa perte de fonction. Néanmoins, la glycation de l'apoC1 obtenue *in vitro* l'a été en utilisant le méthylglyoxal, ce qui a sans doute provoqué un niveau de glycation qui n'est pas retrouvé *in vivo* puisque supra-physiologique. Cela peut expliquer pourquoi nous ne retrouvons pas d'influence de l'hyperglycémie dans cette étude.

Par ailleurs, nous avons aussi utilisé la spectrométrie de masse, afin de déterminer s'il existait des formes glyquées de l'apoC1 chez les sujets avec un diabète de type 1 déséquilibrés. Des échantillons de sujets avec un diabète de type 1 avec HbA1c élevée et de sujets avec un diabète de type 1 après équilibre du diabète ont ainsi été analysés en spectrométrie de masse. Il n'a pas été retrouvé de pic pouvant correspondre à une apoC1 glyquée chez les sujets vivant avec un diabète, quel que soit le niveau d'HbA1c. Cela montre qu'un diabète, même déséquilibré, n'induit pas d'hyperglycémie suffisante pour glyquer l'apoC1 *in vivo*. Ainsi, ce mécanisme ne peut pas être à l'origine de la perte de fonction de l'apoC1 dans cette population.

L'activité de la CETP n'est pas modifiée entre l'inclusion et le prélèvement 3 mois plus tard, malgré un meilleur équilibre du diabète. Cette donnée est aussi corroborée par les résultats du dosage du contenu en triglycérides des HDL. En effet, le contenu en triglycérides des HDL n'est pas modifié non plus entre avant et après l'équilibre du diabète, ce qui est aussi un élément indirect en faveur d'une activité CETP identique.

Mais cela pourrait aussi expliquer, au moins en partie, pourquoi l'apoC1 est dysfonctionnelle chez les sujets avec un diabète de type 1. Nous savons que le HDL cholestérol est aussi dysfonctionnel dans la population de sujets avec un diabète de type 1. C'est pour cela que, malgré des taux souvent plus élevés de HDL cholestérol, ces sujets ne sont pas pour autant protégés des complications cardiovasculaires du diabète, leur HDL cholestérol n'étant pas aussi protecteur vis-à-vis de ces maladies que chez des sujets non diabétiques. Nous savons aussi que le contenu en phospholipides et en triglycérides des HDL est un élément important de l'interaction entre l'apoC1 et les particules HDL. Des particules HDL riches en triglycérides pourraient donc avoir une interaction moins forte avec l'apoC1, ce qui favoriserait le déplacement de l'apoC1 à la surface d'autres lipoprotéines. Or l'apoC1 n'est efficace comme inhibiteur de la CETP que lorsqu'elle est liée aux HDL. Ainsi, la richesse relative des HDL en triglycérides dans cette population pourrait favoriser une moins bonne interaction avec l'apoC1, qui se retrouverait alors plus volontiers à la surface des VLDL, et perdrait ainsi sa capacité à inhiber la CETP.

Afin de tester cette hypothèse, nous avons tenté de déterminer l'emplacement de l'apoC1 sur les lipoprotéines dans cette population de sujets avec un diabète de type 1. Nous nous sommes malheureusement heurtés à plusieurs problèmes. Tout d'abord, les lipoprotéines ne peuvent pas être isolées par ultracentrifugation, puisque cette technique détache l'apoC1 de la surface des lipoprotéines, et rend donc impossible toute interprétation de son emplacement à leur surface. Nous avons donc isolé les lipoprotéines par Fast Protein Liquid Chromatography (FPLC). Cette technique présente cependant d'autres contraintes, de temps notamment, mais aussi de dilution des échantillons. En effet, chaque échantillon injecté dans la FPLC est déjà dilué dans du PBS et centrifugé à faible cinétique, afin d'éliminer les protéines. Il est ensuite entraîné par un flux constant de solution de TSE, pour obtenir au final 54 échantillons permettant d'isoler les lipoprotéines en fonction du temps mis pour passer dans la colonne de FPLC. Les échantillons obtenus sont donc très dilués, ce qui empêche le dosage de l'apoC1 par la méthode ELISA, utilisée pour doser l'apoC1 dans le sérum. Nous avons essayé de reconcentrer les échantillons obtenus, par ultracentrifugation dans des tubes équipés de filtres adaptés. Malheureusement, malgré cette concentration, l'échantillon restait

trop dilué pour pouvoir doser l'apoC1 par méthode ELISA. D'autres études sont donc nécessaires, en utilisant notamment la spectrométrie de masse, pour quantifier l'apoC1 dans les différentes lipoprotéines chez les sujets avec un diabète de type 1.

Dans notre étude, l'HbA1c moyenne des sujets avec un diabète de type 1 passe de 10.8 à 8.7%. Le chiffre de 8.7% est encore assez éloigné d'un diabète qui serait considéré comme équilibré, puisque l'équilibre se définit plutôt par une HbA1c aux alentours de 6.5 à 7% selon les situations. Néanmoins, la baisse de l'HbA1c était statistiquement significative d'une part, et cliniquement significative par ailleurs. De plus, le fait de ne pas mettre en évidence de formes glyquées de l'apoC1 en spectrométrie de masse, même au-delà de 10% d'HbA1c, est un élément essentiel permettant d'exclure que la glycation de l'apoC1 pourrait être à l'origine de sa perte de fonction, en particulier chez les sujets avec un diabète déséquilibré.

Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus dans la littérature démontrant l'absence d'influence de l'équilibre glycémique sur les anomalies qualitatives et fonctionnelles des lipoprotéines chez les sujets vivant avec un diabète.

En résumé, l'environnement dans lequel évolue l'apoC1 *in vivo* n'est pas responsable d'une glycation de celle-ci, ni de sa perte de fonction sur la CETP. Cela veut dire aussi que l'apoC1 des sujets vivant avec un diabète est dysfonctionnelle, même lorsque leur diabète est bien équilibré. Cela va aussi dans le sens de publications ces dernières années montrant un risque de complications cardiovasculaires présent, même lorsque le diabète est bien équilibré. Ainsi, un bon équilibre du diabète est nécessaire pour limiter la survenue des complications, comme cela a été largement démontré dans les études DCCT et UKPDS en particulier, mais n'est pas suffisant pour empêcher la survenue de ces complications. La correction des autres facteurs de risque cardiovasculaires modifiables reste nécessaire, ainsi que le dépistage régulier des complications, y compris chez les sujets présentant un bon équilibre de leur diabète.

D'autres études sont maintenant nécessaires pour préciser les mécanismes impliqués dans cette perte de fonction de l'apoC1 chez les sujets avec un diabète de type 1,

connaissance essentielle pour préciser la physiopathologie des complications cardiovasculaires dans cette population.

CONCLUSION

Conclusion

En conclusion, ce travail montre que l'apoC1 est dysfonctionnelle chez les sujets avec un diabète de type 1 quel que soit l'équilibre de leur diabète. Il n'existe par ailleurs pas de formes glyquées de l'apoC1, même chez les sujets vivant avec un diabète déséquilibré. Tout cela soutient l'idée que ce n'est pas la glycation de l'apoC1 qui est à l'origine de sa perte de fonction comme inhibiteur de la CETP dans cette population.

D'autres mécanismes sont donc impliqués dans cette perte de fonction. Parmi les pistes envisagées, nous pouvons citer les anomalies qualitatives des lipoprotéines, comme la richesse relative en triglycérides des HDL chez les sujets avec un diabète de type 1, ou encore une répartition différente de l'apoC1 à la surface des lipoprotéines, empêchant son action sur la CETP.

D'autres études sont à présent nécessaires pour explorer ces pistes, et permettre une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de la perte de fonction de l'apoC1 sur la CETP dans cette population, compréhension indispensable pour pouvoir ensuite envisager des cibles thérapeutiques afin de limiter la survenue des complications cardiovasculaires chez ces sujets.

PERSPECTIVES

Perspectives

Suite à ce travail, nous envisageons plusieurs possibilités pour poursuivre l'étude des mécanismes impliqués dans la perte de fonctionnalité de l'apoC1 sur la CETP.

La première serait sans doute de doser quantitativement l'apoC1 dans les différentes lipoprotéines par spectrométrie de masse. Dans la mesure où la plupart des lipoprotéines des sujets avec un diabète de type 1 de notre étude ont été séparées par FPLC, cela permettrait d'utiliser ce matériel disponible pour les dosages en spectrométrie de masse à la plateforme de lipidomique.

Enfin, ce qui différencie les sujets vivant avec un diabète des sujets non diabétiques, au-delà de l'HbA1c, est aussi la variabilité glycémique au cours du nyctémère, ce qui est particulièrement vrai pour les sujets avec un diabète de type 1. Ainsi, il pourrait être intéressant de regarder si la fonction de l'apoC1 est dépendante de la variabilité glycémique, notamment par le biais d'études sur l'apport en insuline via les pompes en boucle semi-fermée hybride. Ces systèmes réduisent la variabilité glycémique, et l'inflammation de bas grade, chez les sujets avec un diabète de type 1, qui favorisent la survenue des complications, en particulier cardiovasculaires. Evaluer l'impact de cette variabilité sur la fonctionnalité de l'apoC1 pourrait donc être un autre axe à étudier.

Enfin, l'évaluation du lipidome en post-prandial pourrait aussi être intéressant, puisque nous avons vu précédemment que l'élévation des triglycérides en post-prandial était particulièrement délétère sur le plan cardiovasculaire, et qu'une richesse plus importante en triglycérides des lipoprotéines pouvait influencer négativement leur relation avec l'apoC1.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Oleko A, Malon A, et al. A first national prevalence estimate of diagnosed and undiagnosed diabetes in France in 18- to 74-year-old individuals: the French Nutrition and Health Survey 2006/2007. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* mai 2011;28(5):583-9.
2. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>.
3. Magliano D, Boyko EJ. *IDF diabetes atlas. 10th edition.* Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
4. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Lond Engl.* 15 juill 2023;402(10397):203-34.
5. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete> [Internet]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
6. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 16 juin 2018;391(10138):2449-62.
7. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* avr 2014;133(4):e938-945.
8. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol.* févr 2018;6(2):122-9.
9. McLaughlin KA, Richardson CC, Ravishankar A, Brigatti C, Liberati D, Lampasona V, et al. Identification of Tetraspanin-7 as a Target of Autoantibodies in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* juin 2016;65(6):1690-8.
10. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA.* 19 juin 2013;309(23):2473-9.
11. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, et al. Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2016;101(11):3922-37.
12. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* oct 2003;52(10):2623-9.
13. Orchard TJ, Chang YF, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? Further evidence from

the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study. *Kidney Int.* sept 2002;62(3):963-70.

14. Rowe CW, Haider AS, Viswanathan D, Jones M, Attia J, Wynne K, et al. Insulin resistance correlates with maculopathy and severity of retinopathy in young adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* sept 2017;131:154-60.
15. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KYZ, Smithline Kinder L, et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* mai 2003;26(5):1374-9.
16. Thorn LM, Forsblom C, Wadén J, Saraheimo M, Tolonen N, Hietala K, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* mai 2009;32(5):950-2.
17. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 4 juin 2016;387(10035):2331-9.
18. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun.* nov 2015;64:101-12.
19. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 17 mars 2015;15:255.
20. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med.* 11 juill 2017;23(7):804-14.
21. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature.* déc 2019;576(7785):51-60.
22. Klotz LO, Sánchez-Ramos C, Prieto-Arroyo I, Urbánek P, Steinbrenner H, Monsalve M. Redox regulation of FoxO transcription factors. *Redox Biol.* déc 2015;6:51-72.
23. Ryder JW, Gilbert M, Zierath JR. Skeletal muscle and insulin sensitivity: pathophysiological alterations. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 févr 2001;6:D154-163.
24. Titchenell PM, Quinn WJ, Lu M, Chu Q, Lu W, Li C, et al. Direct Hepatocyte Insulin Signaling Is Required for Lipogenesis but Is Dispensable for the Suppression of Glucose Production. *Cell Metab.* 14 juin 2016;23(6):1154-66.
25. James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol.* nov 2021;22(11):751-71.
26. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet Lond Engl.* 9 avr 2005;365(9467):1333-46.
27. Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, Cnop M. Recent Insights Into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol.* 6 mars 2020;432(5):1514-34.
28. Cerf ME. Developmental Programming and Glucolipotoxicity: Insights on Beta Cell Inflammation and Diabetes. *Metabolites.* 4 nov 2020;10(11):444.

29. Xue A, Wu Y, Zhu Z, Zhang F, Kemper KE, Zheng Z, et al. Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes. *Nat Commun.* 27 juill 2018;9(1):2941.
30. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, Miller DR, Zhou J, Tcheandjieu C, et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet.* juill 2020;52(7):680-91.
31. Haute Autorité de Santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
32. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* janv 2018;41(Suppl 1):S13-27.
33. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 26 oct 2018;19(11):3342.
34. Haute Autorité de Santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
35. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* déc 1991;165(6 Pt 1):1667-72.
36. Collège national des gynécologues et obstétriciens français, Société francophone du diabète. [Gestational diabetes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* déc 2010;39(8 Suppl 2):S139, S338-342.
37. Lepercq J. [Gestational diabetes. Introduction]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* déc 2010;39(8 Suppl 2):S141.
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022.* *Diabetes Care.* 1 janv 2022;45(Supplement_1):S83-96.
39. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia.* déc 2010;53(12):2504-8.
40. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2013;98(10):4055-62.
41. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care.* nov 2016;39(11):1879-88.
42. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500456/>

43. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig.* sept 2022;13(9):1465-71.
44. Pearson ER, Velho G, Clark P, Stride A, Shepherd M, Frayling TM, et al. beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations. *Diabetes.* févr 2001;50 Suppl 1:S101-107.
45. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care.* juill 2005;28(7):1751-6.
46. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 27 sept 2001;345(13):971-80.
47. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2021;106(1):237-50.
48. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest.* 1 févr 2021;131(3):e142244, 142244.
49. Lurquin F, Buyschaert M, Preumont V. Advances in cystic fibrosis-related diabetes: Current status and future directions. *Diabetes Metab Syndr.* nov 2023;17(11):102899.
50. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* oct 2019;18 Suppl 2:S3-9.
51. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* janv 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-69.
52. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* déc 2021;64(12):2609-52.
53. Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C, Goyeau H, Lauand F, Niemoeller E, et al. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* oct 2020;22(10):1880-5.
54. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 4 juill 2017;318(1):33-44.
55. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev.* 1 oct 2020;41(5):733-55.
56. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting and research needs. A joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia.* mai 2015;58(5):862-70.

57. Arrêté du 17 juillet 2006 relatif à la modification de la nomenclature relative aux pompes à insuline externes, portables et programmables inscrites au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.
58. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 4 oct 2016;316(13):1407-8.
59. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 31 oct 2019;381(18):1707-17.
60. Niwano F, Hiromine Y, Noso S, Babaya N, Ito H, Yasutake S, et al. Insulin deficiency with and without glucagon: A comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes. *J Diabetes Investig*. sept 2018;9(5):1084-90.
61. Spaan N, Teplova A, Stam G, Spaan J, Lucas C. Systematic review: continuous intraperitoneal insulin infusion with implantable insulin pumps for diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014;51(3):339-51.
62. Renard E, Schaepelynck-Bélicar P, EVADIAC Group. Implantable insulin pumps. A position statement about their clinical use. *Diabetes Metab*. avr 2007;33(2):158-66.
63. McGill JB, Peters A, Buse JB, Steiner S, Tran T, Pompilio FM, et al. Comprehensive Pulmonary Safety Review of Inhaled Technosphere® Insulin in Patients with Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig*. oct 2020;40(10):973-83.
64. Gruessner RWG, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. sept 2013;9(9):555-62.
65. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*. juill 2012;35(7):1436-45.
66. Bassi R, Fiorina P. Impact of islet transplantation on diabetes complications and quality of life. *Curr Diab Rep*. oct 2011;11(5):355-63.
67. Speight J, Woodcock AJ, Reaney MD, Amiel SA, Johnson P, Parrott N, et al. Well, I Wouldn't be Any Worse Off, Would I, Than I am Now? A Qualitative Study of Decision-Making, Hopes, and Realities of Adults With Type 1 Diabetes Undergoing Islet Cell Transplantation. *Transplant Direct*. mai 2016;2(5):e72.
68. Wojtuszczyzn A, Branchereau J, Esposito L, Badet L, Buron F, Chetboun M, et al. Indications for islet or pancreatic transplantation: Statement of the TREPID working group on behalf of the Société francophone du diabète (SFD), Société française d'endocrinologie (SFE), Société francophone de transplantation (SFT) and Société française de néphrologie - dialyse - transplantation (SFNDT). *Diabetes Metab*. juin 2019;45(3):224-37.
69. Qi M, Kinzer K, Danielson KK, Martellotto J, Barbaro B, Wang Y, et al. Five-year follow-up of patients with type 1 diabetes transplanted with allogeneic islets: the UIC experience. *Acta Diabetol*. oct 2014;51(5):833-43.

70. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantighem MC, Maffi P, Kay TW, et al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care*. juin 2015;38(6):1016-29.
71. Haute Autorité de Santé. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
72. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. nov 2013;36(11):3821-42.
73. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*. déc 2010;33(12):e147-167.
74. Halimi Serge, Debatty Isabelle, GUEDEL Domitille. Nouveaux traitements du diabète de type 2: quelles stratégies thérapeutiques pour demain ? Vol. 21, n°8, p397-407.
75. Vandemergel X. [Good practice and update in oral antidiabetic agents]. *Rev Med Brux*. sept 2010;31(4):371-6.
76. Landman GWD, Kleefstra N, van Hateren KJJ, Groenier KH, Gans ROB, Bilo HJG. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care*. févr 2010;33(2):322-6.
77. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JMM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. sept 2009;32(9):1620-5.
78. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res Phila Pa*. nov 2010;3(11):1451-61.
79. Halimi Serge. Les sulfamides hypoglycémisants gardent toujours une place dans le traitement du diabète de type 2 en 2021. Les points forts du dossier des sulfamides hypoglycémisants. (*Med Mal Metab* 2021; 15: 53–61).
80. Faure Sébastien. Les insulinosécréteurs, sulfamides et glinides. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2017;Volume 56, Issue 571, Supplement,:Pages 7-11.
81. Faure Sébastien. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2017;Volume 56, Issue 571, Supplement:Pages 18-20.
82. Van de Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GEHM, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2005;2005(2):CD003639.
83. Haute Autorité de Santé. ACTOS (Pioglitazone). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
84. HAS 2011. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS ACTOS.
85. L. Monnier,, L. Monnier, C. Colette. Efficacité des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 sur le contrôle glycémique. *Med Mal Metab*. mars 2008;Volume 2, n° S1:42-6.

86. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. juill 2011;141(1):150-6.
87. Fakhoury WKH, Lereun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*. 2010;86(1):44-57.
88. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. mai 2010;20(4):224-35.
89. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. mai 2011;27(5):1049-58.
90. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. avr 2021;46:101102.
91. Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. juill 2008;11(4):491-9.
92. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 10 janv 2012;344:d7771.
93. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):311-22.
94. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 10 nov 2016;375(19):1834-44.
95. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 13 juill 2019;394(10193):121-30.
96. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. oct 2021;9(10):653-62.
97. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol*. juin 2009;160(6):909-17.
98. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. avr 2010;151(4):1473-86.

99. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* avr 2020;22(4):699-704.
100. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Targher G. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites.* 27 janv 2021;11(2):73.
101. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* janv 2019;42(Suppl 1):S90-102.
102. HAS 2022. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 1ER JUIN 2022.
103. HAS 2021. Haute Autorité de Santé. FORXIGA (dapagliflozine) - maladie rénale chronique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
104. Arrêté du 4 juin 2024 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux NOR : TSSS2413086A ELI : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2024/6/4/TSSS2413086A/jo/texte JORF n°0131 du 7 juin 2024 Texte n° 18>.
105. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, et al. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* juill 2020;22(7):1035-46.
106. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* mars 2017;19(3):348-55.
107. Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Tong A, Paterno E. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 20 août 2019;171(4):248-56.
108. Bersoff-Matcha SJ, Chamberlain C, Cao C, Kortepeter C, Chong WH. Fournier Gangrene Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Review of Spontaneous Postmarketing Cases. *Ann Intern Med.* 4 juin 2019;170(11):764-9.
109. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 26 nov 2015;373(22):2117-28.
110. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 24 janv 2019;380(4):347-57.
111. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 17 août 2017;377(7):644-57.
112. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 13 juin 2019;380(24):2295-306.

113. Coelho FDS, Borges-Canha M, von Hafe M, Neves JS, Vale C, Leite AR, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver parameters and steatosis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev.* sept 2021;37(6):e3413.
114. SFD 2023. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti- hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 - 2023.
115. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* avr 2013;30(4):387-98.
116. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* mars 2012;35(3):556-64.
117. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 20 juin 2018;19(6):1816.
118. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2156273.
119. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care.* août 2002;25(8):1320-5.
120. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 30 sept 1993;329(14):977-86.
121. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 12 sept 1998;352(9131):837-53.
122. Saran R, Li Y, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mars 2016;67(3 Suppl 1):Svii, S1-305.
123. Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am.* janv 2013;97(1):1-18.
124. Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol JASN.* déc 2005;16(12):3736-41.
125. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN.* févr 2013;24(2):302-8.
126. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* mai 1983;32 Suppl 2:64-78.

127. Caramori ML, Parks A, Mauer M. Renal lesions predict progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 2013;24(7):1175-81.
128. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*. mars 2007;27(2):195-207.
129. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol JASN*. avr 2010;21(4):556-63.
130. Grabias BM, Konstantopoulos K. The physical basis of renal fibrosis: effects of altered hydrodynamic forces on kidney homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 mars 2014;306(5):F473-485.
131. Taal W. Risk factors and chronic kidney disease. *Brenner and Rector's*; (Elsevier 2015, p669-692).
132. Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1978;1(3):146-9.
133. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*. juin 1995;47(6):1703-20.
134. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):323-34.
135. World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cité 15 oct 2024]. 83 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/204871>
136. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. mars 2005;114(1-2):29-36.
137. Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):436-42.
138. Metascreen Writing Committee, Bonadonna RC, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care*. déc 2006;29(12):2701-7.
139. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A, KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med Malden Mass*. mars 2009;10(2):393-400.
140. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8.

141. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 7 août 2010;376(9739):419-30.
142. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 8 janv 2009;360(2):129-39.
143. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 15 févr 2014;5(1):17-39.
144. Maser RE, Lenhard JM, DeCherney SG. Cardiovascular Autonomic Neuropathy: The Clinical Significance of Its Determination. *The Endocrinologist*. janv 2000;10(1):27-33.
145. Balcioglu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 15 févr 2015;6(1):80-91.
146. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. juin 2003;26(6):1895-901.
147. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. juill 2010;33(7):1578-84.
148. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*. janv 2010;31(1):85-91.
149. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 23 janv 2007;115(3):387-97.
150. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. avr 1998;41(4):416-23.
151. Valensi P, Pariès J, Attali JR, French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. *Metabolism*. juill 2003;52(7):815-20.
152. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. nov 2004;127(5):1592-622.
153. Horowitz M, Jones KL, Rayner CK, Read NW. « Gastric » hypoglycaemia--an important concept in diabetes management. *Neurogastroenterol Motil*. juin 2006;18(6):405-7.
154. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, Murray JA, Cowie C, Lorenzi G, et al. Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Gastroenterology*. août 2015;149(2):330-9.

155. Huang Y, Zhang H, Zhang M, Li W, Wang J, Hu J. The Association Between Fasting C-peptide and Gastrointestinal Symptoms of Gastroparesis in Type 2 Diabetic Patients. *J Neurogastroenterol Motil.* 30 avr 2017;23(2):254-61.
156. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, et al. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 juill 2003;18(1):141-50.
157. Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications.* 2011;25(2):129-36.
158. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* mai 2003;26(5):1553-79.
159. Pop-Busui R, Hotaling J, Braffett BH, Cleary PA, Dunn RL, Martin CL, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy, erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in men with type 1 diabetes: findings from the DCCT/EDIC. *J Urol.* juin 2015;193(6):2045-51.
160. Hotaling JM, Sarma AV, Patel DP, Braffett BH, Cleary PA, Feldman E, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy, Sexual Dysfunction, and Urinary Incontinence in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* sept 2016;39(9):1587-93.
161. Panigrahy R, Singh B, Das SK. Diabetic uropathy and bladder dysfunctions. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(1):81-2.
162. Daneshgari F, Liu G, Birder L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol.* déc 2009;182(6 Suppl):S18-26.
163. Kanika ND, Chang J, Tong Y, Tiplitsky S, Lin J, Yohannes E, et al. Oxidative stress status accompanying diabetic bladder cystopathy results in the activation of protein degradation pathways. *BJU Int.* mai 2011;107(10):1676-84.
164. Bell DSH. Diabetic Mononeuropathies and Diabetic Amyotrophy. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* oct 2022;13(10):1715-22.
165. Clements RS, Bell DS. Diabetic neuropathy: peripheral and autonomic syndromes. *Postgrad Med.* juin 1982;71(6):50-2, 55-7, 60-7.
166. Kim J a, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 18 avr 2006;113(15):1888-904.
167. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* juill 2000;106(2):171-6.
168. Du X, Edelstein D, Obici S, Higham N, Zou MH, Brownlee M. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest.* avr 2006;116(4):1071-80.
169. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BioMed Res Int.* 2017;2017:7839101.

170. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. août 2001;24(8):1476-85.
171. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 24 févr 2004;109(7):849-54.
172. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. août 2013;34(31):2444-52.
173. Geraldès P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res*. 30 avr 2010;106(8):1319-31.
174. Inoguchi T, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*. nov 2000;49(11):1939-45.
175. Haffner SM, Lehto S, Rönkä T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 23 juill 1998;339(4):229-34.
176. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2545-59.
177. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2560-72.
178. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 30 janv 2003;348(5):383-93.
179. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 7 févr 2008;358(6):580-91.
180. Morrish NJ, Stevens LK, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H. Risk factors for macrovascular disease in diabetes mellitus: the London follow-up to the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia*. août 1991;34(8):590-4.
181. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 11 févr 2002;162(3):273-9.
182. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care*. mai 2016;39(5):686-93.
183. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 13 avr 2017;376(15):1407-18.

184. Dybjer E, Dahl Aslan AK, Engström G, Nilsson ED, Nägga K, Nilsson PM, et al. Type 1 diabetes, cognitive ability and incidence of cardiovascular disease and death over 60 years of follow-up time in men. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* août 2022;39(8):e14806.
185. Miller RG, Orchard TJ, Costacou T. 30-Year Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes: Risk and Risk Factors Differ by Long-term Patterns of Glycemic Control. *Diabetes Care.* 1 janv 2022;45(1):142-50.
186. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 10 juill 2010;376(9735):112-23.
187. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond Engl.* 26 juin 2010;375(9733):2215-22.
188. Jia Q, Zhao X, Wang C, Wang Y, Yan Y, Li H, et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry. *Stroke.* oct 2011;42(10):2758-62.
189. Osei E, Fonville S, Zandbergen A a. M, Koudstaal PJ, Dippel DWJ, den Hertog HM. Glucose in prediabetic and diabetic range and outcome after stroke. *Acta Neurol Scand.* févr 2017;135(2):170-5.
190. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet Lond Engl.* 18 juin 2005;365(9477):2098-104.
191. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;45(5):405-13.
192. Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke.* févr 1996;27(2):210-5.
193. Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, Whittle JC, Muluk VS, Kelley ME, et al. Natural history of claudication: long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. *J Vasc Surg.* déc 2001;34(6):962-70.
194. Lange S, Diehm C, Darius H, Haberl R, Allenberg JR, Pittrow D, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* nov 2004;112(10):566-73.
195. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* janv 2010;27(1):4-14.
196. Charles M, Ejskjaer N, Witte DR, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care.* oct 2011;34(10):2244-9.

197. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* mars 2020;36 Suppl 1:e3266.
198. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care.* mai 1990;13(5):513-21.
199. Rastogi A, Goyal G, Kesavan R, Bal A, Kumar H, Mangalanadanam null, et al. Long term outcomes after incident diabetic foot ulcer: Multicenter large cohort prospective study (EDI-FOCUS investigators) epidemiology of diabetic foot complications study: Epidemiology of diabetic foot complications study. *Diabetes Res Clin Pract.* avr 2020;162:108113.
200. Thorud JC, Plemmons B, Buckley CJ, Shibuya N, Jupiter DC. Mortality After Nontraumatic Major Amputation Among Patients With Diabetes and Peripheral Vascular Disease: A Systematic Review. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg.* 2016;55(3):591-9.
201. Chang M, Nguyen TT. Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers. *Acc Chem Res.* 2 mars 2021;54(5):1080-93.
202. Boyko EJ, Zelnick LR, Braffett BH, Pop-Busui R, Cowie CC, Lorenzi GM, et al. Risk of Foot Ulcer and Lower-Extremity Amputation Among Participants in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care.* 1 févr 2022;45(2):357-64.
203. Costacou T, Orchard TJ. Recent trends over time in vascular disease in type 1 diabetes: insights from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* mars 2019;8(1):3-13.
204. Miller RG, Secrest AM, Ellis D, Becker DJ, Orchard TJ. Changing impact of modifiable risk factors on the incidence of major outcomes of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* déc 2013;36(12):3999-4006.
205. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 12 juin 2010;375(9731):2073-81.
206. Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes.* juill 2009;58(7):1651-8.
207. Prince CT, Becker DJ, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Changes in glycaemic control and risk of coronary artery disease in type 1 diabetes mellitus: findings from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (EDC). *Diabetologia.* nov 2007;50(11):2280-8.
208. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia.* janv 2011;54(1):32-43.

209. Arnold SV, Khunti K, Tang F, Chen H, Cid-Ruzafa J, Cooper A, et al. Incidence rates and predictors of microvascular and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: Results from the longitudinal global discover study. *Am Heart J.* janv 2022;243:232-9.
210. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, Beyer P, Seithe H, Vogel C, et al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol.* sept 2015;173(3):341-50.
211. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care.* oct 2015;38(10):1876-82.
212. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care.* juin 2015;38(6):971-8.
213. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.* mai 2017;101(3):587-606.
214. Miles JM, Rizza RA, Haymond MW, Gerich JE. Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: evidence for the primacy of overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* nov 1980;29(11):926-30.
215. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 21 juill 1983;309(3):159-69.
216. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15(6):412-26.
217. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med.* 1 mars 2011;50(5):567-75.
218. Li J, Huang M, Shen X. The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis. *J Diabetes Complications.* 2014;28(5):662-6.
219. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* juill 2009;32(7):1335-43.
220. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia.* oct 2016;59(10):2082-7.
221. Rewers A, Dong F, Slover RH, Klingensmith GJ, Rewers M. Incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado youth, 1998-2012. *JAMA.* 21 avr 2015;313(15):1570-2.
222. Jefferies CA, Nakhla M, Derraik JGB, Gunn AJ, Daneman D, Cutfield WS. Preventing Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Clin North Am.* août 2015;62(4):857-71.
223. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med.* 24 mars 1997;157(6):669-75.

224. Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, Haller MJ, Silverstein J, Cengiz E, et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J Pediatr.* févr 2013;162(2):330-334.e1.
225. Bui TP, Werther GA, Cameron FJ. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15-yr experience. *Pediatr Diabetes.* juin 2002;3(2):82-8.
226. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* avr 2016;12(4):222-32.
227. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care.* nov 2014;37(11):3124-31.
228. Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes.* avr 1971;20(4):228-38.
229. Lorber D. Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* janv 1995;79(1):39-52.
230. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Prognostic factors in the diabetic hyperosmolar state. *J Am Geriatr Soc.* août 1987;35(8):737-41.
231. Kitabchi AE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. *Med Clin North Am.* nov 1988;72(6):1545-63.
232. Huang CC, Weng SF, Tsai KT, Chen PJ, Lin HJ, Wang JJ, et al. Long-term Mortality Risk After Hyperglycemic Crisis Episodes in Geriatric Patients With Diabetes: A National Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care.* mai 2015;38(5):746-51.
233. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* mars 1995;18(3):361-76.
234. Bakatselos SO. Hypoglycemia unawareness. *Diabetes Res Clin Pract.* août 2011;93 Suppl 1:S92-96.
235. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* janv 2017;60(1):3-6.
236. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* juin 2003;26(6):1902-12.
237. Tourkmani AM, Alharbi TJ, Rashed AMB, AlRashed AN, AlBattal SM, Abdelhay O, et al. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article. *Diabetes Metab Syndr.* sept 2018;12(5):791-4.
238. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. *Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes.* *Diabetes Care.* août 1995;18(8):1113-23.
239. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 9 juill 2001;161(13):1653-9.

240. Chatwin H, Broadley M, Hendrieckx C, Carlton J, Heller S, Amiel SA, et al. The impact of hypoglycaemia on quality of life among adults with type 1 diabetes: Results from « YourSAY: Hypoglycaemia ». *J Diabetes Complications*. nov 2023;37(11):108232.
241. Matlock KA, Broadley M, Hendrieckx C, Clowes M, Sutton A, Heller SR, et al. Changes in quality of life following hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes: A systematic review of longitudinal studies. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. janv 2022;39(1):e14706.
242. Riddle MC. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 24 août 2010;122(8):844-6.
243. Smith L, Chakraborty D, Bhattacharya P, Sarmah D, Koch S, Dave KR. Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Ann N Y Acad Sci*. nov 2018;1431(1):25-34.
244. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the « dead in bed » syndrome revisited. *Diabetologia*. janv 2009;52(1):42-5.
245. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 15 avr 2009;301(15):1565-72.
246. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SGA, Jacobs IG, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. sept 2009;52(9):1808-15.
247. Davis TME, Brown SGA, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2010;95(5):2240-7.
248. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. avr 2003;26(4):1176-80.
249. Ahrén B. Avoiding hypoglycemia: a key to success for glucose-lowering therapy in type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:155-63.
250. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. déc 2003;20(12):1016-21.
251. Haute Autorité de Santé. ALD n° 8 - Diabète de type 1 chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
252. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
253. de Boer JF, Kuipers F, Groen AK. Cholesterol Transport Revisited: A New Turbo Mechanism to Drive Cholesterol Excretion. *Trends Endocrinol Metab TEM*. févr 2018;29(2):123-33.
254. Ko CW, Qu J, Black DD, Tso P. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mars 2020;17(3):169-83.

255. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. mai 2015;58(5):886-99.
256. Vergès B. Le métabolisme des lipoprotéines. *MCED*. janv 2018;(92).
257. Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. sept 2022;51(3):437-58.
258. Sultan F, Lagrange D, Griglio S. Métabolisme intravasculaire des chylomicrons et des remnants de chylomicrons. *Nutr Clin Métabolisme*. janv 1995;9(1):43-51.
259. Vergès B. Intestinal lipid absorption and transport in type 2 diabetes. *Diabetologia*. oct 2022;65(10):1587-600.
260. Olofsson SO, Stillemark-Billton P, Asp L. Intracellular assembly of VLDL: two major steps in separate cell compartments. *Trends Cardiovasc Med*. nov 2000;10(8):338-45.
261. Vergès B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. août 2010;211(2):353-60.
262. Cui CJ, Li S, Li JJ. PCSK9 and its modulation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2 févr 2015;440:79-86.
263. Ji A, Wroblewski JM, Cai L, de Beer MC, Webb NR, van der Westhuyzen DR. Nascent HDL formation in hepatocytes and role of ABCA1, ABCG1, and SR-BI. *J Lipid Res*. mars 2012;53(3):446-55.
264. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest*. déc 2006;116(12):3090-100.
265. Oram JF, Lawn RM. ABCA1. The gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J Lipid Res*. août 2001;42(8):1173-9.
266. Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, Doan AH, Romagosa MA, Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 22 avr 2019;21(6):45.
267. Kasim SE, Tseng K, Jen KL, Khilnani S. Significance of hepatic triglyceride lipase activity in the regulation of serum high density lipoproteins in type II diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 1987;65(1):183-7.
268. Baynes C, Henderson AD, Anyaoku V, Richmond W, Hughes CL, Johnston DG, et al. The role of insulin insensitivity and hepatic lipase in the dyslipidaemia of type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juill 1991;8(6):560-6.
269. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 21 juin 2020;41(24):2313-30.
270. Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Pradhan AD. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 5 mai 2020;75(17):2122-35.

271. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med.* 8 avr 2008;5(4):e78.
272. Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* mars 2014;35(9):578-89.
273. Taskinen MR. Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev.* avr 1987;3(2):551-70.
274. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia.* juin 2003;46(6):733-49.
275. Guérin M, Le Goff W, Lassel TS, Van Tol A, Steiner G, Chapman MJ. Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL(1) and dense LDL in type 2 diabetes : impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* févr 2001;21(2):282-8.
276. Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non-insulin-dependent diabetes. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol.* déc 1992;12(12):1496-502.
277. Caixàs A, Ordóñez-Llanos J, de Leiva A, Payés A, Homs R, Pérez A. Optimization of glycemic control by insulin therapy decreases the proportion of small dense LDL particles in diabetic patients. *Diabetes.* juill 1997;46(7):1207-13.
278. Lahdenperä S, Syväne M, Kahri J, Taskinen MR. Regulation of low-density lipoprotein particle size distribution in NIDDM and coronary disease: importance of serum triglycerides. *Diabetologia.* avr 1996;39(4):453-61.
279. Lahdenperä S, Sane T, Vuorinen-Markkola H, Knudsen P, Taskinen MR. LDL particle size in mildly hypertriglyceridemic subjects: no relation to insulin resistance or diabetes. *Atherosclerosis.* mars 1995;113(2):227-36.
280. Rainwater DL. Lipoprotein correlates of LDL particle size. *Atherosclerosis.* janv 2000;148(1):151-8.
281. Coresh J, Kwiterovich PO, Smith HH, Bachorik PS. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. *J Lipid Res.* oct 1993;34(10):1687-97.
282. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation.* 7 janv 1997;95(1):69-75.
283. Vakkilainen J, Mäkimattila S, Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Lahdenperä S, Groop PH, et al. Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. *Circulation.* 15 août 2000;102(7):716-21.
284. Chapman MJ, Guérin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J.* févr 1998;19 Suppl A:A24-30.

285. Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. *Atherosclerosis*. 2 août 1996;124(2):261-71.
286. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis*. avr 1992;93(3):189-99.
287. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PN, Hendriks JC, Stalenhoef AF. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol*. 1991;11(2):298-306.
288. Vergès B. Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL. *Fundam Clin Pharmacol*. déc 2009;23(6):681-5.
289. Lyons TJ, Jenkins AJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol*. juin 1997;8(3):174-80.
290. Steinbrecher UP, Witztum JL. Glucosylation of low-density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes*. févr 1984;33(2):130-4.
291. Duvillard L, Pont F, Florentin E, Gambert P, Vergès B. Significant improvement of apolipoprotein B-containing lipoprotein metabolism by insulin treatment in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia*. janv 2000;43(1):27-35.
292. Duvillard L, Florentin E, Lizard G, Petit JM, Galland F, Monier S, et al. Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy. *Diabetes Care*. mai 2003;26(5):1540-4.
293. Vergès B, Florentin E, Baillot-Rudoni S, Monier S, Petit JM, Rageot D, et al. Effects of 20 mg rosuvastatin on VLDL1-, VLDL2-, IDL- and LDL-ApoB kinetics in type 2 diabetes. *Diabetologia*. août 2008;51(8):1382-90.
294. Rashid S, Barrett PHR, Uffelman KD, Watanabe T, Adeli K, Lewis GF. Lipolytically modified triglyceride-enriched HDLs are rapidly cleared from the circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1 mars 2002;22(3):483-7.
295. Golay A, Zech L, Shi MZ, Chiou YA, Reaven GM, Chen YD. High density lipoprotein (HDL) metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 1987;65(3):512-8.
296. Pont F, Duvillard L, Florentin E, Gambert P, Vergès B. High-density lipoprotein apolipoprotein A-I kinetics in obese insulin resistant patients. An in vivo stable isotope study. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. sept 2002;26(9):1151-8.
297. Vergès B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, et al. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. juin 2006;26(6):1364-9.
298. Quintão EC, Medina WL, Passarelli M. Reverse cholesterol transport in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(4):237-50.
299. Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes*. mars 1991;40(3):377-84.

300. Nobécourt E, Jacqueminet S, Hansel B, Chantepie S, Grimaldi A, Chapman MJ, et al. Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia*. mars 2005;48(3):529-38.
301. Perségol L, Vergès B, Foissac M, Gambert P, Duvillard L. Inability of HDL from type 2 diabetic patients to counteract the inhibitory effect of oxidised LDL on endothelium-dependent vasorelaxation. *Diabetologia*. juin 2006;49(6):1380-6.
302. Malmström R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Järvinen H, et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia*. avr 1997;40(4):454-62.
303. Vakkilainen J, Mero N, Schweizer A, Foley JE, Taskinen MR. Effects of nateglinide and glibenclamide on postprandial lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(6):484-90.
304. Bardini G, Innocenti M, Rotella CM, Giannini S, Mannucci E. Variability of triglyceride levels and incidence of microalbuminuria in type 2 diabetes. *J Clin Lipidol*. 2016;10(1):109-15.
305. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Hsieh CH, Lee YJ. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. août 2013;23(8):751-7.
306. Vergès B. New insight into the pathophysiology of lipid abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. nov 2005;31(5):429-39.
307. Guy J, Ogden L, Wadwa RP, Hamman RF, Mayer-Davis EJ, Liese AD, et al. Lipid and lipoprotein profiles in youth with and without type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth case-control study. *Diabetes Care*. mars 2009;32(3):416-20.
308. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care*. févr 2006;29(2):218-25.
309. Maahs DM, Ogden LG, Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Daniels SR, Hamman RF, et al. Association of glycaemia with lipids in adults with type 1 diabetes: modification by dyslipidaemia medication. *Diabetologia*. déc 2010;53(12):2518-25.
310. Vergès B. Lipid disorders in type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. nov 2009;35(5):353-60.
311. Vergès B. Dyslipidemia in Type 1 Diabetes: AMaskedDanger. *Trends Endocrinol Metab TEM*. juin 2020;31(6):422-34.
312. Hughes TA, Calderon RM, Diaz S, Mendez AJ, Goldberg RB. Lipoprotein composition in patients with type 1 diabetes mellitus: Impact of lipases and adipokines. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):657-68.
313. Leth H, Andersen KK, Frystyk J, Tarnow L, Rossing P, Parving HH, et al. Elevated levels of high-molecular-weight adiponectin in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2008;93(8):3186-91.

314. Ng TWK, Watts GF, Farvid MS, Chan DC, Barrett PHR. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance, and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics? *Diabetes*. mars 2005;54(3):795-802.
315. Feitosa ACR, Feitosa-Filho GS, Freitas FR, Wajchenberg BL, Maranhão RC. Lipoprotein metabolism in patients with type 1 diabetes under intensive insulin treatment. *Lipids Health Dis*. 11 févr 2013;12:15.
316. Duvillard L, Florentin E, Baillot-Rudoni S, Lalanne-Mistrich ML, Brun-Pacaud A, Petit JM, et al. Comparison of apolipoprotein B100 metabolism between continuous subcutaneous and intraperitoneal insulin therapy in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2005;90(10):5761-4.
317. Bojanin D, Vekic J, Milenkovic T, Vukovic R, Zeljkovic A, Stefanovic A, et al. Association between proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) and lipoprotein subclasses in children with type 1 diabetes mellitus: Effects of glycemic control. *Atherosclerosis*. janv 2019;280:14-20.
318. Valabhji J, McColl AJ, Schachter M, Dhanjil S, Richmond W, Elkeles RS. High-density lipoprotein composition and paraoxonase activity in Type I diabetes. *Clin Sci Lond Engl* 1979. déc 2001;101(6):659-70.
319. Denimal D, Pais de Barros JP, Petit JM, Bouillet B, Vergès B, Duvillard L. Significant abnormalities of the HDL phosphosphingolipidome in type 1 diabetes despite normal HDL cholesterol concentration. *Atherosclerosis*. août 2015;241(2):752-60.
320. Bagdade JD, Ritter MC, Kitabchi AE, Huss E, Thistlethwaite R, Gabfr O, et al. Differing effects of pancreas-kidney transplantation with systemic versus portal venous drainage on cholesteryl ester transfer in IDDM subjects. *Diabetes Care*. oct 1996;19(10):1108-12.
321. Wegner M, Pioruńska-Stolzmann M, Araszkiwicz A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Wierusz-Wysocka B. Evaluation of paraoxonase 1 arylesterase activity and lipid peroxide levels in patients with type 1 diabetes. *Pol Arch Med Wewn*. déc 2011;121(12):448-54.
322. McEneny J, Daniels JA, McGowan A, Gunness A, Moore K, Stevenson M, et al. A Cross-Sectional Study Demonstrating Increased Serum Amyloid A Related Inflammation in High-Density Lipoproteins from Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus and How this Association Was Augmented by Poor Glycaemic Control. *J Diabetes Res*. 2015;2015:351601.
323. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med*. 17 juill 2014;371(3):203-12.
324. Tall AR, Rader DJ. Trials and Tribulations of CETP Inhibitors. *Circ Res*. 5 janv 2018;122(1):106-12.
325. Oresic M, Simell S, Sysi-Aho M, Näntö-Salonen K, Seppänen-Laakso T, Parikka V, et al. Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes. *J Exp Med*. 22 déc 2008;205(13):2975-84.
326. Tolonen N, Hietala K, Forsblom C, Harjutsalo V, Mäkinen VP, Kytö J, et al. Associations and interactions between lipid profiles, retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *J Intern Med*. nov 2013;274(5):469-79.

327. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, et al. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. déc 2009;52(12):2522-30.
328. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med*. 14 mars 2011;171(5):412-20.
329. Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, Molitch M, Tamborlane W, Lorenzi G, et al. Risk Factors for Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. mai 2019;42(5):883-90.
330. Varbo A, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Benn M. Nonfasting triglycerides, cholesterol, and ischemic stroke in the general population. *Ann Neurol*. avr 2011;69(4):628-34.
331. Nestel PJ, Fidge NH, Tan MH. Increased lipoprotein-remnant formation in chronic renal failure. *N Engl J Med*. 5 août 1982;307(6):329-33.
332. Jepsen AMK, Langsted A, Varbo A, Bang LE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease. *Clin Chem*. avr 2016;62(4):593-604.
333. Jansson Sigfrids F, Dahlström EH, Forsblom C, Sandholm N, Harjutsalo V, Taskinen MR, et al. Remnant cholesterol predicts progression of diabetic nephropathy and retinopathy in type 1 diabetes. *J Intern Med*. sept 2021;290(3):632-45.
334. Su JW, Lambert JE, Clandinin MT, Proctor SD. Impaired postprandial metabolism of apolipoprotein B48-containing remnant particles in normolipidemic subjects with brittle type 1 diabetes. *Diabetes Care*. févr 2009;32(2):e21.
335. Mangat R, Su JW, Lambert JE, Clandinin MT, Wang Y, Uwiera RR, et al. Increased risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes: arterial exposure to remnant lipoproteins leads to enhanced deposition of cholesterol and binding to glycosylated extracellular matrix proteoglycans. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. janv 2011;28(1):61-72.
336. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 18 juill 2007;298(3):309-16.
337. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2 sept 2008;118(10):993-1001.
338. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis*. janv 2012;220(1):22-33.
339. Klop B, Proctor SD, Mamo JC, Botham KM, Castro Cabezas M. Understanding postprandial inflammation and its relationship to lifestyle behaviour and metabolic diseases. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:947417.
340. Margioris AN. Fatty acids and postprandial inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. mars 2009;12(2):129-37.

341. Barnoud D, Cano N, Hasselmann M, Leverve X, Schneider SM, Vasson MP, éditeurs. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Paris: Springer-Verlag France, Paris; 2007. 1189 p. (SpringerLink Bücher).
342. Gorshkova IN, Mei X, Atkinson D. Arginine 123 of apolipoprotein A-I is essential for lecithin:cholesterol acyltransferase activity. *J Lipid Res*. févr 2018;59(2):348-56.
343. Brubaker G, Lorkowski SW, Gulshan K, Hazen SL, Gogonea V, Smith JD. First eight residues of apolipoprotein A-I mediate the C-terminus control of helical bundle unfolding and its lipidation. *PLoS One*. 2020;15(1):e0221915.
344. Du XM, Kim MJ, Hou L, Le Goff W, Chapman MJ, Van Eck M, et al. HDL particle size is a critical determinant of ABCA1-mediated macrophage cellular cholesterol export. *Circ Res*. 27 mars 2015;116(7):1133-42.
345. Fotakis P, Kothari V, Thomas DG, Westerterp M, Molusky MM, Altin E, et al. Anti-Inflammatory Effects of HDL (High-Density Lipoprotein) in Macrophages Predominate Over Proinflammatory Effects in Atherosclerotic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. déc 2019;39(12):e253-72.
346. Nobécourt E, Tabet F, Lambert G, Puranik R, Bao S, Yan L, et al. Nonenzymatic glycation impairs the antiinflammatory properties of apolipoprotein A-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. avr 2010;30(4):766-72.
347. Kashyap SR, Osme A, Ilchenko S, Golizeh M, Lee K, Wang S, et al. Glycation Reduces the Stability of ApoA1 and Increases HDL Dysfunction in Diet-Controlled Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 févr 2018;103(2):388-96.
348. Ebtehaj S, Gruppen EG, Parvizi M, Tietge UJF, Dullaart RPF. The anti-inflammatory function of HDL is impaired in type 2 diabetes: role of hyperglycemia, paraoxonase-1 and low grade inflammation. *Cardiovasc Diabetol*. 12 oct 2017;16(1):132.
349. Yassine HN, Belopolskaya A, Schall C, Stump CS, Lau SS, Reaven PD. Enhanced cholesterol efflux to HDL through the ABCA1 transporter in hypertriglyceridemia of type 2 diabetes. *Metabolism*. mai 2014;63(5):727-34.
350. He Y, Ronsein GE, Tang C, Jarvik GP, Davidson WS, Kothari V, et al. Diabetes Impairs Cellular Cholesterol Efflux From ABCA1 to Small HDL Particles. *Circ Res*. 9 oct 2020;127(9):1198-210.
351. Vaisar T, Couzens E, Hwang A, Russell M, Barlow CE, DeFina LF, et al. Type 2 diabetes is associated with loss of HDL endothelium protective functions. *PLoS One*. 2018;13(3):e0192616.
352. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, Meyer M, Heinrich K, Bahlmann FH, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation*. 5 janv 2010;121(1):110-22.
353. Feng X, Gao X, Yao Z, Xu Y. Low apoA-I is associated with insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 4 avr 2017;16(1):69.
354. Stenkula KG, Lindahl M, Petrlova J, Dalla-Riva J, Göransson O, Cushman SW, et al. Single injections of apoA-I acutely improve in vivo glucose tolerance in insulin-resistant mice. *Diabetologia*. avr 2014;57(4):797-800.

355. Barter PJ, Rye KA, Tardif JC, Waters DD, Boekholdt SM, Breazna A, et al. Effect of torcetrapib on glucose, insulin, and hemoglobin A1c in subjects in the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *Circulation*. 2 août 2011;124(5):555-62.
356. Menon V, Kumar A, Patel DR, St John J, Riesmeyer J, Weerakkody G, et al. Effect of CETP inhibition with evacetrapib in patients with diabetes mellitus enrolled in the ACCELERATE trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. mars 2020;8(1):e000943.
357. Cochran BJ, Ryder WJ, Parmar A, Tang S, Reilhac A, Arthur A, et al. In vivo PET imaging with [(18)F]FDG to explain improved glucose uptake in an apolipoprotein A-I treated mouse model of diabetes. *Diabetologia*. sept 2016;59(9):1977-84.
358. Tang S, Tabet F, Cochran BJ, Cuesta Torres LF, Wu BJ, Barter PJ, et al. Apolipoprotein A-I enhances insulin-dependent and insulin-independent glucose uptake by skeletal muscle. *Sci Rep*. 4 févr 2019;9(1):1350.
359. Wu BJ, Sun Y, Ong KL, Li Y, Tang S, Barter PJ, et al. Apolipoprotein A-I Protects Against Pregnancy-Induced Insulin Resistance in Rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. juin 2019;39(6):1160-71.
360. Cochran BJ, Basisoendial RJ, Hou L, Glaros EN, Rossy J, Thomas SR, et al. Apolipoprotein A-I increases insulin secretion and production from pancreatic β -cells via a G-protein-cAMP-PKA-FoxO1-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. oct 2014;34(10):2261-7.
361. Gao T, McKenna B, Li C, Reichert M, Nguyen J, Singh T, et al. Pdx1 maintains β cell identity and function by repressing an α cell program. *Cell Metab*. 4 févr 2014;19(2):259-71.
362. Nilsson O, Del Giudice R, Nagao M, Grönberg C, Eliasson L, Lagerstedt JO. Apolipoprotein A-I primes beta cells to increase glucose stimulated insulin secretion. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 1 mars 2020;1866(3):165613.
363. Mancuso E, Mannino GC, Fuoco A, Leo A, Citraro R, Averta C, et al. HDL (High-Density Lipoprotein) and ApoA-1 (Apolipoprotein A-1) Potentially Modulate Pancreatic α -Cell Glucagon Secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. déc 2020;40(12):2941-52.
364. King TW, Cochran BJ, Rye KA. ApoA-I and Diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. août 2023;43(8):1362-8.
365. Cheung MC, Albers JJ. Distribution of high density lipoprotein particles with different apoprotein composition: particles with A-I and A-II and particles with A-I but no A-II. *J Lipid Res*. juill 1982;23(5):747-53.
366. Julve J, Escolà-Gil JC, Rotllan N, Fiévet C, Vallez E, de la Torre C, et al. Human apolipoprotein A-II determines plasma triglycerides by regulating lipoprotein lipase activity and high-density lipoprotein proteome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. févr 2010;30(2):232-8.
367. Birjmohun RS, Dallinga-Thie GM, Kuivenhoven JA, Stroes ESG, Otvos JD, Wareham NJ, et al. Apolipoprotein A-II is inversely associated with risk of future coronary artery disease. *Circulation*. 30 oct 2007;116(18):2029-35.
368. Hayashi H, Fujimoto K, Cardelli JA, Nutting DF, Bergstedt S, Tso P. Fat feeding increases size, but not number, of chylomicrons produced by small intestine. *Am J Physiol*. nov 1990;259(5 Pt 1):G709-719.

369. Kalogeris TJ, Monroe F, Demichele SJ, Tso P. Intestinal synthesis and lymphatic secretion of apolipoprotein A-IV vary with chain length of intestinally infused fatty acids in rats. *J Nutr.* nov 1996;126(11):2720-9.
370. Kumar NS, Mansbach CM. Prechylomicron transport vesicle: isolation and partial characterization. *Am J Physiol.* févr 1999;276(2):G378-386.
371. Lu S, Yao Y, Meng S, Cheng X, Black DD. Overexpression of apolipoprotein A-IV enhances lipid transport in newborn swine intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 30 août 2002;277(35):31929-37.
372. Weinberg RB, Gallagher JW, Fabritius MA, Shelness GS. ApoA-IV modulates the secretory trafficking of apoB and the size of triglyceride-rich lipoproteins. *J Lipid Res.* avr 2012;53(4):736-43.
373. Stein O, Stein Y, Lefevre M, Roheim PS. The role of apolipoprotein A-IV in reverse cholesterol transport studied with cultured cells and liposomes derived from an ether analog of phosphatidylcholine. *Biochim Biophys Acta.* 14 août 1986;878(1):7-13.
374. Steinmetz A, Barbaras R, Ghalim N, Clavey V, Fruchart JC, Ailhaud G. Human apolipoprotein A-IV binds to apolipoprotein A-I/A-II receptor sites and promotes cholesterol efflux from adipose cells. *J Biol Chem.* 15 mai 1990;265(14):7859-63.
375. Duverger N, Tresp G, Caillaud JM, Emmanuel F, Castro G, Fruchart JC, et al. Protection against atherosclerosis in mice mediated by human apolipoprotein A-IV. *Science.* 16 août 1996;273(5277):966-8.
376. Cohen RD, Castellani LW, Qiao JH, Van Lenten BJ, Lusis AJ, Reue K. Reduced aortic lesions and elevated high density lipoprotein levels in transgenic mice overexpressing mouse apolipoprotein A-IV. *J Clin Invest.* 15 avr 1997;99(8):1906-16.
377. Xu XR, Wang Y, Adili R, Ju L, Spring CM, Jin JW, et al. Apolipoprotein A-IV binds α IIb β 3 integrin and inhibits thrombosis. *Nat Commun.* 6 sept 2018;9(1):3608.
378. Wang F, Kohan AB, Kindel TL, Corbin KL, Nunemaker CS, Obici S, et al. Apolipoprotein A-IV improves glucose homeostasis by enhancing insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12 juin 2012;109(24):9641-6.
379. Li X, Xu M, Wang F, Kohan AB, Haas MK, Yang Q, et al. Apolipoprotein A-IV reduces hepatic gluconeogenesis through nuclear receptor NR1D1. *J Biol Chem.* 24 janv 2014;289(4):2396-404.
380. Fujimoto K, Fukagawa K, Sakata T, Tso P. Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats. *J Clin Invest.* avr 1993;91(4):1830-3.
381. Shen L, Lo CC, Woollett LA, Liu M. Apolipoprotein A-IV exerts its anorectic action through a PI3K/Akt signaling pathway in the hypothalamus. *Biochem Biophys Res Commun.* 9 déc 2017;494(1-2):152-7.
382. Lu S, Yao Y, Cheng X, Mitchell S, Leng S, Meng S, et al. Overexpression of apolipoprotein A-IV enhances lipid secretion in IPEC-1 cells by increasing chylomicron size. *J Biol Chem.* 10 févr 2006;281(6):3473-83.

383. Mansbach CM, Siddiqi SA. The biogenesis of chylomicrons. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:315-33.
384. Gallagher JW, Weinberg RB, Shelness GS. apoA-IV tagged with the ER retention signal KDEL perturbs the intracellular trafficking and secretion of apoB. *J Lipid Res.* oct 2004;45(10):1826-34.
385. Goldberg IJ, Scheraldi CA, Yacoub LK, Saxena U, Bisgaier CL. Lipoprotein ApoC-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem.* 15 mars 1990;265(8):4266-72.
386. Remaley AT, Stonik JA, Demosky SJ, Neufeld EB, Bocharov AV, Vishnyakova TG, et al. Apolipoprotein specificity for lipid efflux by the human ABCA1 transporter. *Biochem Biophys Res Commun.* 26 janv 2001;280(3):818-23.
387. Pearson K, Saito H, Woods SC, Lund-Katz S, Tso P, Phillips MC, et al. Structure of human apolipoprotein A-IV: a distinct domain architecture among exchangeable apolipoproteins with potential functional implications. *Biochemistry.* 24 août 2004;43(33):10719-29.
388. Steinmetz A, Utermann G. Activation of lecithin: cholesterol acyltransferase by human apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem.* 25 févr 1985;260(4):2258-64.
389. Jonas A. Lecithin-cholesterol acyltransferase in the metabolism of high-density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta.* 30 juill 1991;1084(3):205-20.
390. Main LA, Ohnishi T, Yokoyama S. Activation of human plasma cholesteryl ester transfer protein by human apolipoprotein A-IV. *Biochim Biophys Acta.* 29 mars 1996;1300(1):17-24.
391. Kronenberg F, Stühlinger M, Trenkwalder E, Geethanjali FS, Pachinger O, von Eckardstein A, et al. Low apolipoprotein A-IV plasma concentrations in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* sept 2000;36(3):751-7.
392. Ostos MA, Conconi M, Vergnes L, Baroukh N, Ribalta J, Girona J, et al. Antioxidative and antiatherosclerotic effects of human apolipoprotein A-IV in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juin 2001;21(6):1023-8.
393. van der Vliet HN, Sammels MG, Leegwater AC, Levels JH, Reitsma PH, Boers W, et al. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *J Biol Chem.* 30 nov 2001;276(48):44512-20.
394. van der Vliet HN, Schaap FG, Levels JHM, Ottenhoff R, Looije N, Wesseling JG, et al. Adenoviral overexpression of apolipoprotein A-V reduces serum levels of triglycerides and cholesterol in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2 août 2002;295(5):1156-9.
395. Baroukh N, Bauge E, Akiyama J, Chang J, Afzal V, Fruchart JC, et al. Analysis of apolipoprotein A5, c3, and plasma triglyceride concentrations in genetically engineered mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 2004;24(7):1297-302.
396. Fruchart-Najib J, Bauge E, Niculescu LS, Pham T, Thomas B, Rommens C, et al. Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5. *Biochem Biophys Res Commun.* 25 juin 2004;319(2):397-404.
397. O'Brien PJ, Alborn WE, Sloan JH, Ulmer M, Boodhoo A, Knierman MD, et al. The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons,

and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. *Clin Chem.* févr 2005;51(2):351-9.

398. Olofsson SO, Bjursell G, Boström K, Carlsson P, Elovson J, Protter AA, et al. Apolipoprotein B: structure, biosynthesis and role in the lipoprotein assembly process. *Atherosclerosis.* nov 1987;68(1-2):1-17.
399. Rohlmann A, Gotthardt M, Hammer RE, Herz J. Inducible inactivation of hepatic LRP gene by cre-mediated recombination confirms role of LRP in clearance of chylomicron remnants. *J Clin Invest.* 1 févr 1998;101(3):689-95.
400. Milne RW, Weech PK, Blanchette L, Davignon J, Alaupovic P, Marcel YL. Isolation and characterization of apolipoprotein B-48 and B-100 very low density lipoproteins from type III hyperlipoproteinemic subjects. *J Clin Invest.* mars 1984;73(3):816-23.
401. Ishibashi S, Herz J, Maeda N, Goldstein JL, Brown MS. The two-receptor model of lipoprotein clearance: tests of the hypothesis in « knockout » mice lacking the low density lipoprotein receptor, apolipoprotein E, or both proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 mai 1994;91(10):4431-5.
402. Kim E, Xie S, Yeh SD, Lee YF, Collins LL, Hu YC, et al. Disruption of TR4 orphan nuclear receptor reduces the expression of liver apolipoprotein E/C-I/C-II gene cluster. *J Biol Chem.* 21 nov 2003;278(47):46919-26.
403. Mak PA, Laffitte BA, Desrumaux C, Joseph SB, Curtiss LK, Mangelsdorf DJ, et al. Regulated expression of the apolipoprotein E/C-I/C-IV/C-II gene cluster in murine and human macrophages. A critical role for nuclear liver X receptors alpha and beta. *J Biol Chem.* 30 août 2002;277(35):31900-8.
404. Lauer SJ, Walker D, Elshourbagy NA, Reardon CA, Levy-Wilson B, Taylor JM. Two copies of the human apolipoprotein C-I gene are linked closely to the apolipoprotein E gene. *J Biol Chem.* 25 mai 1988;263(15):7277-86.
405. Cyr Y, Wassef H, Bissonnette S, Lamantia V, Davignon J, Faraj M. WAT apoC-I secretion: role in delayed chylomicron clearance in vivo and ex vivo in WAT in obese subjects. *J Lipid Res.* juin 2016;57(6):1074-85.
406. Bouchard C, Dubuc G, Davignon J, Bernier L, Cohn JS. Post-transcriptional regulation of apoC-I synthesis and secretion in human HepG2 cells. *Atherosclerosis.* févr 2005;178(2):257-64.
407. Jackson RL, Sparrow JT, Baker HN, Morrisett JD, Taunton OD, Gotto AM. The primary structure of apolipoprotein-serine. *J Biol Chem.* 25 août 1974;249(16):5308-13.
408. Shulman RS, Herbert PN, Wehrly K, Fredrickson DS. The complete amino acid sequence of C-I (apoLp-Ser), an apolipoprotein from human very low density lipoproteins. *J Biol Chem.* 10 janv 1975;250(1):182-90.
409. Rozek A, Sparrow JT, Weisgraber KH, Cushley RJ. Conformation of human apolipoprotein C-I in a lipid-mimetic environment determined by CD and NMR spectroscopy. *Biochemistry.* 2 nov 1999;38(44):14475-84.
410. McPherson A, Larson SB. The structure of human apolipoprotein C-1 in four different crystal forms. *J Lipid Res.* févr 2019;60(2):400-11.

411. Segrest JP, Jackson RL, Morrisett JD, Gotto AM. A molecular theory of lipid-protein interactions in the plasma lipoproteins. *FEBS Lett.* 15 janv 1974;38(3):247-58.
412. Segrest JP, Feldmann RJ. Amphipathic helices and plasma lipoproteins: a computer study. *Biopolymers.* sept 1977;16(9):2053-65.
413. Meyers NL, Wang L, Gursky O, Small DM. Changes in helical content or net charge of apolipoprotein C-I alter its affinity for lipid/water interfaces. *J Lipid Res.* juill 2013;54(7):1927-38.
414. Cohn JS, Tremblay M, Batal R, Jacques H, Veilleux L, Rodriguez C, et al. Plasma kinetics of VLDL and HDL apoC-I in normolipidemic and hypertriglyceridemic subjects. *J Lipid Res.* oct 2002;43(10):1680-7.
415. Malmendier CL, Lontie JF, Grutman GA, Delcroix C. Metabolism of apolipoprotein C-I in normolipoproteinemic human subjects. *Atherosclerosis.* nov 1986;62(2):167-72.
416. Fredrickson DS, Lux SE, Herbert PN. The apolipoproteins. *Adv Exp Med Biol.* 1972;26(0):25-56.
417. Gautier T, Masson D, de Barros JP, Athias A, Gambert P, Aunis D, et al. Human apolipoprotein C-I accounts for the ability of plasma high density lipoproteins to inhibit the cholesteryl ester transfer protein activity. *J Biol Chem.* 1 déc 2000;275(48):37504-9.
418. Björkegren J, Boquist S, Samnegård A, Lundman P, Tornvall P, Ericsson CG, et al. Accumulation of apolipoprotein C-I-rich and cholesterol-rich VLDL remnants during exaggerated postprandial triglyceridemia in normolipidemic patients with coronary artery disease. *Circulation.* 25 janv 2000;101(3):227-30.
419. Wassef H, Salem H, Bissonnette S, Baass A, Dufour R, Davignon J, et al. White adipose tissue apolipoprotein C-I secretion in relation to delayed plasma clearance of dietary fat in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* nov 2012;32(11):2785-93.
420. Windler E, Havel RJ. Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver. *J Lipid Res.* mai 1985;26(5):556-65.
421. Quarfordt SH, Michalopoulos G, Schirmer B. The effect of human C apolipoproteins on the in vitro hepatic metabolism of triglyceride emulsions in the rat. *J Biol Chem.* 25 déc 1982;257(24):14642-7.
422. Kowal RC, Herz J, Weisgraber KH, Mahley RW, Brown MS, Goldstein JL. Opposing effects of apolipoproteins E and C on lipoprotein binding to low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem.* 25 juin 1990;265(18):10771-9.
423. Weisgraber KH, Mahley RW, Kowal RC, Herz J, Goldstein JL, Brown MS. Apolipoprotein C-I modulates the interaction of apolipoprotein E with beta-migrating very low density lipoproteins (beta-VLDL) and inhibits binding of beta-VLDL to low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem.* 25 déc 1990;265(36):22453-9.
424. Swaney JB, Weisgraber KH. Effect of apolipoprotein C-I peptides on the apolipoprotein E content and receptor-binding properties of beta-migrating very low density lipoproteins. *J Lipid Res.* janv 1994;35(1):134-42.

425. Sehayek E, Eisenberg S. Mechanisms of inhibition by apolipoprotein C of apolipoprotein E-dependent cellular metabolism of human triglyceride-rich lipoproteins through the low density lipoprotein receptor pathway. *J Biol Chem.* 25 sept 1991;266(27):18259-67.
426. Clavey V, Lestavel-Delattre S, Copin C, Bard JM, Fruchart JC. Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoproteins CI, CII, CIII, and E. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 1995;15(7):963-71.
427. Westerterp M, de Haan W, Berbée JFP, Havekes LM, Rensen PCN. Endogenous apoC-I increases hyperlipidemia in apoE-knockout mice by stimulating VLDL production and inhibiting LPL. *J Lipid Res.* juin 2006;47(6):1203-11.
428. Shachter NS, Ebara T, Ramakrishnan R, Steiner G, Breslow JL, Ginsberg HN, et al. Combined hyperlipidemia in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein CI. *J Clin Invest.* 1 août 1996;98(3):846-55.
429. Jong MC, Gijbels MJ, Dahlmans VE, Gorp PJ, Koopman SJ, Ponc M, et al. Hyperlipidemia and cutaneous abnormalities in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein C1. *J Clin Invest.* 1 janv 1998;101(1):145-52.
430. Jong MC, Dahlmans VE, van Gorp PJ, van Dijk KW, Breuer ML, Hofker MH, et al. In the absence of the low density lipoprotein receptor, human apolipoprotein C1 overexpression in transgenic mice inhibits the hepatic uptake of very low density lipoproteins via a receptor-associated protein-sensitive pathway. *J Clin Invest.* 15 nov 1996;98(10):2259-67.
431. Jong MC, van Dijk KW, Dahlmans VE, Van der Boom H, Kobayashi K, Oka K, et al. Reversal of hyperlipidaemia in apolipoprotein C1 transgenic mice by adenovirus-mediated gene delivery of the low-density-lipoprotein receptor, but not by the very-low-density-lipoprotein receptor. *Biochem J.* 1 mars 1999;338 (Pt 2)(Pt 2):281-7.
432. Berbée JFP, van der Hoogt CC, Sundararaman D, Havekes LM, Rensen PCN. Severe hypertriglyceridemia in human APOC1 transgenic mice is caused by apoC-I-induced inhibition of LPL. *J Lipid Res.* févr 2005;46(2):297-306.
433. van der Hoogt CC, Berbée JFP, Espirito Santo SMS, Gerritsen G, Krom YD, van der Zee A, et al. Apolipoprotein CI causes hypertriglyceridemia independent of the very-low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein CIII in mice. *Biochim Biophys Acta.* févr 2006;1761(2):213-20.
434. Hansen JB, Fernández JA, Notø ATW, Deguchi H, Björkegren J, Mathiesen EB. The apolipoprotein C-I content of very-low-density lipoproteins is associated with fasting triglycerides, postprandial lipemia, and carotid atherosclerosis. *J Lipids.* 2011;2011:271062.
435. Zheng C. Updates on apolipoprotein CIII: fulfilling promise as a therapeutic target for hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* févr 2014;25(1):35-9.
436. Forte T, Norum KR, Glomset JA, Nichols AV. Plasma lipoproteins in familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: structure of low and high density lipoproteins as revealed by electron microscopy. *J Clin Invest.* mai 1971;50(5):1141-8.

437. Vaisman BL, Neufeld EB, Freeman LA, Gordon SM, Sampson ML, Pryor M, et al. LCAT Enzyme Replacement Therapy Reduces LpX and Improves Kidney Function in a Mouse Model of Familial LCAT Deficiency. *J Pharmacol Exp Ther.* mars 2019;368(3):423-34.
438. Nishida HI, Nakanishi T, Yen EA, Arai H, Yen FT, Nishida T. Nature of the enhancement of lecithin-cholesterol acyltransferase reaction by various apolipoproteins. *J Biol Chem.* 15 sept 1986;261(26):12028-35.
439. Poensgen J. Apolipoprotein C-1 inhibits the hydrolysis by phospholipase A2 of phospholipids in liposomes and cell membranes. *Biochim Biophys Acta.* 6 févr 1990;1042(2):188-92.
440. Kinnunen PK, Ehnolm C. Effect of serum and C-apoproteins from very low density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase. *FEBS Lett.* 15 juin 1976;65(3):354-7.
441. Conde-Knape K, Bensadoun A, Sobel JH, Cohn JS, Shachter NS. Overexpression of apoC-I in apoE-null mice: severe hypertriglyceridemia due to inhibition of hepatic lipase. *J Lipid Res.* déc 2002;43(12):2136-45.
442. de Haan W, Out R, Berbée JFP, van der Hoogt CC, van Dijk KW, van Berkel TJC, et al. Apolipoprotein CI inhibits scavenger receptor BI and increases plasma HDL levels in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 26 déc 2008;377(4):1294-8.
443. Chajek T, Fielding CJ. Isolation and characterization of a human serum cholesteryl ester transfer protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* juill 1978;75(7):3445-9.
444. Barter PJ, Jones ME. Kinetic studies of the transfer of esterified cholesterol between human plasma low and high density lipoproteins. *J Lipid Res.* févr 1980;21(2):238-49.
445. Ihm J, Quinn DM, Busch SJ, Chataing B, Harmony JA. Kinetics of plasma protein-catalyzed exchange of phosphatidylcholine and cholesteryl ester between plasma lipoproteins. *J Lipid Res.* déc 1982;23(9):1328-41.
446. Sparks D, Frohlich JJ, Pritchard PH. Lipid transfer proteins, hypertriglyceridemia, and reduced high-density lipoprotein cholesterol. *Am Heart J.* août 1991;122(2):601-7.
447. Kushwaha RS, Hasan SQ, McGill HC, Getz GS, Dunham RG, Kanda P. Characterization of cholesteryl ester transfer protein inhibitor from plasma of baboons (*Papio sp.*). *J Lipid Res.* août 1993;34(8):1285-97.
448. Guyard-Dangremont V, Lagrost L, Gambert P, Lallemand C. Competitive enzyme-linked immunosorbent assay of the human cholesteryl ester transfer protein (CETP). *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 16 déc 1994;231(2):147-60.
449. Dumont L, Gautier T, de Barros JPP, Laplanche H, Blache D, Ducoroy P, et al. Molecular mechanism of the blockade of plasma cholesteryl ester transfer protein by its physiological inhibitor apolipoprotein CI. *J Biol Chem.* 11 nov 2005;280(45):38108-16.
450. Gautier T, Masson D, Jong MC, Duverneuil L, Le Guern N, Deckert V, et al. Apolipoprotein CI deficiency markedly augments plasma lipoprotein changes mediated by human cholesteryl ester transfer protein (CETP) in CETP transgenic/ApoCI-knocked out mice. *J Biol Chem.* 30 août 2002;277(35):31354-63.

451. Gautier T, Masson D, Jong MC, Pais de Barros JP, Duverneuil L, Le Guern N, et al. Apolipoprotein C1 overexpression is not a relevant strategy to block cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity in CETP transgenic mice. *Biochem J.* 1 janv 2005;385(Pt 1):189-95.
452. Gautier T, Deckert V, Aires V, Le Guern N, Proukhnitzky L, Patoli D, et al. Human apolipoprotein C1 transgenesis reduces atherogenesis in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis.* mars 2021;320:10-8.
453. de Barros JPP, Boualam A, Gautier T, Dumont L, Vergès B, Masson D, et al. Apolipoprotein C1 is a physiological regulator of cholesteryl ester transfer protein activity in human plasma but not in rabbit plasma. *J Lipid Res.* sept 2009;50(9):1842-51.
454. Pillois X, Gautier T, Bouillet B, Pais de Barros JP, Jeannin A, Vergès B, et al. Constitutive inhibition of plasma CETP by apolipoprotein C1 is blunted in dyslipidemic patients with coronary artery disease. *J Lipid Res.* juin 2012;53(6):1200-9.
455. Bouillet B, Gautier T, Blache D, Pais de Barros JP, Duvillard L, Petit JM, et al. Glycation of apolipoprotein C1 impairs its CETP inhibitory property: pathophysiological relevance in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* avr 2014;37(4):1148-56.
456. Tato F, Vega GL, Grundy SM. Determinants of plasma HDL-cholesterol in hypertriglyceridemic patients. Role of cholesterol-ester transfer protein and lecithin cholesteryl acyl transferase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* janv 1997;17(1):56-63.
457. de Vries R, Perton FG, Dallinga-Thie GM, van Roon AM, Wolffenbuttel BHR, van Tol A, et al. Plasma cholesteryl ester transfer is a determinant of intima-media thickness in type 2 diabetic and nondiabetic subjects: role of CETP and triglycerides. *Diabetes.* déc 2005;54(12):3554-9.
458. Bouillet B, Gautier T, Aho LS, Duvillard L, Petit JM, Lagrost L, et al. Plasma apolipoprotein C1 concentration is associated with plasma triglyceride concentration, but not visceral fat, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* sept 2016;42(4):263-6.
459. Bouillet B, Gautier T, Rouland A, Duvillard L, Petit JM, Lagrost L, et al. Plasma apolipoprotein C1 concentration is associated with plasma triglyceride concentration but not with visceral fat and liver fat content in people with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* oct 2019;56(10):1155-7.
460. Jong MC, Voshol PJ, Muurling M, Dahlmans VE, Romijn JA, Pijl H, et al. Protection from obesity and insulin resistance in mice overexpressing human apolipoprotein C1. *Diabetes.* déc 2001;50(12):2779-85.
461. van der Ham RLM, Alizadeh Dehnavi R, Berbée JFP, Putter H, de Roos A, Romijn JA, et al. Plasma apolipoprotein C1 and CIII levels are associated with increased plasma triglyceride levels and decreased fat mass in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* janv 2009;32(1):184-6.
462. Dullaart RP, Groener JE, Dikkeschei LD, Erkelens DW, Doorenbos H. Increased cholesterylester transfer activity in complicated type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus--its relationship with serum lipids. *Diabetologia.* janv 1989;32(1):14-9.
463. Colhoun HM, Scheek LM, Rubens MB, Van Gent T, Underwood SR, Fuller JH, et al. Lipid transfer protein activities in type 1 diabetic patients without renal failure and nondiabetic

- control subjects and their association with coronary artery calcification. *Diabetes*. mars 2001;50(3):652-9.
464. Eo HS, Kim DI. Apolipoprotein C1 and apolipoprotein E are differentially expressed in atheroma of the carotid and femoral artery. *J Surg Res*. janv 2008;144(1):132-7.
465. Smith LE, Segrest JP, Davidson WS. Helical domains that mediate lipid solubilization and ABCA1-specific cholesterol efflux in apolipoproteins C-I and A-II. *J Lipid Res*. juill 2013;54(7):1939-48.
466. Westerterp M, Van Eck M, de Haan W, Offerman EH, Van Berkel TJC, Havekes LM, et al. Apolipoprotein C1 aggravates atherosclerosis development in ApoE-knockout mice despite mediating cholesterol efflux from macrophages. *Atherosclerosis*. nov 2007;195(1):e9-16.
467. Kolmakova A, Kwiterovich P, Virgil D, Alaupovic P, Knight-Gibson C, Martin SF, et al. Apolipoprotein C-I induces apoptosis in human aortic smooth muscle cells via recruiting neutral sphingomyelinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. févr 2004;24(2):264-9.
468. Steen H, Kolmakova A, Stuber M, Rodriguez ER, Gao F, Chatterjee S, et al. MRI visualized neo-intimal dissection and co-localization of novel apoptotic markers apolipoprotein C-1, ceramide and caspase-3 in a Watanabe hyperlipidemic rabbit model. *Atherosclerosis*. mars 2007;191(1):82-9.
469. Wolska A, Dunbar RL, Freeman LA, Ueda M, Amar MJ, Sviridov DO, et al. Apolipoprotein C-II: New findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism. *Atherosclerosis*. déc 2017;267:49-60.
470. Béliard S, Nogueira JP, Maraninchi M, Lairon D, Nicolay A, Giral P, et al. Parallel increase of plasma apoproteins C-II and C-III in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juill 2009;26(7):736-9.
471. Shachter NS, Hayek T, Leff T, Smith JD, Rosenberg DW, Walsh A, et al. Overexpression of apolipoprotein CII causes hypertriglyceridemia in transgenic mice. *J Clin Invest*. avr 1994;93(4):1683-90.
472. Gabor J, Spain M, Kalant N. Composition of serum very-low-density and high-density lipoproteins in diabetes. *Clin Chem*. août 1980;26(9):1261-5.
473. Sacks Editorial Board FM, Zheng C, Cohn Editorial Board JS. Complexities of plasma apolipoprotein C-III metabolism. *J Lipid Res*. juin 2011;52(6):1067-70.
474. Meyers NL, Larsson M, Vorrstö E, Olivecrona G, Small DM. Aromatic residues in the C terminus of apolipoprotein C-III mediate lipid binding and LPL inhibition. *J Lipid Res*. mai 2017;58(5):840-52.
475. Larsson M, Allan CM, Jung RS, Heizer PJ, Beigneux AP, Young SG, et al. Apolipoprotein C-III inhibits triglyceride hydrolysis by GPIHBP1-bound LPL. *J Lipid Res*. sept 2017;58(9):1893-902.
476. Ginsberg HN, Le NA, Goldberg IJ, Gibson JC, Rubinstein A, Wang-Iverson P, et al. Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins CIII and AI. Evidence that apolipoprotein CIII inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase in vivo. *J Clin Invest*. nov 1986;78(5):1287-95.

477. Gordts PLSM, Nock R, Son NH, Ramms B, Lew I, Gonzales JC, et al. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. *J Clin Invest.* 1 août 2016;126(8):2855-66.
478. Lee SJ, Campos H, Moye LA, Sacks FM. LDL containing apolipoprotein CIII is an independent risk factor for coronary events in diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 mai 2003;23(5):853-8.
479. Kanter JE, Shao B, Kramer F, Barnhart S, Shimizu-Albergine M, Vaisar T, et al. Increased apolipoprotein C3 drives cardiovascular risk in type 1 diabetes. *J Clin Invest.* 11 juill 2019;129(10):4165-79.
480. Hsu CC, Kanter JE, Kothari V, Bornfeldt KE. Quartet of APOCs and the Different Roles They Play in Diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 2023;43(7):1124-33.
481. Basu A, Bebu I, Jenkins AJ, Stoner JA, Zhang Y, Klein RL, et al. Serum apolipoproteins and apolipoprotein-defined lipoprotein subclasses: a hypothesis-generating prospective study of cardiovascular events in T1D. *J Lipid Res.* août 2019;60(8):1432-9.
482. Jensen MK, Aroner SA, Mukamal KJ, Furtado JD, Post WS, Tsai MY, et al. High-Density Lipoprotein Subspecies Defined by Presence of Apolipoprotein C-III and Incident Coronary Heart Disease in Four Cohorts. *Circulation.* 27 mars 2018;137(13):1364-73.
483. Juntti-Berggren L, Berggren PO. Apolipoprotein CIII is a new player in diabetes. *Curr Opin Lipidol.* févr 2017;28(1):27-31.
484. Brahimaj A, Ligthart S, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, Sijbrands EJJ, et al. Serum Levels of Apolipoproteins and Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care.* mars 2017;40(3):346-51.
485. Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, Alaupovic P. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest.* févr 1985;75(2):384-90.
486. Ebara T, Ramakrishnan R, Steiner G, Shachter NS. Chylomicronemia due to apolipoprotein CIII overexpression in apolipoprotein E-null mice. Apolipoprotein CIII-induced hypertriglyceridemia is not mediated by effects on apolipoprotein E. *J Clin Invest.* 1 juin 1997;99(11):2672-81.
487. Reyes-Soffer G, Sztalryd C, Horenstein RB, Holleran S, Matveyenko A, Thomas T, et al. Effects of APOC3 Heterozygous Deficiency on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* janv 2019;39(1):63-72.
488. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med.* 4 déc 2014;371(23):2200-6.
489. Digenio A, Dunbar RL, Alexander VJ, Hompesch M, Morrow L, Lee RG, et al. Antisense-Mediated Lowering of Plasma Apolipoprotein C-III by Volanesorsen Improves Dyslipidemia and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* août 2016;39(8):1408-15.
490. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, Hurh E, Steinhagen-Thiessen E, Moriarty PM, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* mai 2021;9(5):264-75.

491. Luc G, Fievet C, Arveiler D, Evans AE, Bard JM, Cambien F, et al. Apolipoproteins C-III and E in apoB- and non-apoB-containing lipoproteins in two populations at contrasting risk for myocardial infarction: the ECTIM study. *Etude Cas Témoins sur 'Infarctus du Myocarde*. *J Lipid Res*. mars 1996;37(3):508-17.
492. Pollin TI, Damcott CM, Shen H, Ott SH, Shelton J, Horenstein RB, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science*. 12 déc 2008;322(5908):1702-5.
493. Jansson Sigfrids F, Stechemesser L, Dahlström EH, Forsblom CM, Harjutsalo V, Weitgasser R, et al. Apolipoprotein C-III predicts cardiovascular events and mortality in individuals with type 1 diabetes and albuminuria. *J Intern Med*. mars 2022;291(3):338-49.
494. Allan CM, Taylor JM. Expression of a novel human apolipoprotein (apoC-IV) causes hypertriglyceridemia in transgenic mice. *J Lipid Res*. juill 1996;37(7):1510-8.
495. Xu S, Cheng J, Li N hong, Chen Y ning, Cai M yun, Tang S sai, et al. The association of APOC4 polymorphisms with premature coronary artery disease in a Chinese Han population. *Lipids Health Dis*. 28 juin 2015;14:63.
496. Mahley RW, Innerarity TL. Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 24 mai 1983;737(2):197-222.
497. Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, Herz J, Stanley KK. The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature*. 14 sept 1989;341(6238):162-4.
498. Schneider WJ, Kovanen PT, Brown MS, Goldstein JL, Utermann G, Weber W, et al. Familial dysbetalipoproteinemia. Abnormal binding of mutant apoprotein E to low density lipoprotein receptors of human fibroblasts and membranes from liver and adrenal of rats, rabbits, and cows. *J Clin Invest*. oct 1981;68(4):1075-85.
499. Donahue JE, Johanson CE. Apolipoprotein E, amyloid-beta, and blood-brain barrier permeability in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. avr 2008;67(4):261-70.
500. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arterioscler Dallas Tex*. 1988;8(1):1-21.
501. Chroni A, Nieland TJJ, Kypreos KE, Krieger M, Zannis VI. SR-BI mediates cholesterol efflux via its interactions with lipid-bound ApoE. Structural mutations in SR-BI diminish cholesterol efflux. *Biochemistry*. 4 oct 2005;44(39):13132-43.
502. Tomiyasu K, Walsh BW, Ikewaki K, Judge H, Sacks FM. Differential metabolism of human VLDL according to content of ApoE and ApoC-III. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. sept 2001;21(9):1494-500.
503. Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell*. 16 oct 1992;71(2):343-53.
504. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. mai 2022;349:7-16.
505. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science*. 17 nov 1989;246(4932):904-10.

506. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, Nordestgaard BG, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes. *Clin Chem*. août 2010;56(8):1252-60.
507. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. nov 2013;1(3):220-7.
508. Ye Z, Haycock PC, Gurdasani D, Pomilla C, Boekholdt SM, Tsimikas S, et al. The association between circulating lipoprotein(a) and type 2 diabetes: is it causal? *Diabetes*. janv 2014;63(1):332-42.
509. Paige E, Masconi KL, Tsimikas S, Kronenberg F, Santer P, Weger S, et al. Lipoprotein(a) and incident type-2 diabetes: results from the prospective Bruneck study and a meta-analysis of published literature. *Cardiovasc Diabetol*. 21 mars 2017;16(1):38.
510. Lamina C, Ward NC. Lipoprotein (a) and diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. mai 2022;349:63-71.
511. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, Schnabel RB, Brunner FJ, Jørgensen T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 21 août 2017;38(32):2490-8.
512. Zhang HW, Zhao X, Guo YL, Gao Y, Zhu CG, Wu NQ, et al. Elevated lipoprotein (a) levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. oct 2018;28(10):980-6.
513. Zhang Y, Jin JL, Cao YX, Zhang HW, Guo YL, Wu NQ, et al. Lipoprotein (a) predicts recurrent worse outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with prior cardiovascular events: a prospective, observational cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 9 juill 2020;19(1):111.
514. Wang H, Zhao J, Gui Y, Yan H, Yan Z, Zhang P, et al. Elevated Lipoprotein (a) and Risk of Poor Functional Outcome in Chinese Patients with Ischemic Stroke and Type 2 Diabetes. *Neurotox Res*. mai 2018;33(4):868-75.
515. Kollerits B, Auinger M, Reisig V, Kästenbauer T, Lingenhel A, Irsigler K, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of cardiovascular disease in a prospectively followed cohort of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. juill 2006;29(7):1661-3.
516. Ren X, Zhang Z, Yan Z. Association Between Lipoprotein (A) and Diabetic Nephropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2021;12:633529.
517. Li M, Wang Y, Yao Q, Liang Q, Zhang Y, Wang X, et al. Association between Lipoprotein(a) and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol*. 2023;14:1337469.
518. Kronenberg F. Causes and consequences of lipoprotein(a) abnormalities in kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. avr 2014;18(2):234-7.
519. Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, Schaefer JR, Schweer H, Dieplinger B, et al. In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int*. mai 2007;71(10):1036-43.
520. Rosas S, Joffe M, Wolfe M, Brayman K, Rader DJ. Effects of renal replacement therapy on plasma lipoprotein(a) levels. *Am J Nephrol*. 2008;28(3):361-5.

521. de Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, Langendam MW, Kroon J, Spijker R, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 5 mai 2022;29(5):779-92.
522. Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Muntner P, Banach M, Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effect of Ezetimibe Monotherapy on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations in Patients with Primary Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs.* mars 2018;78(4):453-62.
523. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 4 mai 2017;376(18):1713-22.
524. Chen Y, Yuan Z, Lu J, Eliaschewitz FG, Lorenzatti AJ, Monsalvo ML, et al. Randomized study of evolocumab in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia on background statin: Pre-specified analysis of the Chinese population from the BERSON clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* juin 2019;21(6):1464-73.
525. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 29 nov 2018;379(22):2097-107.
526. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* déc 2017;5(12):941-50.
527. Leiter LA, Müller-Wieland D, Baccara-Dinet MT, Letierce A, Samuel R, Cariou B. Efficacy and safety of alirocumab in people with prediabetes vs those with normoglycaemia at baseline: a pooled analysis of 10 phase III ODYSSEY clinical trials. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* janv 2018;35(1):121-30.
528. Ganda OP, Plutzky J, Sanganalmath SK, Bujas-Bobanovic M, Koren A, Mandel J, et al. Efficacy and safety of alirocumab among individuals with diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease in the ODYSSEY phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* oct 2018;20(10):2389-98.
529. Barter PJ, Hopkins GJ, Calvert GD. Transfers and exchanges of esterified cholesterol between plasma lipoproteins. *Biochem J.* 15 oct 1982;208(1):1-7.
530. Agellon LB, Walsh A, Hayek T, Moulin P, Jiang XC, Shelanski SA, et al. Reduced high density lipoprotein cholesterol in human cholesteryl ester transfer protein transgenic mice. *J Biol Chem.* 15 juin 1991;266(17):10796-801.
531. Inazu A, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB, Koizumi J, Takata K, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med.* 1 nov 1990;323(18):1234-8.
532. Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, Stitzel NO, Masca NGD, Jansen H, et al. Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 21 févr 2017;69(7):823-36.

533. Koizumi J, Mabuchi H, Yoshimura A, Michishita I, Takeda M, Itoh H, et al. Deficiency of serum cholesteryl-ester transfer activity in patients with familial hyperalphalipoproteinaemia. *Atherosclerosis*. déc 1985;58(1-3):175-86.
534. Ikewaki K, Rader DJ, Sakamoto T, Nishiwaki M, Wakimoto N, Schaefer JR, et al. Delayed catabolism of high density lipoprotein apolipoproteins A-I and A-II in human cholesteryl ester transfer protein deficiency. *J Clin Invest*. oct 1993;92(4):1650-8.
535. Sakai N, Yamashita S, Hirano K, Ishigami M, Arai T, Kobayashi K, et al. Decreased affinity of low density lipoprotein (LDL) particles for LDL receptors in patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Eur J Clin Invest*. mai 1995;25(5):332-9.
536. Barter PJ, Brewer HB, Chapman MJ, Hennekens CH, Rader DJ, Tall AR. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1 févr 2003;23(2):160-7.
537. Armitage J, Holmes MV, Preiss D. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition for Preventing Cardiovascular Events: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 5 févr 2019;73(4):477-87.
538. Hirano K, Yamashita S, Kuga Y, Sakai N, Nozaki S, Kihara S, et al. Atherosclerotic disease in marked hyperalphalipoproteinemia. Combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. nov 1995;15(11):1849-56.
539. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, et al. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest*. 15 juin 1996;97(12):2917-23.
540. Bagdade JD, Ritter MC, Subbiah PV. Accelerated cholesteryl ester transfer in plasma of patients with hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. avr 1991;87(4):1259-65.
541. McPherson R, Mann CJ, Tall AR, Hogue M, Martin L, Milne RW, et al. Plasma concentrations of cholesteryl ester transfer protein in hyperlipoproteinemia. Relation to cholesteryl ester transfer protein activity and other lipoprotein variables. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol*. 1991;11(4):797-804.
542. Tall A, Granot E, Brocia R, Tabas I, Hesler C, Williams K, et al. Accelerated transfer of cholesteryl esters in dyslipidemic plasma. Role of cholesteryl ester transfer protein. *J Clin Invest*. avr 1987;79(4):1217-25.
543. Moulin P, Appel GB, Ginsberg HN, Tall AR. Increased concentration of plasma cholesteryl ester transfer protein in nephrotic syndrome: role in dyslipidemia. *J Lipid Res*. déc 1992;33(12):1817-22.
544. Van Tol A. CETP-catalysed transfer of cholesterylesters from HDL to apo B-containing lipoproteins in plasma from diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. déc 1993;23(12):856.
545. Seip RL, Moulin P, Cocke T, Tall A, Kohrt WM, Mankowitz K, et al. Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol*. sept 1993;13(9):1359-67.

546. Dullaart RP, Hoogenberg K, Dikkeschei BD, van Tol A. Higher plasma lipid transfer protein activities and unfavorable lipoprotein changes in cigarette-smoking men. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol.* oct 1994;14(10):1581-5.
547. Marotti KR, Castle CK, Boyle TP, Lin AH, Murray RW, Melchior GW. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein. *Nature.* 1 juill 1993;364(6432):73-5.
548. Plump AS, Masucci-Magoulas L, Bruce C, Bisgaier CL, Breslow JL, Tall AR. Increased atherosclerosis in ApoE and LDL receptor gene knock-out mice as a result of human cholesteryl ester transfer protein transgene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* avr 1999;19(4):1105-10.
549. Föger B, Chase M, Amar MJ, Vaisman BL, Shamburek RD, Paigen B, et al. Cholesteryl ester transfer protein corrects dysfunctional high density lipoproteins and reduces aortic atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase transgenic mice. *J Biol Chem.* 24 déc 1999;274(52):36912-20.
550. Evans GF, Bensch WR, Apelgren LD, Bailey D, Kauffman RF, Bumol TF, et al. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic hamsters: effects on HDL subspecies, quantity, and apolipoprotein distribution. *J Lipid Res.* sept 1994;35(9):1634-45.
551. Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature.* 13 juill 2000;406(6792):203-7.
552. Sugano M, Makino N, Sawada S, Otsuka S, Watanabe M, Okamoto H, et al. Effect of antisense oligonucleotides against cholesteryl ester transfer protein on the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Biol Chem.* 27 févr 1998;273(9):5033-6.
553. Huang Z, Inazu A, Nohara A, Higashikata T, Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JTT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolaemia. *Clin Sci Lond Engl* 1979. déc 2002;103(6):587-94.
554. de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AFH, de Graaf J, Zwinderman AH, Pasma JL, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation.* 7 mai 2002;105(18):2159-65.
555. Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, Willauer AT, Sugarman ED, Magnus-Aryitey G, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mars 2004;24(3):490-7.
556. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 22 nov 2007;357(21):2109-22.
557. Barter P. Lessons learned from the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *Am J Cardiol.* 16 nov 2009;104(10 Suppl):10E-5E.

558. Lüscher TF, Taddei S, Kaski JC, Jukema JW, Kallend D, Münzel T, et al. Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J*. avr 2012;33(7):857-65.
559. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, et al. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med*. 18 mai 2017;376(20):1933-42.
560. Marc Ditmarsch. Obicetrapib and Cardiovascular Outcomes: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Effect of 10 mg Obicetrapib in Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Who are Not Adequately Controlled Despite Maximally Tolerated Lipid-Modifying Therapies.
561. Marc Ditmarsch. Obicetrapib on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies (BROOKLYN): A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Study to Evaluate the Effect of 10 mg Obicetrapib in Participants With a History of HeFH and LDL-C \geq 70 mg/dL Who are Not Adequately Controlled by Their Lipid-Modifying Therapies.
562. Marc Ditmarsch. Randomized Study to Evaluate the Effect of Obicetrapib on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies (BROADWAY).
563. Kirsten Bowman. Study of Obicetrapib & Ezetimibe Fixed Dose Combination on Top of Maximum Tolerated Lipid-Modifying Therapies (TANDEM).
564. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, et al. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024;19(1):11.
565. Andrikoula M, McDowell IFW. The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment. *Diabetes Obes Metab*. avr 2008;10(4):271-8.
566. Thompson A, Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. mai 2006;259(5):481-92.
567. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med*. févr 2004;255(2):188-205.
568. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet Lond Engl*. 15 déc 2001;358(9298):2026-33.
569. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mars 2007;27(3):661-70.
570. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 19 juill 2008;372(9634):224-33.
571. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Ohrvik J, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart

disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J*. mars 2009;30(6):710-7.

572. Gotto AM, Whitney E, Stein EA, Shapiro DR, Clearfield M, Weis S, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation*. 8 févr 2000;101(5):477-84.

573. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 15 avr 2008;51(15):1512-24.

574. Marcoux C, Tremblay M, Nakajima K, Davignon J, Cohn JS. Characterization of remnant-like particles isolated by immunoaffinity gel from the plasma of type III and type IV hyperlipoproteinemic patients. *J Lipid Res*. avr 1999;40(4):636-47.

575. Paquette M, Bernard S, Baass A. Dysbetalipoproteinemia Is Associated With Increased Risk of Coronary and Peripheral Vascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 17 déc 2022;108(1):184-90.

576. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol*. 1991;11(1):2-14.

577. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 26 févr 1998;81(4A):7B-12B.

578. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. juin 2011;32(11):1345-61.

579. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 19 févr 2016;118(4):547-63.

580. Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 21 juin 2020;41(24):2288-99.

581. Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ, Melamed S, et al. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy in the TNT Trial. *Circulation*. 21 août 2018;138(8):770-81.

582. Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, Fernández-Friera L, Mendiguren JM, Andrés V, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 22 juin 2021;77(24):3031-41.

583. Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 15 oct 2019;140(16):1308-17.

584. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. mars 2009;32(3):493-8.
585. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 29 avr 2010;362(17):1563-74.
586. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 29 mai 2010;375(9729):1875-84.
587. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 18 juill 2007;298(3):299-308.
588. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 12 nov 2008;300(18):2142-52.
589. Lindman AS, Veierød MB, Tverdal A, Pedersen JI, Selmer R. Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study. *Eur J Epidemiol*. nov 2010;25(11):789-98.
590. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 23 sept 2014;130(13):1110-30.
591. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS Med*. 2012;9(10):e1001321.

ANNEXES

Figure 1 de l'article 1:

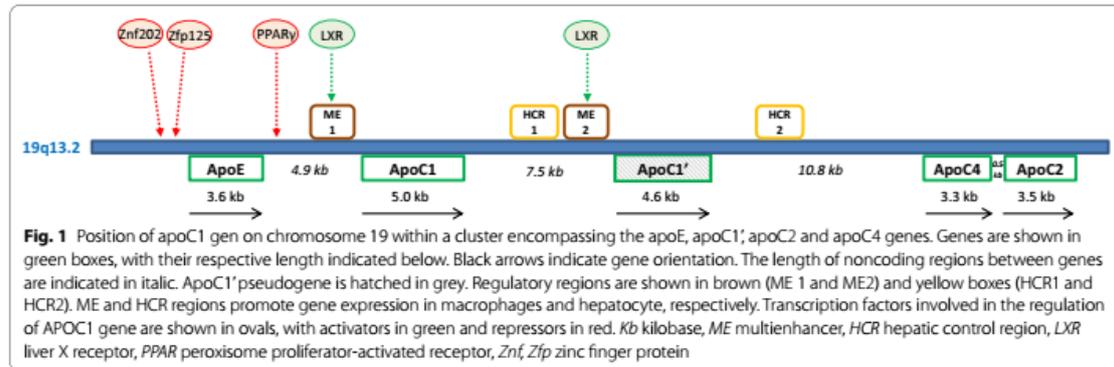
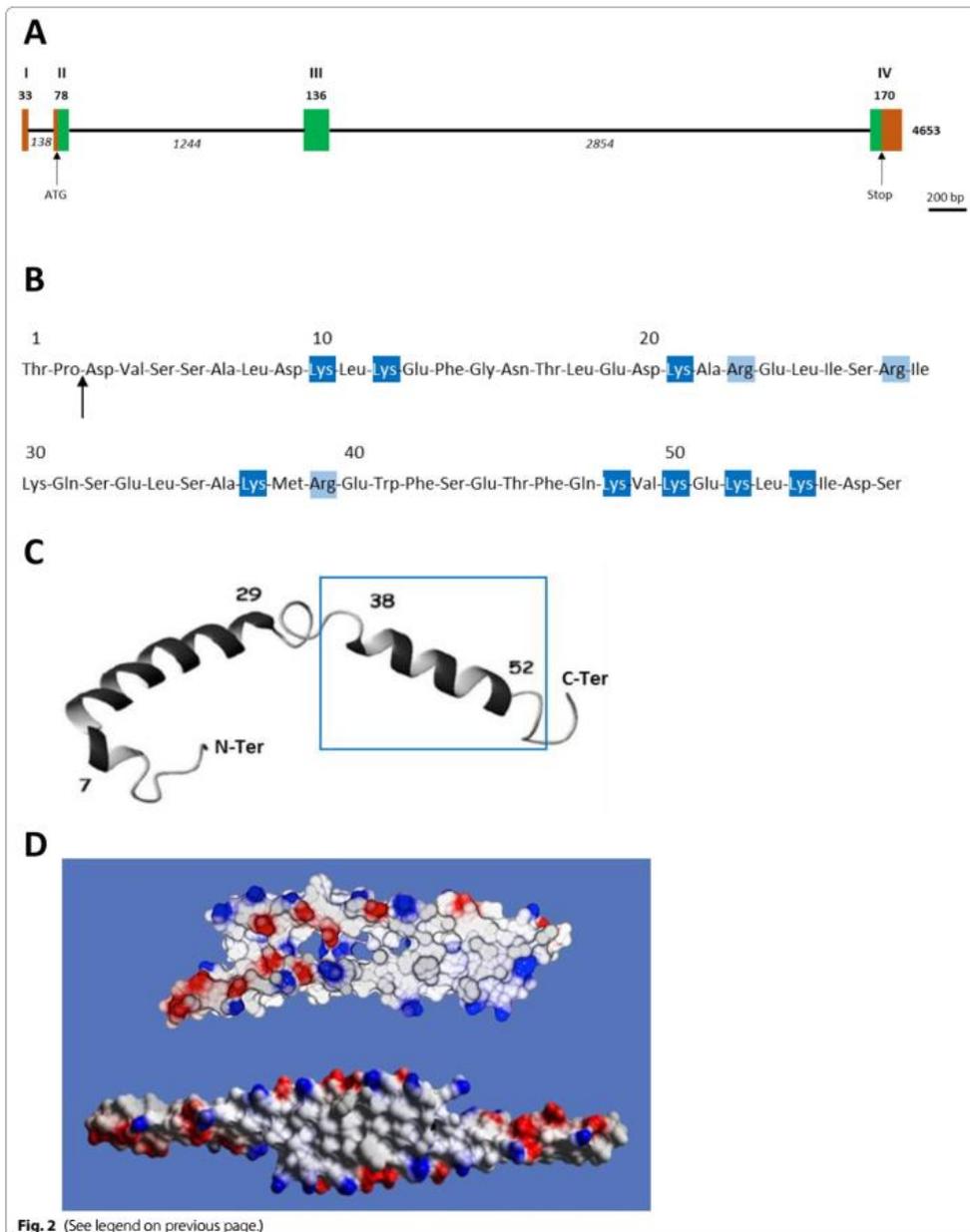


Figure 2 de l'article 1:



(See figure on next page.)

Fig. 2 Schematic representation of apoC1. **A** Structure of the transcribed region of the apoC1 gene. Exons are shown as boxes numbered with Roman numerals. Bold numbers are exon lengths, in nucleotides. Italicized numbers are intron lengths. The total length is indicated at the 3'-end of the gene. Beginning (ATG) and end (Stop) of translation are shown with black arrows. Untranslated and translated exonic sequences are shown in brown and green, respectively. **B** Primary structure of apoC1. Basic amino acid residues are highlighted in dark blue for lysine and light blue for arginine. A lysine-rich cluster spans from residues 48 to 54. The vertical arrow represents the described possible site of truncation of apoC1 [35]. **C** Conformation of apoC1 with 2 α -helices according to [36] (permission validated by editor). The N-terminal helix spans from residues 7 to 29, the C-terminal helix from residue 38 to 52. The two helices are separated by an unstructured, hinge region. The conformation according to 2 or one α -helix might depend on the hydrophobicity of the environment. The blue frame delineates the region associated with the CETP-inhibitory effect. **D** Conformation of apoC1 with one α -helix with two possible dimeric associations according to [37] (permission validated by editor). Positively charged residues are shown in blue; negatively charged residues are shown in red. Hydrophobic clusters resulting from dimerization are visible as white/grey patches

Figure 3 de l'article 1:

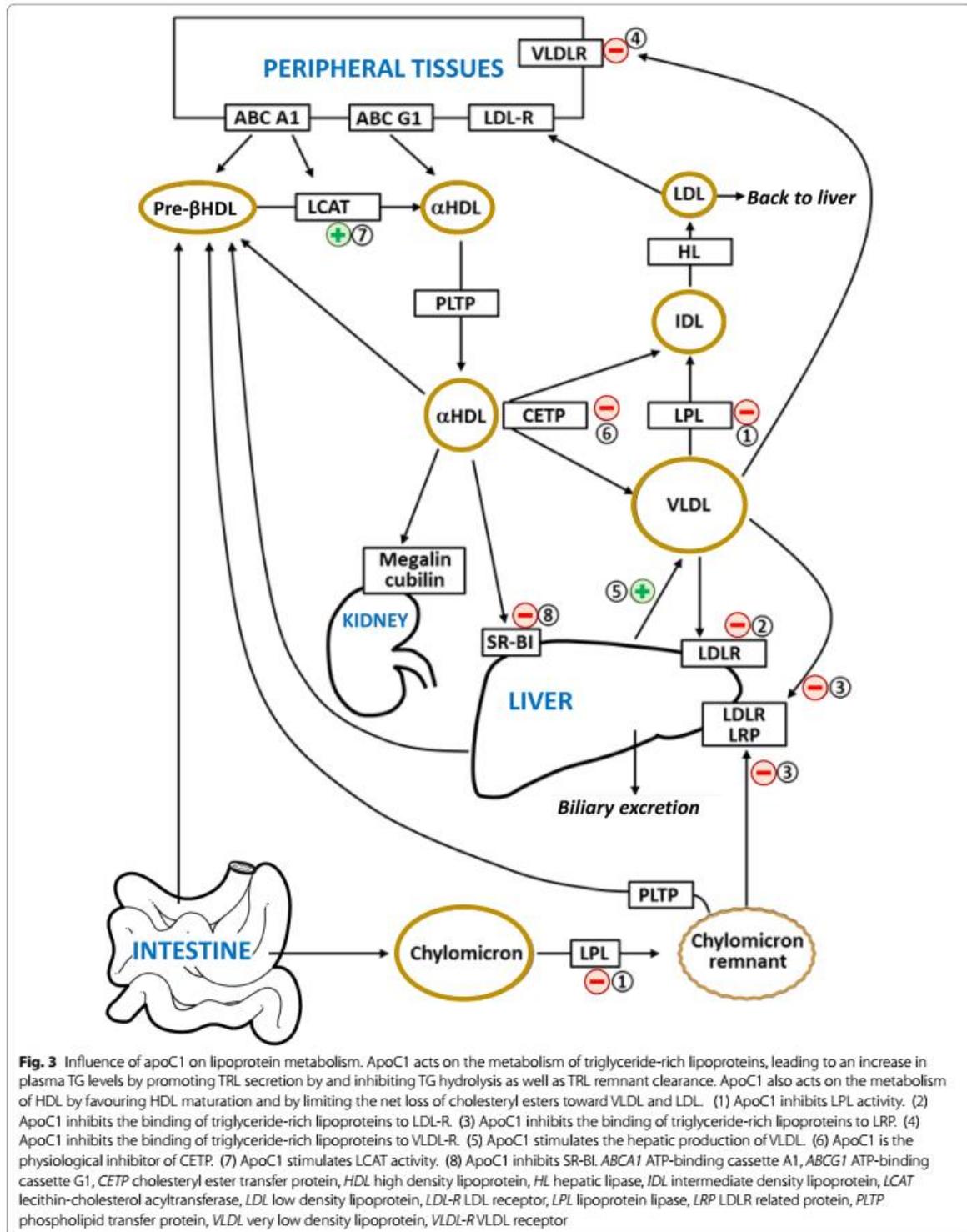


Tableau 1 de l'article 1:

Table 1 Comparison of molecular characteristics and biological effects of apoC1 and apoC3

	ApoC1	Refs.	ApoC3	Refs.
Gene locus—cluster	19q13.32-APOE/C1/C4/C2	[1, 19]	11q23.3-APOA1/C3/A4/A5	[161]
Introns/exons	4/3	[20]	4/3	[161]
Regulatory factors	Activators: LXR Inhibitors: PPARγ; Znf202; Zfp125	[24–28]	Activators: ChREBP; HNF4α; PPARγ; FoxO1 Inhibitors: FXR; PPARα	[159]
Main sources	Liver, macrophages	[19, 24]	Liver, small intestine	[162]
Structure	57 aa-1 or 2 alpha helices	[36, 37]	79 aa-6 alpha helices	[163]
Glycosylations	None	[35, 36]	One: Thr74	[35]
Plasma distribution	TRL, HDL	[4]	TRL, IDL, HDL, (LDL)	[162]
Effect on TRL metabolism	Inhibition of LPL Inhibition of remnant clearance Increased VLDL assembly and secretion	[65, 67, 72]	Inhibition of LPL Inhibition of remnant clearance Increased VLDL assembly and secretion	[73, 164, 165]
Effect on HDL metabolism	Inhibition of CETP Activation of LCAT Increased PON-1 activity	[95, 100] [5, 6] [46]	Generation of pro-apoptotic HDL Inhibition of LCAT Inhibition of cholesterol efflux Impairment of anti-oxidant effect	[76, 166–168]
Effect on inflammation	Binding of LPS Increased macrophage activation	[139, 142]	Production of ROS, IL-6 and MCP-1 by endothelial cells NLRP3 activation in monocytes	[169, 170]
Effect on vascular wall	Apoptosis of VSMCs	[129]	Apoptosis of endothelial cells Adhesion of monocytes Proliferation of VSMCs Sub-endothelial retention of LDL	[169, 171–173]
Effect on diabetes	Reduced fat storage Improved insulin sensitivity	[108]	Apoptosis of beta-cells Induction of insulin resistance	[109, 110]

ApoC1 and apoC3 are small apolipoproteins originating from two different gene clusters. ApoC1 and apoC3 share some similarities, especially regarding their distribution among lipoprotein and their modulatory effect on TRL metabolism. However, their impact on HDL metabolism is opposite, with apoC1 increasing HDL levels and functionality and apoC3 promoting to the generation of dysfunctional HDL. Both proteins can affect inflammatory status and vascular biology but through different mechanisms, and with more numerous effects for apoC3. Finally, apoC1 and apoC3 seem to exert opposite effects on mechanisms linked with the onset of diabetes

LXR liver X receptor, PPAR peroxisome proliferator activated receptor, ChREBP carbohydrate-responsive element-binding protein, FoxO1 forkhead box O1, FXR farnesoid X receptor, TRL triglyceride-rich lipoprotein, IDL intermediate density lipoprotein, LDL low density lipoprotein, HDL high density lipoprotein, LPL lipoprotein lipase, CETP cholesteryl ester transfer protein, LCAT lecithin:cholesterol acyltransferase, CD14 cluster differentiation 14, TLR4 toll-like receptor 4, ROS reactive oxygen species, IL-6 interleukin 6, MCP-1 macrophage chemoattractant protein 1, NLRP3 NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, VSMCs vascular smooth muscle cells

Figure 4 de l'article 1:

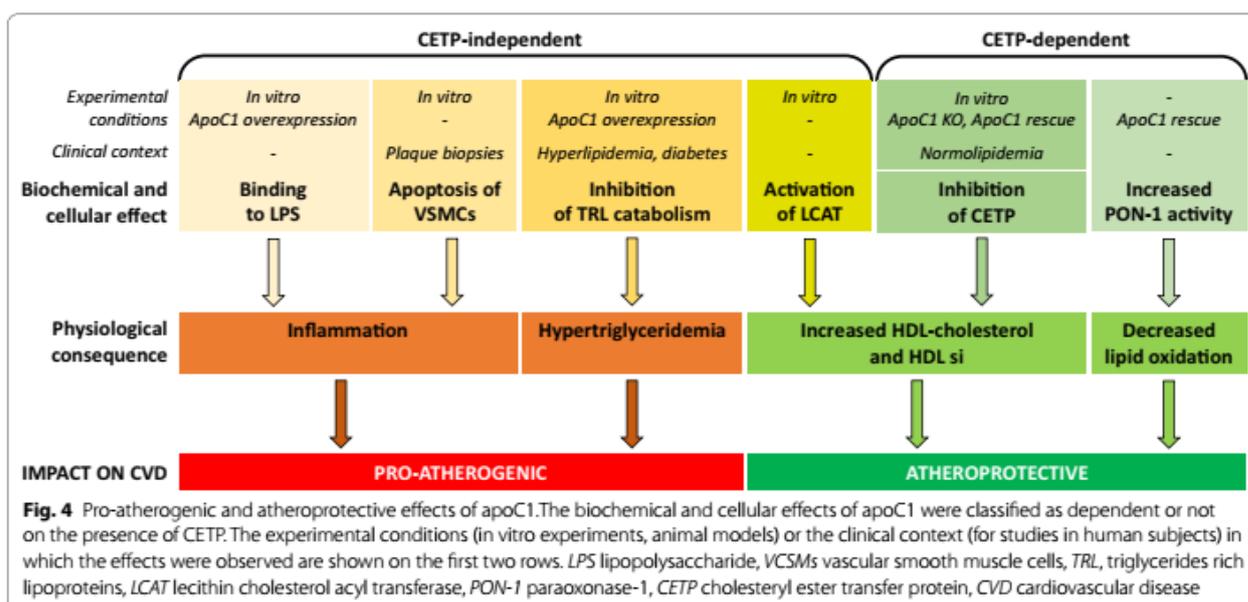


Tableau 1 de l'article 2:

Table 1. Characteristics of the populations.

	Normal Range of Laboratory	T1D Patients at Baseline (n = 98)	T1D Patients 3 Months Later (n = 72)	p-Value (Baseline vs. 3 Months Later)
Age (years)		32.8 ± 12.2	33.8 ± 12.5	N/A
Male sex (n(%))		53 (54)	35 (48.6)	N/A
Weight (kg)		71.5 ± 15.8	72.5 ± 14.9	p = 0.0002
BMI (kg/m ²)		24.5 ± 5.3	25.2 ± 4.8	p = 0.0001
Diabetes duration (years)		13.3 ± 12	14.1 ± 12.6	N/A
Diabetes complications:				
Retinopathy (n(%))		27 (27.6)	19 (26.4)	N/A
Nephropathy (n(%))		21 (21.4)	19 (26.4)	N/A
Neuropathy (n(%))		17 (17.3)	10 (14.5)	N/A
HbA1c (%; mmol/mol)		10.8 ± 2	8.7 ± 1.7	p < 0.0001
Smoking status:				
Smokers (n(%))		43 (43.9)	24 (33.3)	
Use of statins (n(%))		15 (15.3)	11 (15.3)	N/A
Fasting glycemia (mmol/L)	4.3–5.9	9.6 ± 4.6		
Creatinine (µmol/L)	59–104	63.6 ± 16	64.6 ± 16.2	p = 0.32
Total cholesterol (mmol/L)	3.1–5.7	4.7 ± 1	4.6 ± 0.8	p = 0.80
HDL cholesterol (mmol/L)	1.04–1.55	1.4 ± 0.4	1.6 ± 0.4	p < 0.0001
LDL cholesterol (mmol/L)		2.7 ± 0.9	2.6 ± 0.7	p = 0.22
Triglycerides (mmol/L)	0.50–1.70	1.2 ± 0.7	1 ± 0.5	p = 0.0002
ApoC1 (mg/L)		49.2 ± 23.2	45.6 ± 19.2	p = 0.85
CETP mass (mg/L)		4.9 ± 1.4	5.6 ± 2.7	p = 0.218
CETP activity (nmol ³ H-CE/mg/h)		0.176 ± 0.087	0.167 ± 0.170	p = 0.057

BMI: body mass index, CETP: cholesteryl ester transfer protein, N/A: not appropriated.

Figure 1 de l'article 2:

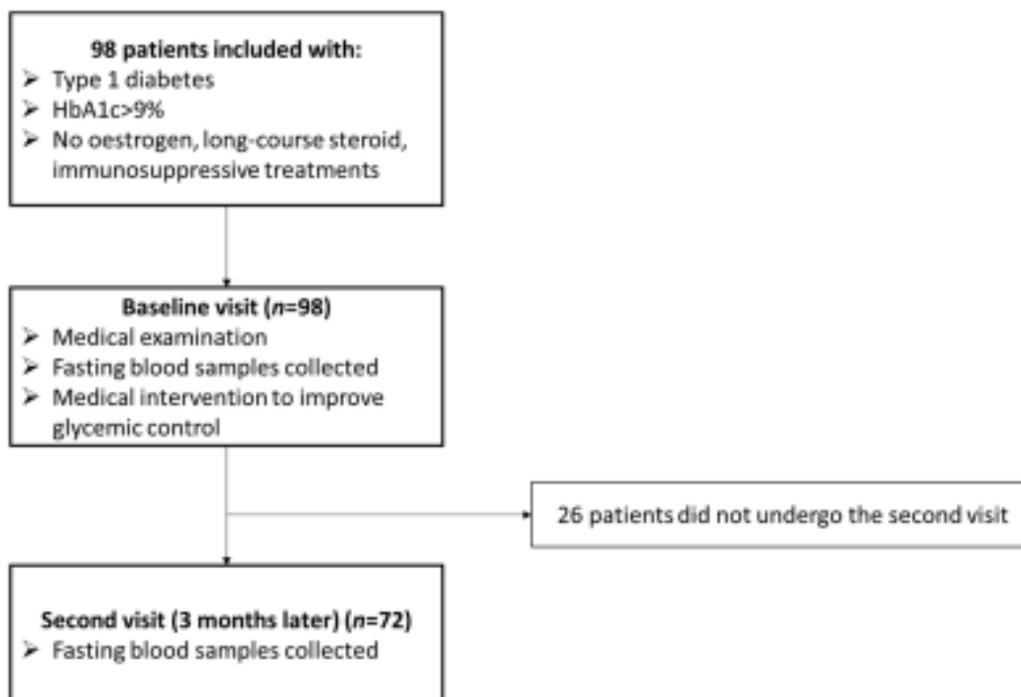


Figure 1. Flowchart.

Tableau 2 de l'article 2:

Table 2. Univariate analysis between CETP activity and several parameters in T1D patients. BMI: body mass index. CETP: cholesteryl ester transfer protein.

	At Baseline		At 3 Months	
	CETP Activity		CETP Activity	
	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
ApoC1	0.0007	0.140	0.003	0.172
Age	0.001	0.132	0.0004	0.733
Sex	-0.0002	0.991	-0.035	0.394
Smoking status	0.001	0.938	0.022	0.681
BMI	0.001	0.566	0.008	0.234
Creatinine	0.0002	0.697	-0.0005	0.637
Triglycerides	0.043	0.001	0.167	0.125
HDL cholesterol	-0.029	0.150	-0.077	0.256
LDL cholesterol	0.027	0.021	0.122	0.095
Total cholesterol	0.026	0.007	0.086	0.162
Retinopathy	0.027	0.134	0.004	0.902
Nephropathy	0.028	0.130	0.011	0.752
Neuropathy	0.037	0.137	0.027	0.381
Diabetes duration	0.001	0.008	-0.0004	0.830
Statin treatment	0.02	0.163	0.0047	0.898
HbA1c	0.002	0.450	0.018	0.335

Figure 2 de l'article 2:

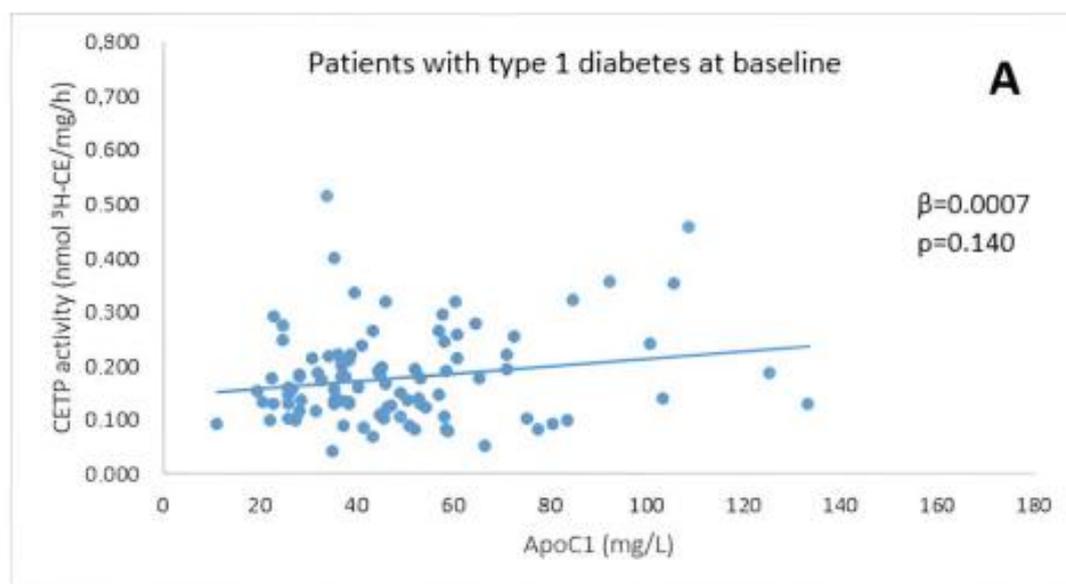


Figure 2. Cont.

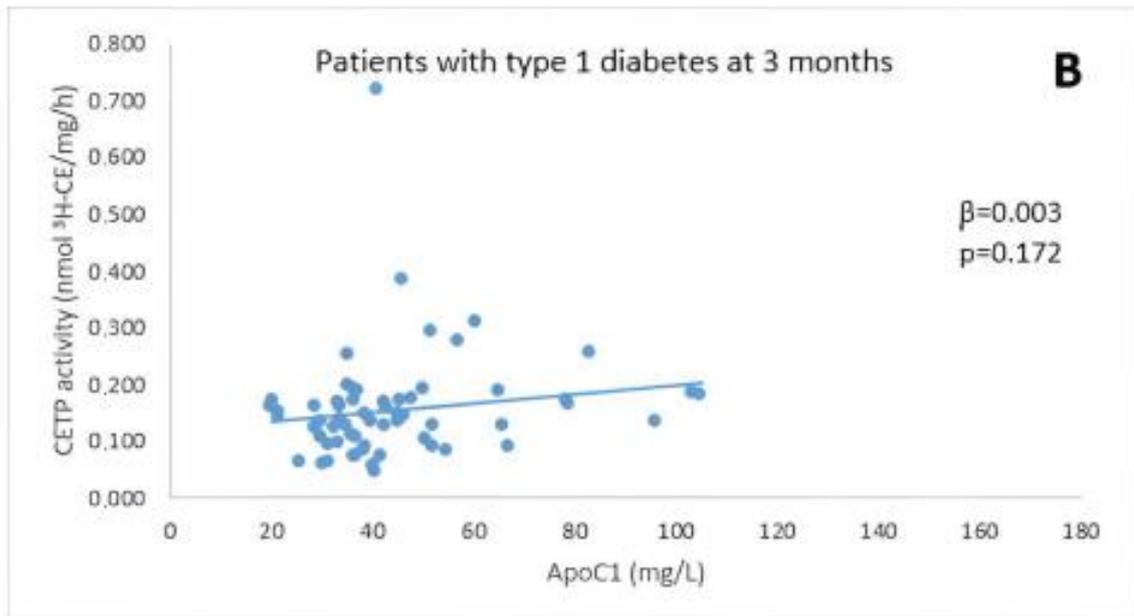


Figure 2. Correlation between CETP activity and apoC1 in T1D patients at baseline (A) and at 3 months (B). CETP: cholesteryl ester transfer protein.

Figure 3 de l'article 2:

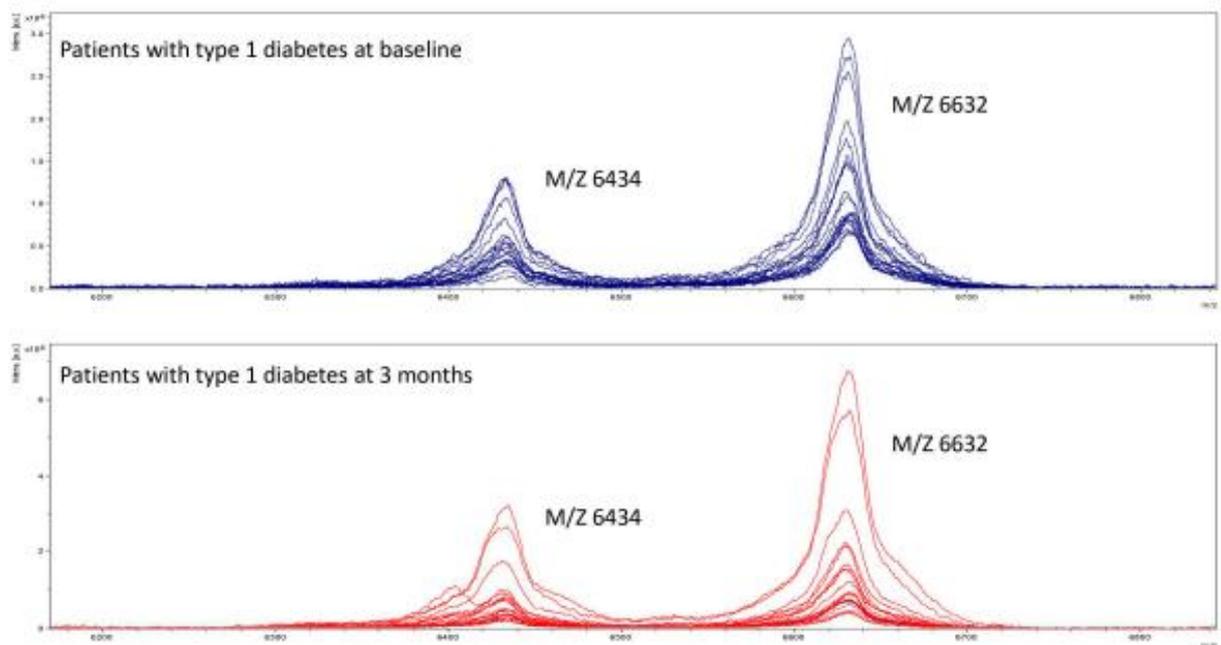


Figure 3. Mass spectrometry profile of apoC1 in patients at baseline and at 3 months.

Titre : Etude de l'impact du déséquilibre glycémique dans la perte de fonctionnalité de l'apolipoprotéine C1 comme inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol chez des sujets vivant avec un diabète de type 1

Mots clés : diabète de type 1, apolipoprotéine C1, CETP, complications cardiovasculaires

Résumé : L'apolipoprotéine C1 (apoC1) est un inhibiteur physiologique de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP). Son rôle est donc de réduire l'activité de la CETP, empêchant ainsi un transfert trop soutenu d'esters de cholestérol et de triglycérides entre les HDL et les lipoprotéines riches en apolipoprotéine B. Elle a, ainsi, un effet protecteur vis-à-vis du risque de lésions d'athérosclérose. Des études réalisées précédemment ont montré que cette apoC1 ne remplit plus son rôle d'inhibiteur de la CETP chez les sujets vivant avec un diabète, sans que les raisons de cette défaillance soient connues à l'heure actuelle.

Des travaux antérieurs ont aussi montré qu'une glycation *in vitro* de l'apoC1 résultait en une augmentation de l'activité de la CETP, soutenant l'idée qu'une apoC1 glyquée ne pourrait plus assurer sa fonction d'inhibiteur de la CETP.

Toutes ces données ayant été obtenues *in vitro*, les résultats devaient être confirmés par une étude *in vivo*. Dans ce travail, nous avons donc étudié l'impact du déséquilibre du diabète *in vivo* sur la capacité de l'apoC1 à inhiber l'activité de la CETP dans une population de sujets avec un diabète de type 1. Nous avons ainsi montré que l'apoC1 restait défaillante comme inhibiteur de la CETP, même une fois le diabète mieux équilibré, chez les sujets avec un diabète de type 1.

Title : Study of the impact of an imbalanced diabetes on the ability of apolipoprotein C1 to inhibit cholesteryl ester transfer protein in subjects living with a type 1 diabetes

Keywords : type 1 diabetes, apolipoprotein C1, CETP, cardiovascular complications

Abstract : Apolipoprotein C1 (apoC1) is the main physiological inhibitor of cholesterol ester transfer protein (CETP). Its role is to reduce CETP activity, and so to prevent an extensive exchange of cholesterol esters and triglycerides from HDL to apolipoprotein B-rich lipoproteins. It then helps to prevent the development of atherosclerosis in humans. Studies have already proved that apoC1 is no longer effective as a CETP-inhibitor in people with diabetes, but the precise mechanism underlying is unknown. A previous work has shown that glycated apoC1 *in vitro* fails to inhibit CETP activity, because CETP activity is higher when apoC1 is glycated.

This data have been obtained *in vitro*, and an *in vivo* study was necessary, to confirm or not the previous results. In this work, we have so studied the impact of an unbalanced diabetes on apoC1 ability to inhibit CETP activity, in a population of people with type 1 diabetes. We have demonstrated that apoC1 is still ineffective as a CETP inhibitor in people with a better managed diabetes. Then, having a well-rounded diabetes does not restore the capacity of apoC1 to inhibit CETP activity.

Hyperglycemia does not seem to play a major role in apoC1 function on CETP *in vivo*. Further studies are needed to assess the precise mechanism involved in apoC1 loss of function, such as qualitative abnormalities of lipoproteins.