

## Cas cliniques en lipidologie

# Hypertriglycéridémie chez un patient diabétique



**E. BRUCKERT**

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

### Observation

Un patient de 58 ans présente une dyslipidémie mixte en prévention primaire. Il a par ailleurs une hypertension artérielle traitée et contrôlée sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (moyenne en automesure: 132/88 mmHg).

Il a un diabète découvert 6 ans auparavant traité par metformine (1 000 mg 2 fois par jour). Il n'y a pas eu de retard diagnostique pour le diabète car le patient est régulièrement suivi depuis plus de 10 ans. Son hémoglobine glyquée est à 6,7 % et proche de cette valeur depuis la mise sous traitement après le diagnostic.

Le patient ne fume pas et n'a pas de microangiopathie (pas d'anomalie au fond d'œil et microalbuminurie < 20 mg/24 h). Son indice de masse corporelle est de 28,1 kg/m<sup>2</sup> avec une obésité abdominale sous diététique qu'il estime maximale. La clairance de la créatinine est à 67 mL/min.

Il a une stéatohépatite avec transaminases à environ 1,5 la valeur normale sans argument pour une fibrose (Fibroscan et FibroMax F1.A1).

### Bilan lipidique

Au bilan lipidique réalisé sous traitement comprenant une statine à dose maximale, on retrouve :

- cholestérol total : 2,38 g/L ;
- HDL-c : 0,31 g/L ;
- triglycérides : 5,25 g/L ;
- LDL-c mesuré : 0,96 g/L.

### Questions

>>> **Question 1 :** comment interpréter le bilan par rapport aux objectifs de LDL-cholestérol ?

>>> **Question 2 :** faut-il – et si oui comment – optimiser le traitement hypolipidémiant ?

### Commentaire et interprétation du bilan lipidique

>>> Le LDL-c est mesuré car le calcul n'est pas valide quand les triglycérides sont supérieurs à 4 g/L.

>>> Le patient est en prévention primaire et son risque cardiovasculaire est élevé [1]. Le calcul SCORE n'est pas possible puisque le patient est diabétique et traité pour l'hypertension artérielle. Le risque élevé est donc lié au diabète avec un autre facteur de risque (HTA). Toutefois, ce cas illustre la complexité

d'une bonne évaluation de ce risque. Le patient a, certes, un diabète mais celui-ci est récent (moins de 10 ans), sans retard diagnostique et bien équilibré. Ce sont 3 critères qui, dans les recommandations américaines, diminuent le risque moyen associé au diabète. Il a par ailleurs 3 des 13 facteurs indiqués dans les recommandations européennes associés à un surrisque : fonction rénale non normale, obésité abdominale et stéatohépatite (liste des facteurs dans le **tableau I**). Ces 3 facteurs ont probablement un certain niveau de redondance et il n'est pas sûr qu'ils s'additionnent ! Pour compléter l'évaluation, il faut rechercher chez ce patient des signes d'apnée du sommeil.

- Pauvreté
- Facteurs psychosociaux (ex.: stress chronique)
- Maladie psychiatrique majeure (ex.: dépression)
- Infection par le virus du sida
- Maladie inflammatoire chronique (ex.: polyarthrite rhumatoïde)
- Apnée du sommeil
- Obésité abdominale
- ATCD familial précoce cardiovasculaire
- Sédentarité
- Hypertrophie du ventricule gauche
- Fibrillation auriculaire
- Insuffisance rénale
- Stéatohépatite

**Tableau I :** Les 13 situations fréquentes associées à un surrisque selon les recommandations ESC/EAS de 2019.

## Cas cliniques en lipidologie

>>> Le patient a une bonne réponse thérapeutique sous statine et peut être considéré à l'objectif pour le LDL-c (moins de 1,00 g/L dans ce contexte de haut risque).

>>> Il garde une hypertriglycéridémie sévère malgré le traitement et la diététique. Il y a trois possibilités d'action théoriques : ne rien faire de plus, associer des fortes doses d'acide eicosapentaénoïque, ou EPA (mais la seule étude positive est en prévention secondaire [2] et le traitement n'est pas disponible en France) ou associer un fibrate (sauf le gemfibrozil qui est contre-indiqué en association à une statine).

### De nouvelles questions se posent

**Question 1 :** quels sont les arguments pour et contre la mise en route d'une bithérapie associant un fibrate ?

**Question 2 :** que disent les recommandations ?

### Arguments pour et contre la bithérapie

Une revue d'experts a essayé récemment de discuter l'intérêt ou pas d'associer un fibrate [3]. En effet, les recommandations indiquent simplement que l'association à un fibrate est une possibilité [1].

>>> **Arguments en faveur de la bithérapie :**

– la sévérité de l'hypertriglycéridémie (définition si > 5 g/L) et surtout l'association à une hypoHDLémie ;

– les données récentes incluant les études de randomisation mendélienne démontrant le rôle athérogène des triglycérides ;

– la diététique qui semble suivie (le cas ne mentionne toutefois pas si le patient fait de l'activité physique, or ce point est essentiel) ;

– le diabète avec le risque potentiel de microangiopathie (les fibrates ont un effet préventif mineur) ;

– le haut risque (les bithérapies ne sont habituellement pas proposées dans les situations de risque non élevé).

>>> **Argument en défaveur de la bithérapie :**

L'absence d'étude d'intervention ayant démontré de façon convaincante le bénéfice (seules les analyses en sous-groupe avec hypertriglycéridémie montrent une diminution du risque d'accident cardiovasculaire avec un fibrate seul ou associé à une statine) est en défaveur de la bithérapie.

Dans cette situation on ne peut pas être formel dans son choix. L'avis du patient est typiquement utile (observance, inquiétude sur le nombre de médicaments, etc.). Enfin, un essai avec analyse de l'efficacité et de la tolérance peut permettre de décider de maintenir ou pas la bithérapie. L'efficacité des fibrates est très variable d'un patient à l'autre.

### Conclusion

Les recommandations sont assez claires sur les objectifs de LDL-c mais laissent souvent le clinicien dans la difficulté quant à l'intérêt d'une bithérapie chez

un patient en hypertriglycéridémie. La décision ici serait plutôt d'associer un fibrate avec surveillance de l'efficacité et de la tolérance. Le fibrate gemfibrozil est contre-indiqué en association aux statines (interaction pharmacocinétique). Une étude est actuellement en cours avec un nouveau fibrate. Elle est pour la première fois conduite chez des patients hypertriglycéridémiques.

La stratégie pourra être différente quand le médicament utilisé dans l'étude REDUCE-IT sera disponible (EPA).

### BIBLIOGRAPHIE

1. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.
2. BHATT DL, STEG PG, MILLER M *et al.*; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2019;380:11-22.
3. AVERNA M, BANACH M, BRUCKERT E *et al.* Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients. A Statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis*, 2021;325:99-109.

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.