



Journée
Scientifique

Constances & Gazel

2024

14:15-14:30

Hypocholestérolémie primaire et risque de complications hépatiques

Matthieu Wargny

CHU de Nantes



Hypocholestérolémie primaire et risque de complications hépatiques

L'étude HYPOBETA

Paris, campus des Cordeliers, le 11 juin 2024



Matthieu Wargny, Thomas Goronflot, Antoine Rimbert, Jérôme Boursier, Sofiane Kab, Joseph Henny, Antoine Lainé, Christophe Leux, Sarra Smati, Samy Hadjadj, Cédric Le May, Marcel Goldberg, Marie Zins, Bertrand Cariou

Nantes Université, CIC-EC 1413 Clinique des Données, CHU de Nantes

L'institut du thorax

Equipe IV – Maladies cardiométaboliques, IRS-UN, UMR 1087
Clinique d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition



Déclaration d'intérêts

D'équipe *“Clinique des Données”, CHU de Nantes*

- Financement direct de projets de recherche : Boston Scientific, Cook Medical, Novartis
- Collaborations : Octopize, Enovacom/Orange Business, réseau HUGO

Individuelle

- PHtemps plein au CHU De Nantes
- Hospitalités : Boston Scientific, Cook Medical, Novartis, Sanofi Aventis, Amgen Sas, Servier
- Consultant : Novo Nordisk, Boston Scientific
- Rédacteur médical : OMS



Liée au projet HYPOBETA

- Financement public RHU Chopin/ANR, Fondation pour la Recherche Médicale

Research Article

MASLD and Alcohol-Related Liver Diseases

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Primary hypocholesterolemia is associated with an increased risk of hepatic complications in the general population

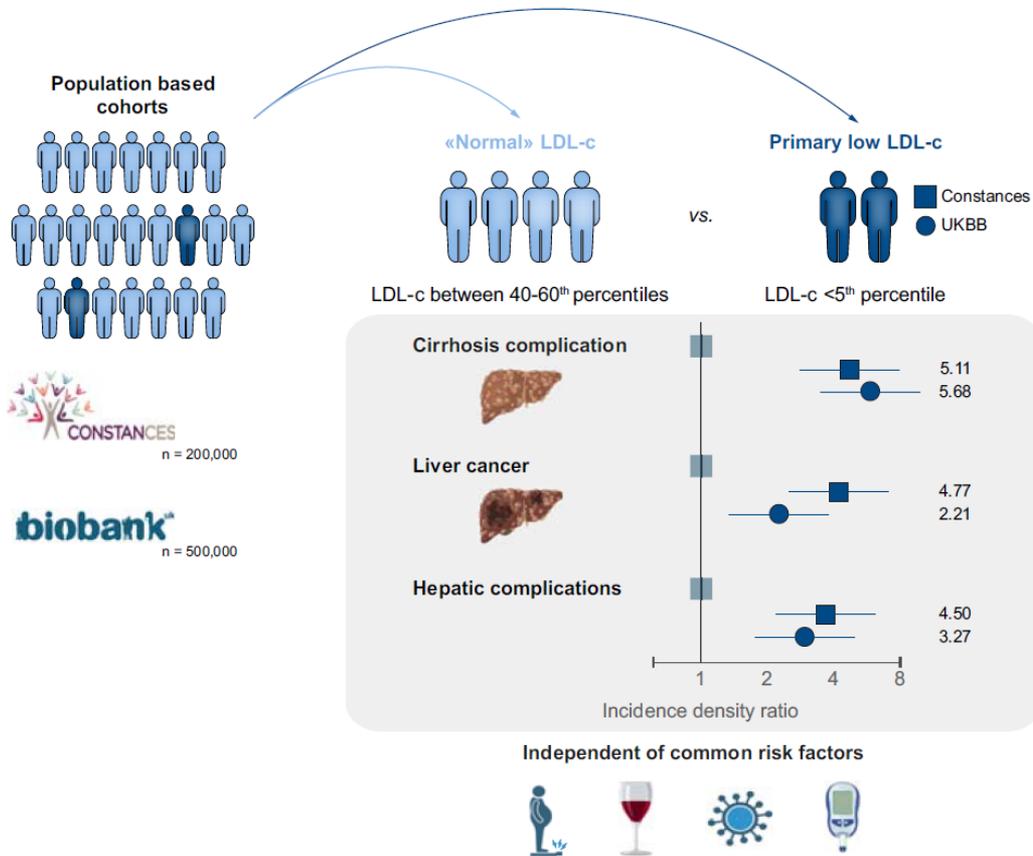
Matthieu Wargny^{1,2}, Thomas Goronflot², Antoine Rimbert¹, Jérôme Boursier³, Sofiane Kab⁴, Joseph Henny⁴, Antoine Lainé¹, Christophe Leux⁵, Sarra Smati¹, Samy Hadjadj¹, Cédric Le May¹, Marcel Goldberg⁴, Marie Zins⁴, Bertrand Cariou^{1,*}

Journal of Hepatology 2024. vol. 80 | 846–857



Background & Aims: Beyond cardiovascular disease protection, the health consequences of very low concentrations of low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) remain a matter of debate. In primary hypobetalipoproteinemia (HBL), liver steatosis and cirrhosis have occasionally been reported. Here, we aimed to investigate the association between HBL and the risk of hepatic

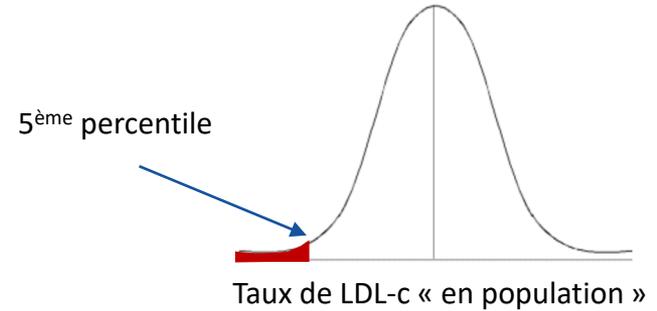




Qu'est-ce que l'hypobêta lipoprotéïnémie (HBL) primaire ?

Un taux de LDL-c < 5^{ème} percentile

- En pratique LDL-c < 0,60 g/L
- apoB < 0,50 g/L
- Sans cause secondaire



Origine : mono- ou polygénique

Classe I : défaut d'assemblage et de sécrétion des lipoprotéïnes

Abêtalipoprotéïnémie	<i>MTTP</i>	Bi-allélique
HBL familiale	<i>APOB</i>	Mono ou bi-allélique
Maladie de rétention des chylomicrons	<i>SARB1</i>	Bi-allélique

Classe II : excès de catabolisme des lipoprotéïnes

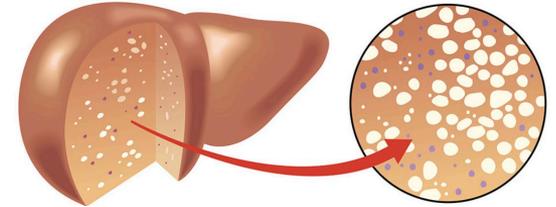
FHBL-EC1	<i>ANGPTL3</i>	Mono ou bi-allélique
FHBL-EC2	<i>PCSK9</i>	Mono-allélique

Bredfeldt C et al., *J Clin Lipidol.*, 2022
Courtoisie du Dr Sarra Smati, Nantes

Qu'est-ce que l'hypobêtalipoprotéïnémie (HBL) primaire ?

→ Chez l'adulte, la mutation d'APOB est la cause la plus fréquente d'HBL

- Généralement asymptomatique
- Protection cardiovasculaire
- Mais 5 à 10 % de stéatose hépatique



*Peloso GM et al., Circ Genomic Precis Med., 2019
Welty FK, Curr Opin Lipidol 2020*

Quelle évolution sur le long terme ?

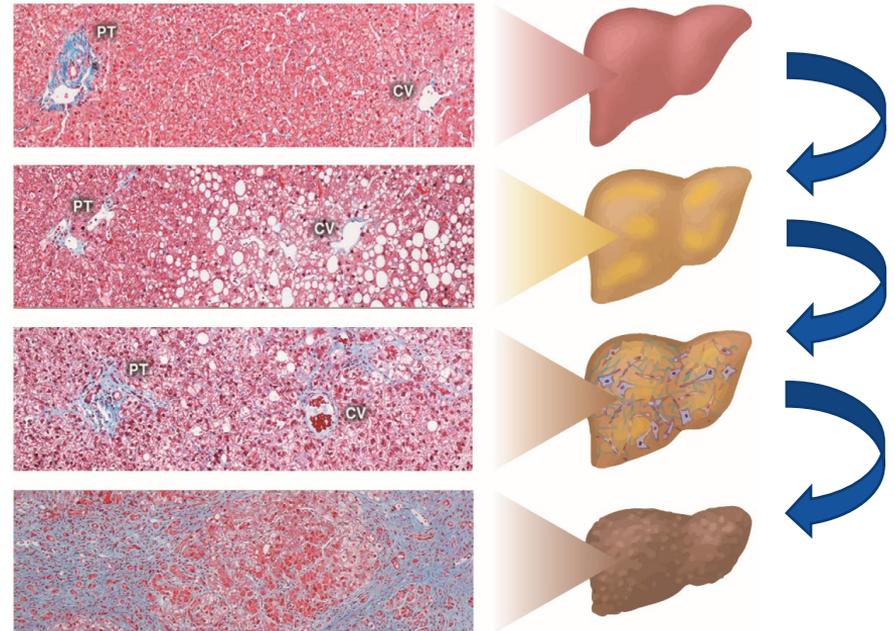
Qu'est-ce que l'hypobêtaipoprotéïnémie (HBL) primaire ?

- Quelle évolution sur le long terme ?

« Foie métabolique » MASH/MASLD

Pouvant évoluer aux stades de

- stéatose
- fibrose
- voire cirrhose



Estimer un sur-risque de maladie hépatique chez les patients HBL
En particulier : cirrhose et cancer hépatique primitif

➤ Difficultés et besoins

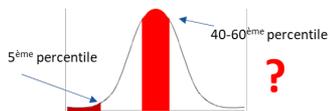
- Signaux attendus faibles
- “Population générale”
- Echantillon de grande taille
- Long suivi



La cohorte : Population et données



Défaut d'appariement SNDS
« Vegan »
Hypolipémiant
LDL-c non calculable



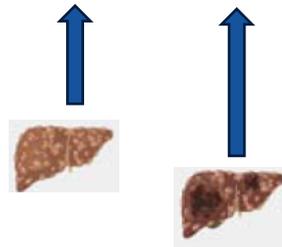
2009

2019

Données d'inclusion

- Clinique
- Biologie

SNDS
Système national des données de santé



Résultats (1) : Diagramme de flux simplifié

N = 205 051

Cohorte CONSTANCES



∩ 18% sur défaut de données

N = 169 093



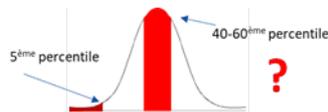
∩ 16% sur alimentation, traitement et biologie

N = 142 246



∩ 2,5 % sur hypolipémiants dans le SNDS

N = 138 591



HBL

N = 6 938



Contrôles

N = 27 714

Résultats (1) : Diagramme de flux simplifié



N = 94 666



Antoine Rimbert



Thomas Goronflot

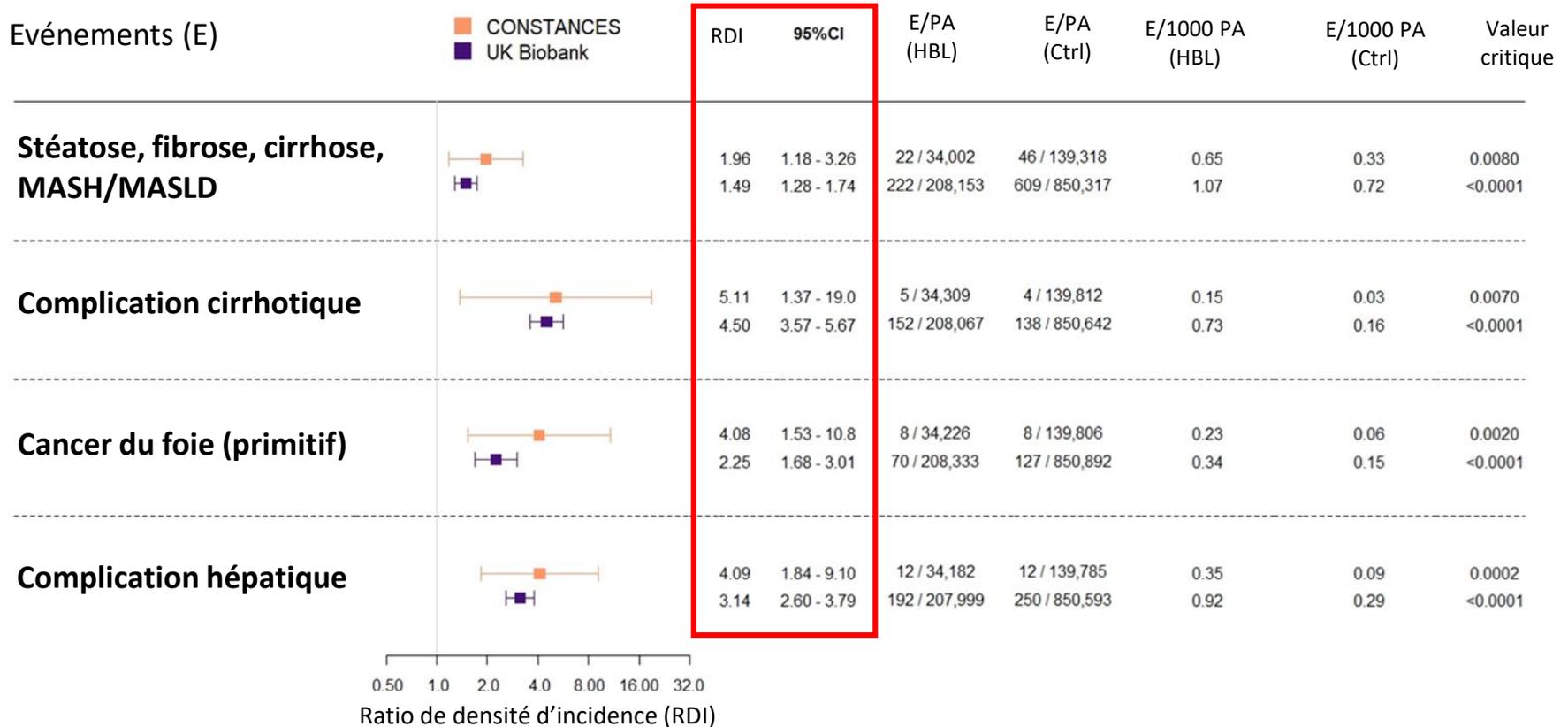
Clinique	Contrôles n = 27,714	HBL n = 6,939	Différence
Age	45,0 [35,5; 56,5]	45,0 [35,5; 56,5]	-0,1 (-0,5 to 0,2)
Sexe féminin	15,109 (54,5%)	3,782 (54,5%)	1,00 (0,98-1,02)
IMC (kg/m ²)	24,7 (±4,3)	23,4 (±4,2)	-1,2 (-1,3 to -1,1)
Tour de taille (cm)	83,8 (±12,2)	80,7 (±12,1)	-3,0 (-3,4 to -2,7)
Diabète	453 (1,63%)	223 (3,21%)	1,97 (1,68-2,30)
Hypertension artérielle	9,178 (33,9%)	1,957 (29,2%)	0,86 (0,83-0,90)
PA systolique	128,1 (±15,7)	126,0 (±16,1)	-2,2 (-2,6 to -1,7)
Tabagisme actif	8.781 (33,0%)	2.140 (32,4%)	
Consommation d'alcool quotidienne ≥5 unités (femmes) ou ≥6 (hommes)	177 (0,71%)	81 (1,32%)	1,85 (1,42-2,40)

Résultats (2) : A l'inclusion

Biologie	Contrôles n = 27,714	HBL n = 6,939	Différence
Cholestérol total (mg/dL)	205,2 (±23,6)	149,6 (±24,4)	-55,6 (-56,3 to -55,0)
HDL-C (mg/dL)	59,2 (±14,3)	63,3 (±18,8)	4,1 (3,6 to 4,6)
Triglycérides (mg/dL)	92,4 (±44,4)	76,8 (±45,3)	-15,6 (-16,7 to -14,4)
LDL-C (mg/dL)	127,6 (±16,3)	71,0 (±15,0)	-56,6 (-57,0 to -56,2)
Glycémie (mg/dL)	94 (±12)	94 (±16)	0 (-1 to 0)
GGT (>ULN)	2,441 (8,8%)	536 (7,7%)	0,88 (0,80-0,96)
ALAT (>ULN)	1,399 (5,1%)	343 (4,9%)	0,98 (0,87-1,10)

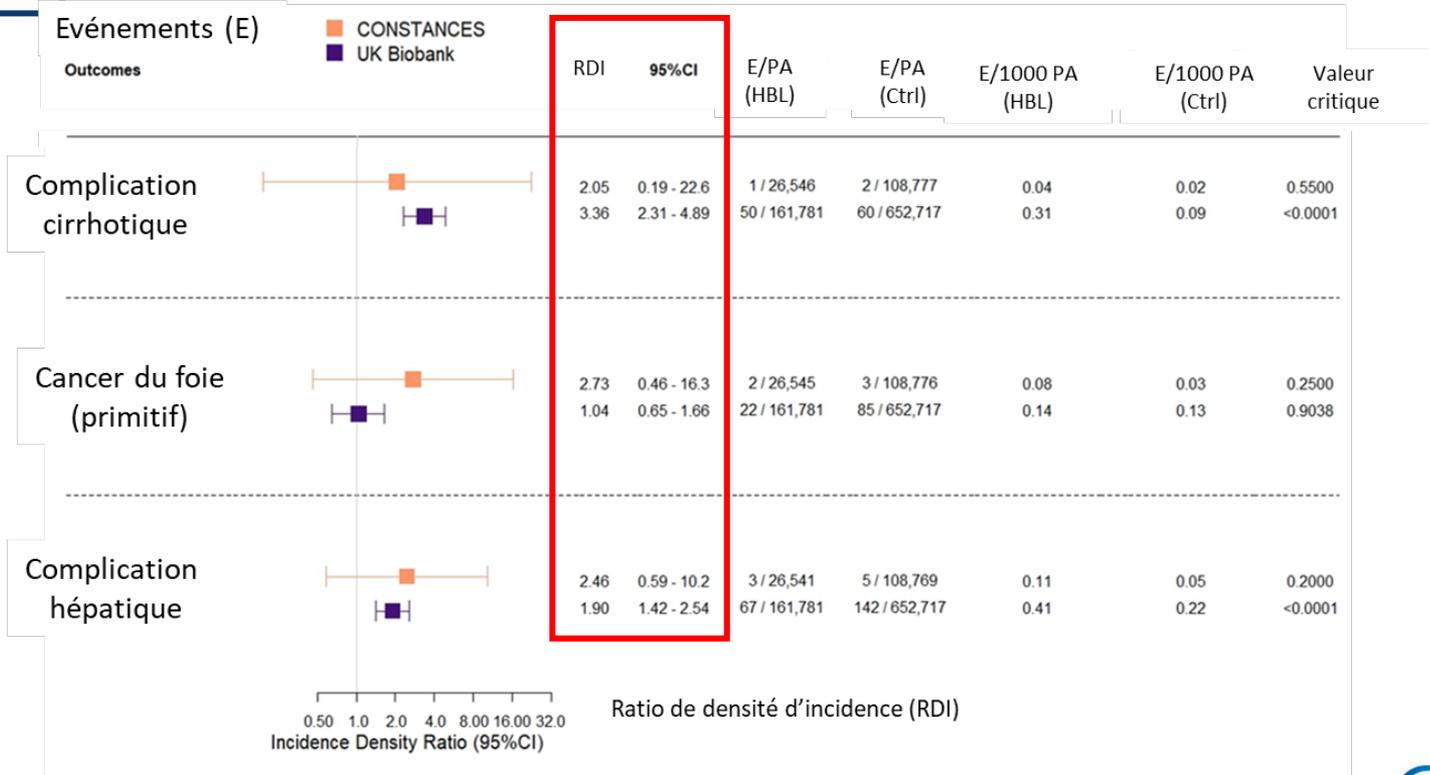
Cirrhose compliquée ou cancer	Contrôles n = 27,714	HBL n = 6,939	Rapport de prévalence (IC _{95%})
CONSTANCES	6/27714 (0.02%)	11/6939 (0.16%)	7.32 (2.71-19.7)
UKBB	25/75752 (0.03%)	49/18914 (0.26%)	7.83 (4.84-12.7)

Résultats (3) : Suivi des événements hépatiques



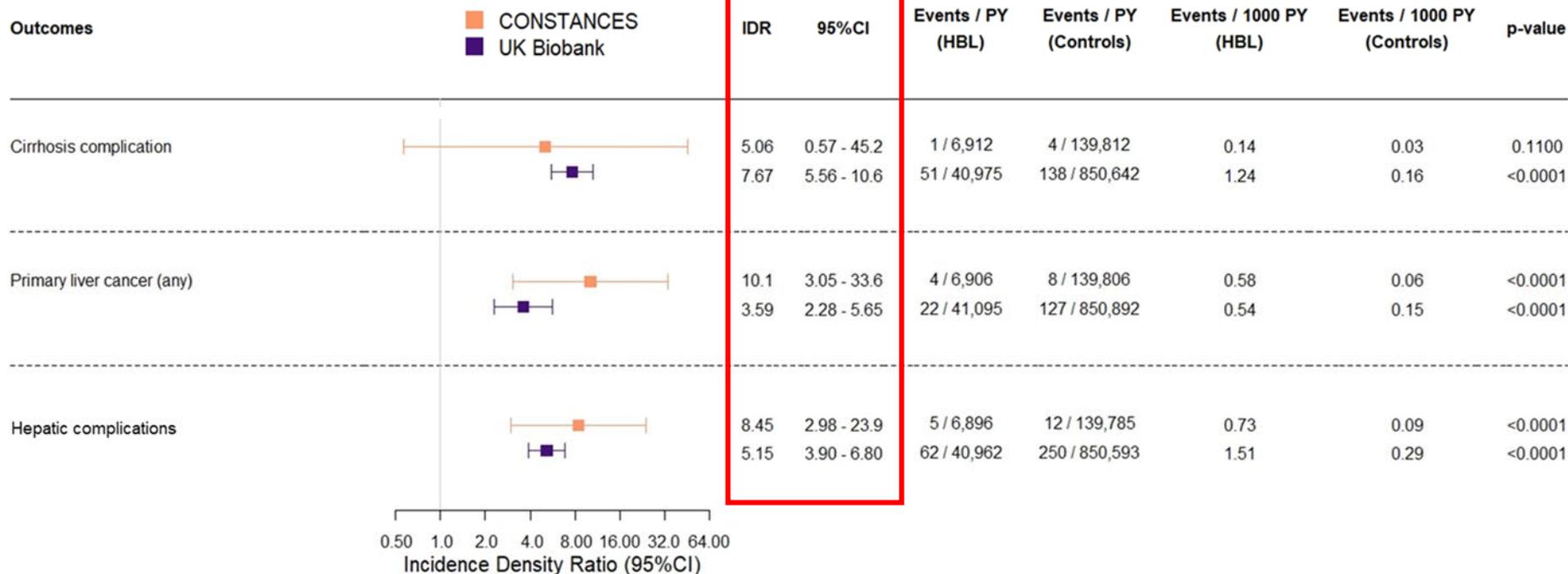
Résultats (4) : Suivi des événements hépatiques

Population sans facteur de risque hépatique



Résultats (5) : Suivi des événements hépatiques

HBL défini par le 1^{er} percentile



Principaux constats

- Population avec un profil métabolique « favorable »
- Sur-risque de complication hépatique, IDR entre 1,8 et 9,1 voire 3,0-24
- Causalité incertaines, place des facteurs de risque encore à déterminer

Limites : causalité inverse, biais de confusion

- Multiples analyses de sensibilité
 - Mutation ApoB, modèle multivariable sur les FdR hépatiques
 - Propre à UKBB : analyse « landmark » à 5 ans, variant pathogène *APOB*
- A consolider par des données répétées, un plus long recul

➤ Prochaines étapes

- Elargir l'étude du phénotype de la population HBL
- Analyse en parallèle de « Little data » : la cohorte HYPOCHOL
- Génétique



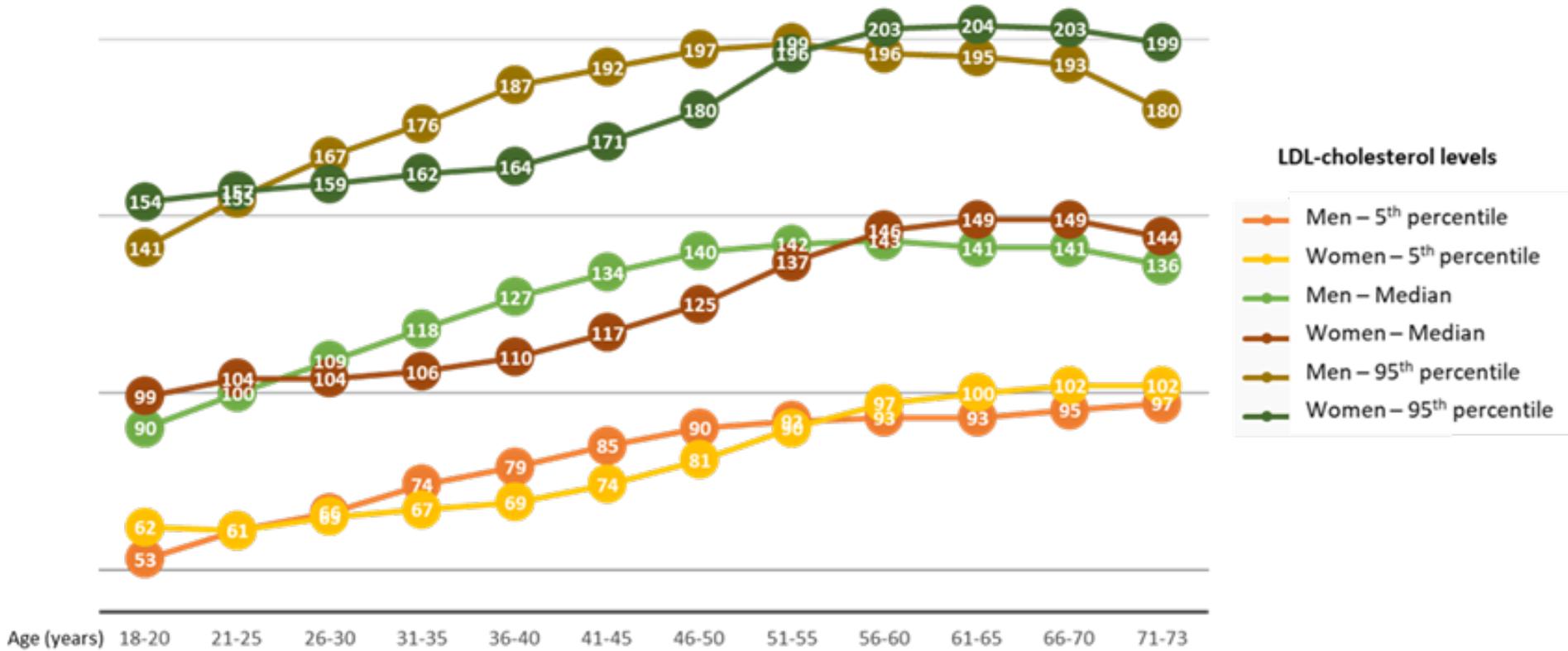
Sarra Smati



Antoine Rimbart

➤ Une recherche étroitement liée au soin

- A terme : intérêt du screening hépatique à évaluer
- Des normes de LDL-C déjà utiles au quotidien



Les percentiles de LDL-C en mg/dL, selon l'âge et le sexe

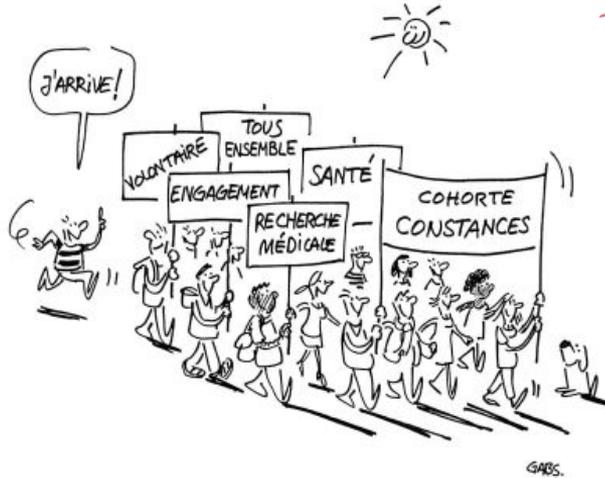
Hommes											
Tranche d'âge	1 ^{er}	5 ^{ème}	25 ^{ème}	40 ^{ème}	50 ^{ème}	60 ^{ème}	75 ^{ème}	95 ^{ème}	99 ^{ème}	Taille du groupe	%
18-20	41	53	73	84	90	97	108	141	173	368	0.6%
21-25	46	61	82	93	100	106	119	155	181	1927	3.1%
26-30	49	66	91	102	109	117	131	167	194	5845	9.3%
31-35	56	74	98	111	118	126	140	176	205	7043	11.2%
36-40	64	79	106	119	127	135	149	187	213	7765	12.3%
41-45	66	85	113	126	134	142	157	192	218	8803	14.0%
46-50	69	90	118	131	140	148	162	197	225	7260	11.5%
51-55	71	92	121	133	142	150	164	199	224	6439	10.2%
56-60	73	93	123	135	143	150	164	196	219	6354	10.1%
61-65	73	93	122	134	141	149	163	195	220	6102	9.7%
66-70	74	95	121	133	141	148	160	193	217	4876	7.7%
71-73	81	97	123	132	136	144	157	180	195	245	0.4%
Tous âges	61	80	109	123	132	141	155	191	218	63027	
Femmes											
Tranche d'âge	1 ^{er}	5 ^{ème}	25 ^{ème}	40 ^{ème}	50 ^{ème}	60 ^{ème}	75 ^{ème}	95 ^{ème}	99 ^{ème}	Taille du groupe	%
18-20	48	62	83	94	99	105	119	154	177	694	0.9%
21-25	48	61	86	96	104	111	124	157	186	2921	3.9%
26-30	49	65	87	97	104	111	124	159	189	7097	9.4%
31-35	52	67	89	99	106	113	127	162	190	8084	10.7%
36-40	53	69	93	104	110	118	131	164	195	9238	12.2%
41-45	59	74	99	110	117	125	138	171	199	10468	13.9%
46-50	64	81	106	117	125	133	147	180	211	8713	11.5%
51-55	73	90	116	129	137	146	160	196	227	7861	10.4%
56-60	75	97	125	138	146	154	168	203	232	7694	10.2%
61-65	79	100	128	141	149	157	171	204	231	6910	9.1%
66-70	80	102	129	142	149	158	171	203	231	5630	7.5%
71-73	79	102	124	135	144	150	165	199	230	254	0.3%
Tous âges	57	74	101	115	124	133	149	188	218	75564	

Merci !



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

Bertrand Cariou
Thomas Goronflot
Christophe Leux
Sarra Smati
Samy Hadjadj



Sofiane Kab
Joseph Henny
Marcel Goldberg
Marie Zins



Antoine Rimbert
Antoine Lainé
Cédric Le May



Jérôme Boursier