Cas cliniques en lipidologie

Une hypertriglycéridémie sévère

E. BRUCKERT
Service d'Endocrinologie-métabolisme et Prévention des maladies cardiovasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP) et Institut hospitalo-universitaire cardiométabolique, PARIS.

Observation

Une patiente de 62 ans, sans antécédents notables, est adressée pour hypertriglycéridémie sévère et fluctuante malgré les conseils diététiques et un traitement par fibrates et oméga-3. Elle ne prend plus de médicaments.

Lors de la première consultation, l'interrogatoire ne révèle pas de déséquilibre diététique ni de consommation d'alcool. La pression artérielle est de 142/97 mmHg en consultation (normale en automesure). Le poids est de 59 kg pour une taille de 1,68 m, soit un IMC de 21 kg/m^2. Il n'y a pas de diabète (confirmé par une mesure normale de l'hémoglobine glyquée).

Bilan lipidique

Cholestérol total : 2,60 g/L ;
HDL-c : 0,69 g/L ; triglycérides : 4,60 g/L.
Apolipoprotéine B : 1,10 g/L ;
Apolipoprotéine A1 : 1,40 g/L.

Questions

- Comment interpréter ce bilan lipidique ?
- Quelle(s) pourrai(en)t être la ou les causes de cette hypertriglycéridémie ?
- Comment confirmer cette cause ?
- Quel risque athérogène ? Autre risque ?
- Quel traitement proposer ?

Commentaires et interprétation du bilan lipidique

- Le LDL n'est pas fourni par le laboratoire et le calcul par la formule de Friedewald n'est plus valide au-delà de 4 g/L de triglycérides. L'évaluation du LDL-c se fait donc par la mesure du LDL-c (possible dans tous les laboratoires en inscrivant sur l'ordonnance "Exploration d'une anomalie lipidique avec mesure du LDL-c") ou l'apolipoprotéine B.

- L'augmentation des triglycérides est le plus souvent liée aux VLDL (hypertriglycéridémie de type IV).

- Normalement, il existe une relation inverse entre triglycérides et HDL-c. Dans ce bilan, le HDL-c est élevé malgré une hypertriglycéridémie ***(tableau I)***.

Classification du taux de triglycérides à jeun (g/L)	
Normal	< 1,50
Limite	1,50-1,99
Élevé	2,00-4,99
Très élevé	≥ 5
Risque de pancréatite	> 10

Tableau I.

La cause de cette hypertriglycéridémie

La grande majorité des hypertriglycéridémies modérées sont liées à une augmentation des VLDL et sont des formes polygéniques aggravées ou non par des facteurs favorisants (diététique, poids, diabète, traitements comme la contraception, etc.).

L'histoire de cette patiente avec un poids normal, l'absence d'autre cause d'hypertriglycéridémie (diabète) et le HDL-c non bas sont évocateurs d'une consommation excessive d'alcool. La suspicion a été renforcée secondairement par l'augmentation du volume globulaire moyen sur la numération formule sanguine. Les autres marqueurs biologiques de la consommation d'alcool (*carbohydrate deficient transferrine*), gamma-glutamyl-transférase (γGT), aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT) ont une sensibilité et une spécificité en général faibles car d'autres processus biologiques, sans lien avec la consommation d'alcool, peuvent influencer les résultats (en particulier les γGT sont élevées dans la plupart des hypertriglycéridémies et des stéatoses). De plus, des consommations répétées et importantes peuvent également ne pas être détectées chez certains sujets, la variabilité interindividuelle étant importante. Il peut donc être intéressant de répéter le dosage. Les consultations successives avec la patiente ont finalement confirmé la consommation d'alcool par l'interrogatoire.

Le rôle de l'alcool sur les lipides circulants

La consommation d'alcool entraîne de façon constante une augmentation du HDL-cholestérol. Cette augmentation est plus marquée chez l'homme que chez la femme. L'augmentation respective de chacune des fractions dépend de la quantité d'alcool absorbée : l'absorption

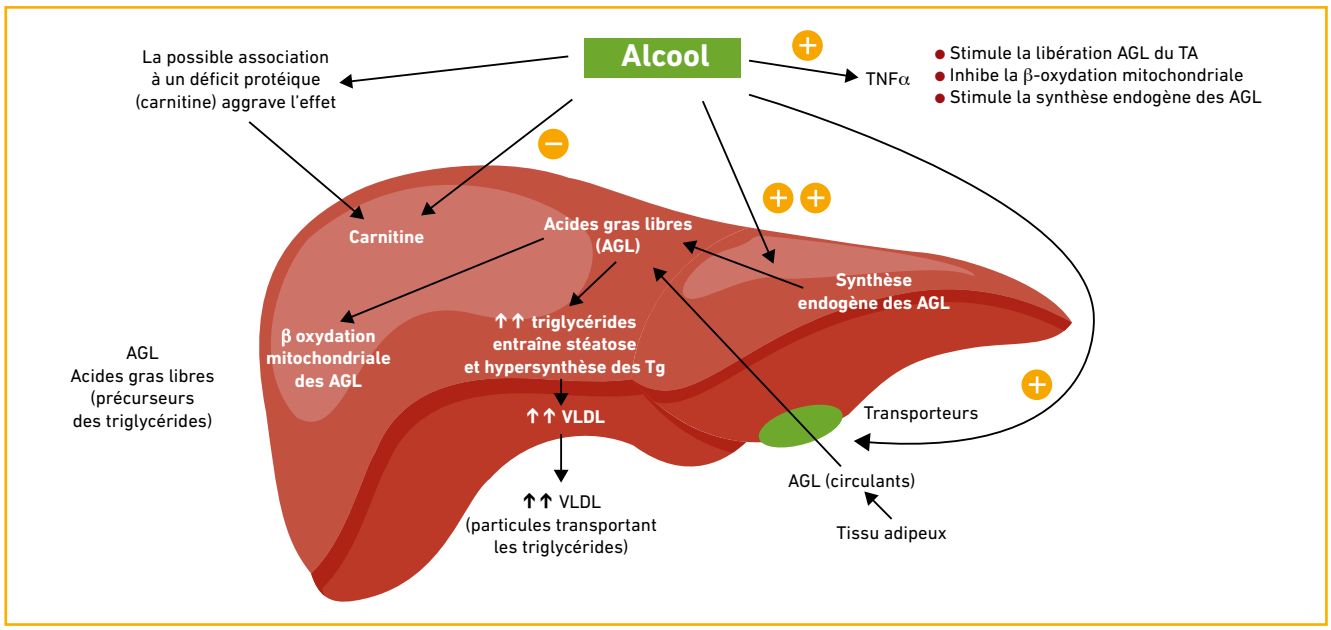

Fig. 1 : Effet de la consommation d'alcool sur le métabolisme des triglycérides.

importante de boissons alcoolisées augmente les deux fractions HDL2 et HDL3 alors que la consommation modérée d'alcool augmente surtout la fraction HDL3, plus pauvre en cholestérol.

La consommation d'alcool stimule la sécrétion d'apolipoprotéine A1 par les hépatocytes humains. Par ailleurs, l'alcool diminue l'activité de la CETP (*Cholesteryl Ester Transfert Protein*), qui est une enzyme clé permettant le transfert des esters de cholestérol des particules HDL vers les VLDL et les LDL. La réduction de son activité chez les buveurs excessifs peut donc contribuer à l'augmentation ou à la non-diminution du HDL-c habituellement observée avec l'hypertriglycéridémie.

L'effet de l'alcool sur les triglycérides est très variable. Il est probable que l'alcool soit un révélateur d'une hypertriglycéridémie polygénique. La charge génétique et le type des anomalies génétiques peuvent probablement expliquer que certains patients développent des hypertriglycéridémies majeures pour des consommations d'alcool qui seraient sans effet chez d'autres. Le mécanisme de l'augmentation des triglycérides liée à l'alcool est résumé sur la ***figure 1***.

En résumé, l'alcool augmente la synthèse des triglycérides (expliquant la stéatose) car cette augmentation est souvent plus importante que la synthèse des VLDL. L'augmentation des triglycérides intrahépatiques est elle-même la conséquence d'une hypersynthèse et d'un défaut de catabolisme des acides gras libres (AGL). L'alcool augmente le TNFα et d'autre facteurs inflammatoires qui contribuent à l'hypertriglycéridémie. Enfin, des déficits nutritionnels en protéines (et carnitine) peuvent aggraver le défaut de catabolisme, donc la stéatose et l'hypertriglycéridémie.

Les risques

Les risques d'une consommation d'alcool excessive sont, bien sûr, multiples. Les conséquences sur le métabolisme des lipides sont une stéatose avec ses complications possibles. Les conséquences d'une élévation majeure des triglycérides (> 10 g/L) sont la pancréatite aiguë. Dans ce cas, la pancréatite peut être favorisée à la fois par la consommation chronique d'alcool et par l'élévation majeure des triglycérides. Le risque d'athérosclérose est probablement faible (du fait de la grande taille des VLDL, donc de leur pénétration intimale possiblement faible), mais aucune donnée ne permet d'établir le rôle athérogène ou non des hypertriglycéridémies liées à l'alcool.

Le traitement

Il est en théorie simple puisque la réduction ou l'arrêt de la consommation excessive entraîne une normalisation des triglycérides. En pratique, il existe souvent une sensibilité croisée avec le fructose et la modération de la consommation en sucres est souvent associée. Il n'y a pas lieu de proposer de traitement médicamenteux chez cette patiente.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consulting/présentation pour Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, Mylan, Silence Therapeutic et Novartis.