

Le dossier – Lipidologie

Hypertriglycéridémie : athérogène ou pas ?

RÉSUMÉ : Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans le monde. Le risque cardiovasculaire résiduel – qui se définit par le risque d'événements cardiovasculaires persistant malgré des objectifs thérapeutiques atteints en ce qui concerne le LDL-cholestérol (LDL-c), la pression artérielle et l'équilibre glycémique – est souvent associé à la dyslipidémie athérogène (DA). Cette DA, qui est principalement caractérisée par une hypertriglycéridémie à jeun et en postprandial (hyperlipidémie postprandiale), une baisse du HDL-c, une augmentation de la quantité de LDL petites et denses, est fréquemment retrouvée chez les sujets ayant un profil d'insulinorésistance, comme les patients diabétiques de type 2, les sujets présentant un surpoids, une obésité ou un syndrome métabolique.

De nombreuses données épidémiologiques, génétiques et biologiques montrent que l'élévation des lipoprotéines riches en triglycérides reflétée par le dosage sanguin des triglycérides et/ou la mesure du remnant-cholestérol (remnant-c = cholestérol total – LDL-c – HDL-c) représente un facteur de risque causal d'athérosclérose par des mécanismes directs et indirects. Les données des essais cliniques sont moins convaincantes mais des études récentes devraient influencer sur les recommandations actuelles.



R. VALERO

Aix-Marseille Univ/APHM/Inserm 1263/INRAE 1260/C2VN, Pôle ENDO, service de Nutrition-Maladies métaboliques-Endocrinologie, CHU de la Conception, MARSEILLE.

Les maladies cardiovasculaires (MCV), notamment d'origine athéromateuse, constituent la principale cause de mortalité dans le monde. Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire, les dyslipidémies et en particulier le lien entre le taux de LDL-cholestérol (LDL-c) et les MCV athéromateuses est indéniable [1]. L'intérêt clinique porté aux lipoprotéines riches en triglycérides (LRT), dont le marqueur biologique est le taux de triglycérides (TG) plasmatiques, a considérablement fluctué ces dernières décennies. Ces LRT ont été successivement considérées comme facteurs de risque des MCV athéromateuses ou "innocents" témoins de la baisse du HDL-c. En conséquence, les recommandations concernant le traitement des LRT ont largement évolué au fil du temps [2].

Risque cardiovasculaire résiduel

Il se définit par le risque d'événements cardiovasculaires qui persiste chez les sujets malgré des objectifs thérapeutiques atteints en ce qui concerne le taux de LDL-c, la pression artérielle et l'équilibre glycémique [3]. La dyslipidémie athérogène – qui est principalement caractérisée par l'augmentation des LRT et donc des TG à jeun et en postprandial (hyperlipidémie postprandiale), la baisse du HDL-C et l'augmentation de la quantité de LDL petites et denses – est souvent associée à ce risque cardiovasculaire résiduel et est fréquemment retrouvée chez des sujets à haut risque cardiovasculaire ayant un profil d'insulinorésistance comme les patients diabétiques de type 2, les sujets présentant un

Le dossier – Lipidologie

surpoids ou une obésité, ou un syndrome métabolique ainsi que les patients insuffisants rénaux chroniques [3, 4].

Mesure des LRT plasmatiques

Les LRT d'origine hépatique (VLDL et IDL) et intestinale (chylomicrons et leurs remnants) contiennent à la fois des TG, du cholestérol, des phospholipides et des protéines. La concentration plasmatique des LRT peut être évaluée par deux mesures simples : le taux de TG plasmatiques et le taux de remnant-cholestérol (remnant-c) qui peut être calculé par la formule : cholestérol total – LDL-c – HDL-c.

Données épidémiologiques

Plusieurs méta-analyses d'études épidémiologiques ont montré l'association positive entre l'élévation des TG plasmatiques et le risque de MCV athéromateuse, y compris après ajustement sur le taux de HDL-c [5, 6].

D'autres études ont montré une association positive entre l'élévation des TG plasmatiques non à jeun et la MCV athéromateuse (infarctus du myocarde, coronaropathie ischémique et accident vasculaire cérébral ischémique) ainsi qu'avec la mortalité totale [7-9].

Une méta-analyse d'études prospectives (*Emerging Risk Factors Collaboration Study* comprenant 302 430 sujets issus de 68 études) confirme une association positive entre le taux de TG à jeun et non à jeun et le risque de coronaropathie ischémique et d'AVC ischémique. Cependant, cette association est atténuée si l'on ajuste sur le taux de HDL-c et disparaît si l'on prend en compte le non-HDL-c [10].

Ces résultats suggèrent que ce n'est pas uniquement le contenu en TG des LRT qui est la cause *per se* de la maladie athéromateuse mais aussi leur contenu en cholestérol. De plus, les résultats

de l'étude poolée de la Copenhagen City Heart Study et de la Copenhagen General Population Study (82 890 sujets) montrent une augmentation continue du risque d'IDM avec l'augmentation du taux de remnant-c non à jeun de façon similaire à l'augmentation du LDL-c même après ajustement réciproque des deux paramètres [11]. De façon surprenante dans cette étude, le risque de mortalité toute cause croît de façon continue avec l'augmentation du taux de remnant-c mais pas avec l'augmentation du LDL-c. L'explication pourrait être que l'élévation du cholestérol total et du LDL-c est associée à l'augmentation des décès cardiovasculaires mais que l'élévation des TG (fréquemment présente chez les sujets "insulinorésistants") est associée à l'augmentation des décès cardiovasculaires mais aussi des décès par cancers ou d'autres causes, ce qui est connu dans cette population.

Au final, ces données épidémiologiques montrent une association entre l'élévation des LRT et le risque de MCV athéromateuse.

Données génétiques

L'une des plus importantes difficultés pour comprendre la relation de causalité entre l'élévation des LRT et l'augmentation du risque de MCV athéromateuse est l'aspect pléiotropique, c'est-à-dire l'existence de cette association entre l'élévation des TG et la baisse du HDL-c : qui est la poule et qui est l'œuf dans l'association causale avec la MCV athéromateuse [12] ? Deux études avec deux approches différentes, soutenues par d'autres études plus anciennes [2], sont arrivées à la même conclusion : l'élévation des LRT est causale de la MCV athéromateuse et pas la diminution du HDL-c [12, 13].

De nombreuses autres études ont montré que des mutations ou des variants de gènes impliqués dans le métabolisme des LRT augmentent le risque cardiovasculaire quand ils aboutissent à une aug-

mentation du taux de TG et diminuent le risque cardiovasculaire quand ils entraînent une baisse du taux de TG [2].

Une étude de randomisation mendélienne a également montré une association positive entre la réduction "génétique" des TG plasmatiques non à jeun et la baisse de la mortalité totale [14].

Au final, l'ensemble de ces données génétiques montre une association causale entre les LRT et le risque de MCV athéromateuse, voire la mortalité totale.

Données biologiques

Plusieurs mécanismes physiopathologiques impliquant les LRT dans l'athérosclérose, la thrombose et les MCV ont été montrés :

- activation par les LRT des leucocytes circulants créant une dysfonction endothéliale entraînant un recrutement de nouveaux leucocytes producteurs de cytokines responsables d'un environnement pro-inflammatoire, pro-coagulant et pro-athérogène [15];
- pénétration intimale des LRT de taille moyenne [2, 16, 17].
- rétention intimale des LRT par les macrophages avec accumulation de cholestérol et dégradation des TG en acides gras et monoglycérides qui sont toxiques pour les tissus et potentiellement pro-inflammatoires [2].

En résumé, la séquence physiopathologique pourrait être : l'élévation des LRT s'accompagne d'une activation des leucocytes circulants, de leur pénétration et de leur rétention dans l'intima, créant une inflammation locale et générale avec notamment la formation de cellules spumeuses conduisant à l'athérosclérose et aux MCV.

Essais cliniques randomisés

>>> En ce qui concerne les fibrates, qui sont considérés comme le traite-

ment de première intention de l'hypertriglycéridémie après l'échec des mesures hygiéno-diététiques, une méta-analyse de 18 essais contrôlés randomisés (45 058 sujets) a montré pour le groupe de sujets sous fibrates une réduction significative de 10 % des événements cardiovasculaires majeurs, de 13 % des événements coronariens mais sans réduction de la mortalité cardiovasculaire ou totale [18].

>>> Une méta-analyse a confirmé l'intérêt des fibrates dans le sous-groupe de sujets présentant une dyslipidémie athérogène résiduelle (élévation des TG et baisse du HDL-c) avec une réduction significative de 35 % des critères définis pour chaque étude qui n'est pas retrouvée dans le groupe sans dyslipidémie athérogène [19]. Une étude sud-coréenne "de vie réelle" a montré, sur un suivi moyen de 3 ans, une baisse significative des AVC, de la mortalité cardiaque et totale chez des patients diabétiques de type 2 sous fénofibrate *versus* sans fénofibrate [20].

>>> L'étude randomisée PROMINENT se proposait d'analyser l'effet du pémafibrate *versus* placebo chez 10 000 patients diabétiques de type 2 en prévention primaire (1/3) ou secondaire (2/3) sous statine et/ou un LDL-c \leq 1 g/L avec un profil lipidique de dyslipidémie athérogène: TG entre 2 et 4,99 g/L et HDL-c \leq 0,4 g/L [21]. Cependant, un communiqué de presse du 8 avril 2022 a annoncé l'arrêt prématuré de l'étude pour inefficacité.

>>> En ce qui concerne les oméga-3, qui sont actuellement indiqués à forte dose dans l'hypertriglycéridémie sévère \geq 5 g/L résistante aux mesures hygiéno-diététiques et à un fibrate à dose optimale, deux méta-analyses d'essais contrôlés randomisés dont une récente (77 917 sujets; dose d'EPA: acide eicosapentaénoïque entre 226 et 1 800 mg/j) ont montré un effet neutre sur la mortalité et les événements cardiovasculaires [22, 23]. Cependant, une étude récente

(REDUCE-IT) randomisée a montré, chez 8 179 patients en prévention secondaire ou diabétiques à haut risque cardiovasculaire, sous statine avec des TG entre 1,35 et 4,99 g/L et un LDL-c entre 0,41 et 1 g/L, sur un suivi médian de 4,9 ans, qu'un traitement à forte dose de 4 g/j d'EPA s'accompagne d'une baisse significative de 25 % du critère primaire (décès cardiovasculaires, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronarienne, angor instable), de 20 % de la mortalité cardiovasculaire, de 28 % des AVC fatal et non fatal et non significative de 13 % de la mortalité totale [24].

Au final, les données des essais cliniques sont moins nettes que les données épidémiologiques, génétiques et biologiques concernant le rôle des LRT dans le risque de MCV athéromateuse.

■ Conclusion

De nombreux arguments épidémiologiques, génétiques et biologiques montrent que l'élévation des LRT reflé-

POINTS FORTS

- La concentration plasmatique des lipoprotéines riches en triglycérides (LRT) peut être évaluée par deux mesures simples: le taux de triglycérides plasmatiques et le taux de remnant-cholestérol (remnant-c) qui se calcule par la formule suivante: remnant-c = cholestérol total – LDL-c – HDL-c.
- Les données épidémiologiques montrent une association entre l'élévation des LRT et le risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse et de mortalité.
- Les données génétiques montrent une association entre l'élévation des LRT et le risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse et de mortalité.
- Les données biologiques montrent une participation, par des mécanismes directs et indirects, des LRT aux processus d'athérosclérose.
- Les données des essais cliniques sont moins convaincantes mais des études récentes devraient influencer sur les recommandations actuelles.

tée par le dosage sanguin des triglycérides et/ou la mesure du remnant-c représente un facteur de risque causal d'inflammation, d'athérosclérose et de mortalité totale. L'effet athérogène de ces LRT passe par des mécanismes indirects, comme la dyslipidémie athérogène ou l'inflammation, ou plus directs comme la formation de cellules spumeuses. Les données des essais cliniques sont moins convaincantes en dehors d'analyses souvent post-hoc de sujets présentant la dyslipidémie athérogène mais les études récentes devraient influencer sur les recommandations actuelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. FERENC BA, GINSBERG HN, GRAHAM I *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017;38:2459-2472.
2. NORDESTGAARD BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic

Le dossier – Lipidologie

- Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*, 2016;118:547-563.
3. FERRARI R, AGUIAR C, ALEGRIA E *et al*. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia. *Eur Heart J*, Suppl 2016;18(Suppl C):C2-C12.
 4. AGUIAR C, ALEGRIA E, BONADONNA RC *et al*. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl*, 2015; 19:1-12.
 5. HOKANSON JE, AUSTIN MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*, 1996;3:213-219.
 6. SARWAR N, DANESH J, EIRIKSDOTTIR G *et al*. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*, 2007;115:450-458.
 7. NORDESTGAARD BG, BENN M, SCHNOHR P *et al*. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*, 2007;298:299-308.
 8. FREIBERG JJ, TYBJAERG-HANSEN A, JENSEN JS *et al*. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*, 2008;300:2142-2152.
 9. BANSAL S, BURING JE, RIFAI N *et al*. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*, 2007;298:309-316.
 10. Emerging Risk Factors Collaboration; DI ANGELANTONIO E, SARWAR N, PERRY P *et al*. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, 2009;302:1993-2000.
 11. VARBO A, FREIBERG JJ, NORDESTGAARD BG. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem*, 2015;61:533-543.
 12. VARBO A, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A *et al*. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2013;61:427-436.
 13. DO R, WILLER CJ, SCHMIDT EM *et al*. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet*, 2013; 45:1345-1352.
 14. THOMSEN M, VARBO A, TYBJAERG-HANSEN A *et al*. Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a mendelian randomization study. *Clin Chem*, 2014;60:737-746.
 15. ALIPOUR A, ELTE JWF, VAN ZAAANEN HCT *et al*. Novel aspects of postprandial lipemia in relation to atherosclerosis. *Atheroscler Suppl*, 2008;9:39-44.
 16. PROCTOR SD, VINE DF, MAMO JC. Arterial retention of apolipoprotein B48 and B100-containing lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 2002; 13:461-470.
 17. GOLDBERG IJ, ECKEL RH, MCPHERSON R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011;31:1716-1725.
 18. JUN M, FOOTE C, LV J *et al*. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:1875-1884.
 19. SACKS FM, CAREY VJ, FRUCHART JC. Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2010;363:692-694.
 20. JO SH, NAM H, LEE J *et al*. Fenofibrate Use Is Associated With Lower Mortality and Fewer Cardiovascular Events in Patients With Diabetes: Results of 10,114 Patients From the Korean National Health Insurance Service Cohort. *Diabetes Care*, 2021;44:1868-1876.
 21. PRADHAN AD, PAYNTER NP, EVERETT BM *et al*. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J*, 2018;206:80-93.
 22. HOOPER L, THOMPSON RL, HARRISON RA *et al*. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*, 2006;332:752-760.
 23. AUNG T, HALSEY J, KROMHOUT D *et al*. Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol*, 2018;3: 225-234.
 24. 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.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.