



Cercle Cœur et Métabolismes

Société Française de Cardiologie

## IMPORTANCE DU RÔLE DES TRIGLYCÉRIDES DANS LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

1. Comment déterminer l'hypertriglycéridémie ?

2. Quelles sont les causes de l'hypertriglycéridémie ?

3. Quel est le rôle des triglycérides dans le risque cardiovasculaire ?

4. Faut-il agir sur le taux de triglycérides chez un patient en prévention secondaire avec un taux de LDL Cholestérol contrôlé à l'objectif ?

5. Quelles évidences proviennent d'études génétiques ?

6. Quel rôle pour les mesures hygiéno-diététiques en présence d'une hypertriglycéridémie ?

7. Quelles sont les approches médicamenteuses à adopter pour réduire le risque cardiovasculaire résiduel associé aux triglycérides ?

## EN SYNTHÈSE

---

Au-delà du rôle bien établi des LDL dans le processus d'athérosclérose, de plus en plus d'arguments indiquent que les lipoprotéines riches en triglycérides participent à ce processus.

- Le cholestérol contenu dans les produits d'hydrolyse de ces lipoprotéines riches en triglycérides (ou remnants) est autant athérogène que le cholestérol des LDL .
- Ces remnants ont également un rôle clé dans le processus inflammatoire [1].

De plus en plus d'arguments épidémiologiques, génétiques et cliniques sont en faveur d'une prise en compte des triglycérides pour réduire le risque cardiovasculaire, en complément d'un abaissement du taux de LDL-C.

## POINTS CLÉS A RETENIR

---

L'excès de lipoprotéines riches en triglycérides participe également à l'athérogénèse (au-delà du rôle des particules LDL dans le processus d'athérosclérose).

Des données génétiques montrent une relation entre des variants augmentant ou abaissant le taux des triglycérides et le risque cardiovasculaire, ce qui est en faveur d'un lien causal avec les maladies cardiovasculaires.

Il est recommandé d'utiliser une statine en première intention pour réduire le risque cardiovasculaire chez les sujets à haut risque présentant une hypertriglycéridémie modérée.

De nouvelles données épidémiologiques et issues d'études de prévention secondaire chez des patients traités par statine suggèrent qu'un taux élevé de triglycérides est le marqueur d'un risque cardiovasculaire résiduel et permet d'identifier un sous-groupe de patients nécessitant une intensification du traitement.

En cas d'élévation des triglycérides, l'objectif secondaire est d'abaisser le taux de non-HDL cholestérol qui est plus fortement associé avec le risque cardiovasculaire que le LDL-Cholestérol chez les patients avec excès de triglycérides.

# 1

## COMMENT DÉTERMINER L'HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE ?

### Classification du taux de triglycérides à jeun (g/l)

Optimal .....	< 1.00
Normal .....	< 1.50
Limite .....	1.50 - 1.99
Élevé .....	2.00 - 4.99
Très élevé .....	> 5.00

Le taux de triglycérides est un paramètre très fluctuant en fonction des conditions de dosage à jeun ou non à jeun, et également en fonction des habitudes alimentaires et de l'activité physique et du contrôle glycémique chez le diabétique. En général une hypertriglycéridémie est définie comme un taux de triglycérides > à 1.50 g/l à jeun.

Il existe également quelques cas d'hypertriglycéridémie majeure (> 10 g/l) qui peuvent s'accompagner d'une xanthomatose éruptive (lésions cutanées), de douleurs abdominales avec, comme risque essentiel, la survenue d'une pancréatite aiguë. Pour ces hypertriglycéridémies majeures, le plus souvent génétiques (syndrome d'hyperchylomicronémie familiale) ou induites par l'alcool, le risque cardiovasculaire passe au second plan.

# 2

## QUELLES SONT LES CAUSES DE L'HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE ?

Une élévation des triglycérides s'observe très fréquemment :

- Chez le sujet obèse ou avec excès de poids androïde,
- Chez le sujet avec syndrome métabolique,
- Chez le sujet avec diabète surtout de type 2.

Dans toutes ces situations cliniques, un taux de triglycérides élevé est associé à une baisse des HDL et à une prépondérance de LDL petites et denses, constituant la classique triade lipidique athérogène.

En présence d'une hypertriglycéridémie, il faut toujours rechercher une cause secondaire dont les plus fréquentes sont :

- Le diabète,
- L'Hypothyroïdie,
- L'insuffisance rénale ou le syndrome néphrotique,
- Les médicaments,
- Causes nutritionnelles (sucre, alcool, obésité)

## QUEL EST LE RÔLE DES TRIGLYCÉRIDES DANS LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?

3

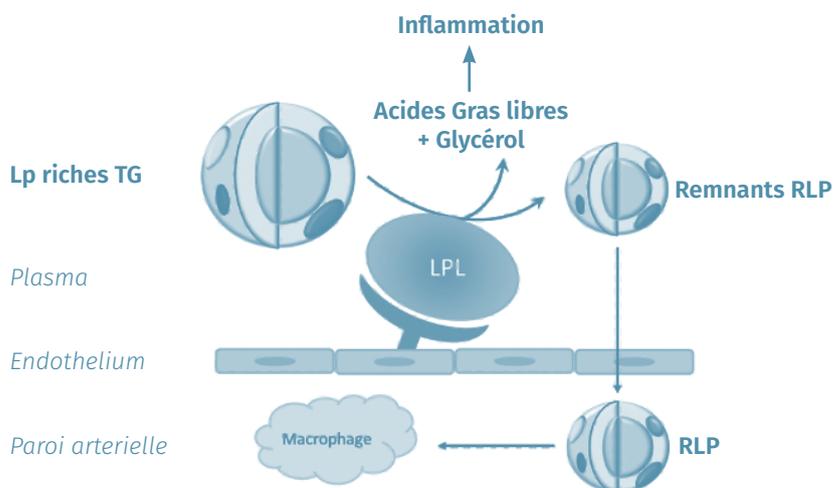
Les triglycérides sont un des composants majeurs des lipoprotéines riches en triglycérides qui incluent les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et les chylomicrons, synthétisés et sécrétés respectivement par le foie et par les entérocytes.

L'enzyme-clé dans la régulation des lipoprotéines riches en triglycérides est la lipoprotéine lipase qui assure l'hydrolyse du contenu en triglycérides des VLDL et des chylomicrons, pour produire des remnants enrichis en cholestérol. Ce sont ces remnants qui participent au développement de l'athérosclérose par leur possibilité de pénétrer dans l'intima artérielle avec induction d'une inflammation vasculaire [1].

C'est donc le cholestérol contenu dans les remnants qui est important dans l'évaluation du risque cardiovasculaire, mais son dosage n'est pas réalisable en pratique quotidienne. Pour les sujets avec un taux de triglycérides élevé, la façon la plus simple d'évaluer l'ensemble des lipoprotéines athérogènes est l'utilisation du non- HDL cholestérol qui correspond en fait à la somme du LDL Cholestérol et du cholestérol des remnants.

**non-HDL cholestérol = cholestérol total - HDL cholestérol**

Le taux de non-HDL cholestérol est proposé comme objectif secondaire en cas d'élévation des triglycérides. Par rapport à l'objectif de LDL Cholestérol, il faut ajouter 0.30 g/l pour l'objectif de non-HDL cholestérol.



C'est le cholestérol contenu dans les remnants qui est important dans l'évaluation du risque cardiovasculaire, mais son dosage n'est pas réalisable en pratique quotidienne.

4

## FAUT-IL AGIR SUR LE TAUX DE TRIGLYCÉRIDES CHEZ UN PATIENT EN PRÉVENTION SECONDAIRE AVEC UN TAUX DE LDL CHOLESTÉROL CONTRÔLÉ ?

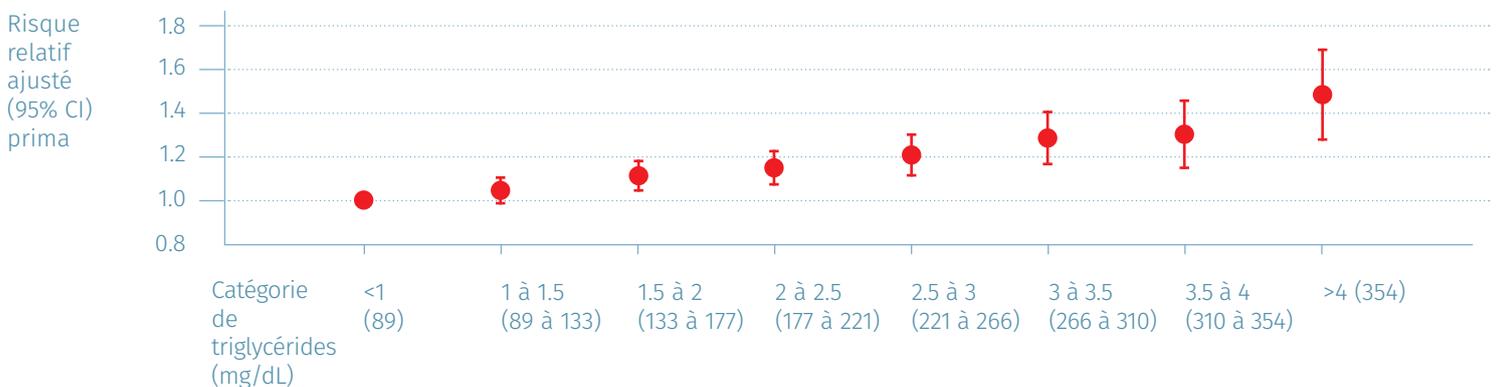
De nombreuses données épidémiologiques militent en faveur d'un rôle des triglycérides vis-à-vis du risque d'évènement coronarien. Mais chez un patient à haut risque vasculaire, les recommandations thérapeutiques proposent d'agir en priorité sur le taux de LDL Cholestérol, même chez les patients ayant un taux élevé de triglycérides (à l'exception des formes rares et sévères d'hypertriglycéridémie majeure).

La question est alors de savoir si le taux de triglycérides reste un prédicteur du risque cardiovasculaire résiduel chez les patients traités par statine.

- Plusieurs analyses complémentaires d'essais de prévention par les statines montrent que le taux de triglycérides sous traitement par statine est effectivement un prédicteur du risque cardiovasculaire résiduel ce qui est également le cas chez les diabétiques en prévention primaire.
- Dans une analyse complémentaire de l'étude TNT, le cholestérol des lipoprotéines riches en triglycérides est directement associé au risque résiduel [3].
- Dans une méta-analyse de 8 essais utilisant des statines, le risque cardiovasculaire résiduel chez les patients traités par statine et atteignant un taux de LDL Cholestérol < 1.0 g/l est significativement plus élevé chez les patients ayant un taux de non HDL cholestérol > 1.30 g/l, par rapport à ceux pour lesquels l'objectif d'un taux de non HDL cholestérol < 1.30 g/l est atteint [4].

**Risque d'évènements cardiovasculaires en fonction du taux de triglycérides dans une population de 196,717 patients en prévention secondaire dans l'Ontario (Canada) [5]**

Dans une large analyse du monde réel réalisée au Canada, en population générale, environ 25% des patients en prévention secondaire avaient une hypertriglycéridémie (définie par des taux de triglycérides entre 1.35 et 4.99 g/l) et un taux de LDL Cholestérol contrôlé (défini entre 0.41 et 1.0 g/l). Comme illustré sur la Figure, le risque d'évènements cardiovasculaires est directement associé au taux de triglycérides dans cette population canadienne [5].



## QUELLES ÉVIDENCES PROVIENNENT D'ÉTUDES GÉNÉTIQUES ?

Des études génétiques récentes apportent des arguments pour une relation causale entre les lipoprotéines riches en triglycérides et le risque de maladies cardiovasculaires, en particulier coronaires. Dans une analyse des effets d'allèles soit abaissant le taux de LDL Cholestérol, soit diminuant les triglycérides en activant la lipoprotéine lipase, les allèles activant la lipoprotéine lipase sont associés à une réduction du risque coronaire et de diabète.

De plus, lorsqu'il existe simultanément des allèles abaissant les taux de LDL Cholestérol et de triglycérides, l'effet apparaît additif vis-à-vis de la prévention de la maladie coronaire. Cela suggère que le risque résiduel observé sous traitement par statine chez des patients avec un taux de triglycérides élevé devrait pouvoir être réduit, en agissant sur le paramètre des triglycérides [6].

Dans une analyse de randomisation Mendélienne évaluant les effets des triglycérides et du LDL Cholestérol sur le risque coronaire, on note que, pour chaque abaissement de 0,10 g/l de l'apolipoprotéine B, les porteurs de variants de la lipoprotéine lipase, associés avec des taux plus bas de triglycérides, et les porteurs de variants du récepteur LDL, associés avec des taux plus bas de LDL Cholestérol, bénéficient d'une même réduction du risque coronaire [7]. Le bénéfice à réduire les taux de triglycérides et de LDL Cholestérol serait similaire par unité de changement de l'apolipoprotéine B et directement proportionnel à la réduction absolue de l'apolipoprotéine B, qui est une autre façon d'apprécier l'ensemble des lipoprotéines athérogènes.

## QUEL RÔLE POUR LES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES EN PRÉSENCE D'UNE HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE ?

En présence d'une hypertriglycéridémie, les mesures hygiéno-diététiques sont capitales, elles incluent une augmentation de l'activité physique et des mesures diététiques [8].

En dehors des exceptionnelles hyperchylomicronémies qui dépendent directement de la consommation de graisses, les hypertriglycéridémies ont classiquement une triple sensibilité diététique : l'alcool, les sucres d'absorption rapide, et l'excès pondéral (essentiellement abdominal).

La réduction pondérale, même modérée, est un objectif majeur. Une perte de poids de 5 à 10% permet de réduire d'environ 20% le taux de triglycérides. Outre l'activité physique, les mesures diététiques visent à rétablir une alimentation équilibrée avec réduction des graisses totales et en particulier des graisses saturées, limitation des sucres d'absorption rapide et de la consommation d'alcool.

5



Le risque résiduel observé sous traitement par statine chez des patients avec un taux de triglycérides élevé devrait pouvoir être réduit, en agissant sur le paramètre des triglycérides.

6

# 7

## QUELLES SONT LES APPROCHES MÉDICAMENTEUSES À ADOPTER POUR RÉDUIRE LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE RÉSIDUEL ASSOCIÉ AUX TRIGLYCÉRIDES ?



Peu de stratégies thérapeutiques médicamenteuses sont validées par des études de prévention cardiovasculaire

Au-delà des mesures hygiéno-diététiques qui restent l'élément clé dans la prise en charge d'une élévation du taux de triglycérides, peu de stratégies thérapeutiques médicamenteuses sont validées par des études de prévention cardiovasculaire.

La seule étude réalisée chez des patients traités par statine avec un taux de triglycérides élevé et un taux de LDL Cholestérol contrôlé est l'étude REDUCE-IT [9]. Dans cette étude l'apport de 4 g/j d'icosapent éthyl (ce qui correspond à de l'EPA pur) chez des patients soit en prévention secondaire, soit avec diabète et un autre facteur de risque, a permis de réduire de 25% les événements cardiovasculaires majeurs, chez des patients pour lesquels le taux de triglycérides à l'inclusion était en moyenne de 2.16 g/l avec un taux de LDL Cholestérol en moyenne à 0.75 g/l. Une autre étude de prévention STRENGTH réalisée avec un apport de 4g/j d'un mélange d'EPA et de DHA n'a pas montré de bénéfice cardiovasculaire alors que la baisse des triglycérides était comparable à celle observée dans REDUCE-IT. Ceci est en faveur d'un effet bénéfique spécifique de l' EPA qui n'apparaît pas uniquement lié à la baisse des triglycérides.

En conséquence, dans les recommandations européennes, il est indiqué que l'apport d'EPA à 4g/j devrait être considéré en association avec une statine chez des patients à haut ou très haut risque avec un taux de triglycérides élevé (entre 1.35 et 4.99 g/l), malgré un traitement par statine [8]. Le traitement par EPA purifié n'est pour l'instant pas disponible en France.

Dans ces mêmes recommandations, il est proposé d'associer le fénofibrate ou le bésafibrate à un traitement par statine chez des patients à haut risque cardiovasculaire pour lesquels persiste une augmentation des triglycérides au-delà de 2 g/l. Cette proposition est issue d'une analyse pré-spécifiée de l'étude ACCORD-Lipid réalisée avec l'association simvastatine/fénofibrate, mais nous manquons d'études spécifiques pour valider définitivement l'utilisation d'un fibrate. En tout cas le gemfibrozil ne doit pas être utilisé en association avec une statine, en raison d'un risque d'interaction médicamenteuse et de rhabdomyolyse. Un nouveau dérivé, le pémafibrate, qui est plutôt un modulateur sélectif des PPAR $\alpha$ , est en cours d'évaluation dans l'étude de prévention PROMINENT chez des patients diabétiques, traités par statine et présentant des taux de triglycérides élevé et un taux de HDL cholestérol bas.

# RÉFÉRENCES

---

1. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 473-83.
2. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1 - Executive summary. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 473-88.
3. Vallejo-Vaz AJ, Fayad R, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT Trial. *Circulation* 2018; 138: 770-81.
4. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1302-9.
5. Lawler PR, Kotri G, Koh M, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J* 2020; 41: 86-94.
6. Lotta LA, Stewart ID, Sharp SJ, et al. Association of genetically enhanced lipoprotein lipase-mediated lipolysis and low-density lipoprotein cholesterol-lowering alleles with risk of coronary disease and type 2 diabetes. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 957-66.
7. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA* 2019; 321: 364-73.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88.
9. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22.



## À PROPOS



Le Cercle Cœur et Métabolismes a été constitué en 2018 avec comme idée fondatrice la transversalité. C'est le constat renouvelé d'une convergence d'intérêts entre cardiologues, lipidologues et diabétologues autour des cardiopathies, des dyslipidémies et du diabète qui a conduit à envisager la création d'une entité commune au sein de la Société Française de Cardiologie. L'objet de cette nouvelle entité est de concrétiser une collaboration inter-spécialités autour de projets scientifiques, de projets de communications ou tout simplement de discussions et de réflexions.



La Société Française de Cardiologie développe et propage par tous les moyens et sous toutes leurs formes, l'étude et les recherches scientifiques dans les domaines de la physiologie, de la pathologie, de la prévention et des traitements cardiovasculaires.



Elle assure par le développement d'une formation continue de qualité la transmission des connaissances, à mesure de l'évolution des techniques et des progrès diagnostiques ou thérapeutiques dans la spécialité.



Elle indique les règles du bon exercice de la pratique cardiologique en fonction de l'évolution et des progrès des techniques de diagnostic, d'investigations et de traitement, par le moyen de guides ou de recommandations ou par tous autres moyens.