

Comment traiter une hypertriglycéridémie ?

Sybil Charrière

Disponible sur internet le :

Fédération d'endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et nutrition,
hôpital Louis-Pradel, hospices civils de Lyon, 28, avenue Doyen-Lépine, 69677 Bron
cedex, France
sybil.charriere@chu-lyon.fr

■ Points essentiels

Les hypertriglycéridémies (HTG) sont une pathologie très fréquente. Elles sont souvent secondaires à d'autres pathologies notamment nutritionnelles (syndrome métabolique, obésité, diabète de type 2, éthylisme...) ou à des médicaments.

Leur prise en charge est nécessaire pour limiter le risque de pancréatite aiguë et diminuer le risque cardiovasculaire.

Leur prise en charge est basée en 1^{re} intention sur les modifications du mode de vie avec pour la cible la réduction pondérale, des glucides simples et de l'alcool.

En cas d'HTG modérée (< 5 g/L), la cible lipidique prioritaire pour réduire le risque cardiovasculaire reste le LDLc avec introduction d'une statine si nécessaire.

En cas d'HTG sévère (TG > 5 g/L), un fibrate peut être utilisé en 1^{re} ligne.

Les associations statine-fibrate ou statine-EPA peuvent être utilisées chez les patients à haut risque cardiovasculaire conservant une HTG > 2 g/L sous statine + mesures diététiques, ou en cas de dyslipidémie mixte sévère.

■ Key points

How to treat hypertriglyceridemia?

Hypertriglyceridemia (HTG) is a very common pathology. It is often secondary to other pathologies; particularly nutritional ones (metabolic syndrome; obesity; type 2 diabetes; alcoholism; etc.) or to medications.

Their management is necessary to reduce the risk of acute pancreatitis and cardiovascular risk. The treatment is based primarily on lifestyle modifications with weight reduction, reduction of simple carbohydrates and alcohol intakes.

In case of moderate HTG (< 5 g/L), the priority lipid target to reduce cardiovascular risk remains LDLc with introduction of statin if necessary.

In case of severe HTG (TG > 5 g/L), a fibrate may be used as first line.

Statin-fibrate or statin-EPA combinations can be used in patients at high cardiovascular risk with HTG > 2 g/L under statin + dietary measures, or in cases of severe mixed dyslipidemia.

Introduction

L'hypertriglycéridémie (HTG) est une anomalie lipidique fréquente et facile à mettre en évidence. Les causes d'HTG sont multiples. Elles sont le plus souvent modérées, secondaires à d'autres pathologies notamment nutritionnelles (syndrome métabolique, obésité, diabète de type 2, éthylysme...) ou à des traitements, mais elles peuvent également être primitives, liées à des terrains génétiques de prédisposition avec un caractère parfois familiale. L'HTG est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et participe au risque cardiovasculaire résiduel des patients à haut risque cardiovasculaire déjà traité par statine et dont le LDC cholestérol (LDLc) est à l'objectif. Elle augmente également le risque de pancréatite aiguë surtout au-delà de 8,8 g/L (10 mmol/L). Après un rappel sur le diagnostic étiologique des HTG, nous détaillerons la prise en charge des HTG.

Définitions et rappels sur les étiologies des hypertriglycéridémies

Définitions et prévalence

On parle d'HTG lorsque que les TG (triglycérides) dépassent 1,50 g/L. Les définitions ne sont pas consensuelles entre les différentes sociétés savantes. L'EAS/ESC est 2021 a retenu comme seuil [1] :

- HTG modérée entre 1,50 et 5 g/L ;
- HTG sévère entre 5 et 8,80 g/L ;
- HTG extrême ou majeure au-delà de 8,80 g/L.

On distingue les HTG pures avec élévation isolée des TG et LDLc normal (< 1,60 g/L), des dyslipidémies mixtes dans lesquelles l'HTG est associée à une augmentation du LDL cholestérol (LDLc). Dans le cadre syndrome métabolique, l'HTG s'associe généralement à une diminution de HDL cholestérol (HDLc).

Le calcul du LDLc par la formule de Friedwald n'est pas utilisable lorsque les TG sont supérieurs à 3,5 g/L. Il faudra alors utiliser le dosage de l'apoB ou du non HDLc (HDLc = cholestérol total-HDLc) pour évaluer le risque cardiovasculaire associé à la charge en cholestérol et les cibles thérapeutiques (tableau I) [2].

L'HTG est très fréquente en population générale, de 15 à 30 % de la population adulte dans les grandes études de cohortes [3,4]. Dans la population française, d'après les données issues du registre MONICA en 2006-2007, la prévalence de l'hypertriglycéridémie pure (TG > 2 g/L, LDLc < 1,60 g/L) était de 5,4 % et de

l'hyperlipidémie mixte (TG > 2 g/L et LDLc > 1,60 g/L) de 3,1 % [5].

Étiologies des HTG

La figure 1 présente un arbre diagnostique des HTG et le tableau II la liste des causes secondaires à rechercher devant toutes HTG. La recherche étiologique est importante car la correction d'une cause secondaire sera une des étapes de la prise en charge thérapeutique.

Les HTG majeures ou hyperchylomicronémies (TG > 8,8 g/L ou 10 mmol/L) constituent une entité distincte avec 2 tableaux cliniques. Le syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHF) est une pathologie monogénique rare (1/10⁶) très sévère avec des pancréatites aiguës récidivantes, des TG souvent constamment au-delà de 10 mmol/L malgré la prise en charge diététique dans un contexte de mutations homozygotes du gène de la lipoprotéine lipase ou des gènes régulateurs de son activité (APOA5, APOC2, GPIHBP1, LMF1). Le syndrome d'hyperchylomicronémie multifactorielle (SHM) est plus fréquent (1/10³ à 10⁴), moins sévère, avec des pics d'HTG majeures évoluant par poussées en fonction des facteurs environnementaux sur un terrain génétique moins de prédisposition polygénique avec des mutations hétérozygotes des mêmes gènes et/ou des cumuls de variants fréquents (avec en plus APOC3 et l'APOE), et un risque moins élevé de pancréatite aiguë (environ 20 %) [6].

Risques associés à l'HTG

Pancréatite aiguë

Si on retenait classiquement le seuil de 10 mmol/L ou 8,8 g/L pour considérer un risque élevé de pancréatite aiguë, les études de ces dernières années ont montré que cette valeur seuil est discutable puisque le risque est augmenté dès des valeurs d'HTG modérée et augmente progressivement avec l'intensité de l'HTG. Dans l'étude Copenhague Heart Study, incluant plus de 100 000 personnes, le risque ajusté de pancréatite aiguë était de 1,17 (95 % CI, 1,10-1,24) pour toute augmentation de 0,89 g/L (1 mmol/L) de TG [7,8].

TG et risque cardiovasculaire

Si le risque cardiovasculaire associé à l'HTG a longtemps été débattu, les TG sont désormais considérés comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, aussi bien à jeun et encore plus non à jeun, y compris après ajustement sur le HDLc, grâce aux données épidémiologiques, aux données des études de randomisation mendélienne, et aux données des essais cliniques sous statine montrant une association des TG au risque cardiovasculaires sous statine [9-11].

Traitement des HTG

Les objectifs de la prise en charge d'une HTG sont de limiter le risque de pancréatite aiguë surtout pour les HTG sévères (> 5 g/L) et majeures (> 8,85 g/L), et dans tous les cas y compris dans les formes modérées réduire le risque cardiovasculaire.

TABLEAU I

Correspondance entre LDLc, non-HDLc et apolipoprotéine B. D'après [2].

LDLc	Non-HDLc	Apolipoprotéine B
1,00 g/L	1,31 g/L	1,00 g/L
0,70 g/L	1,00 g/L	0,80 g/L
0,55 g/L	0,85 g/L	0,65 g/L

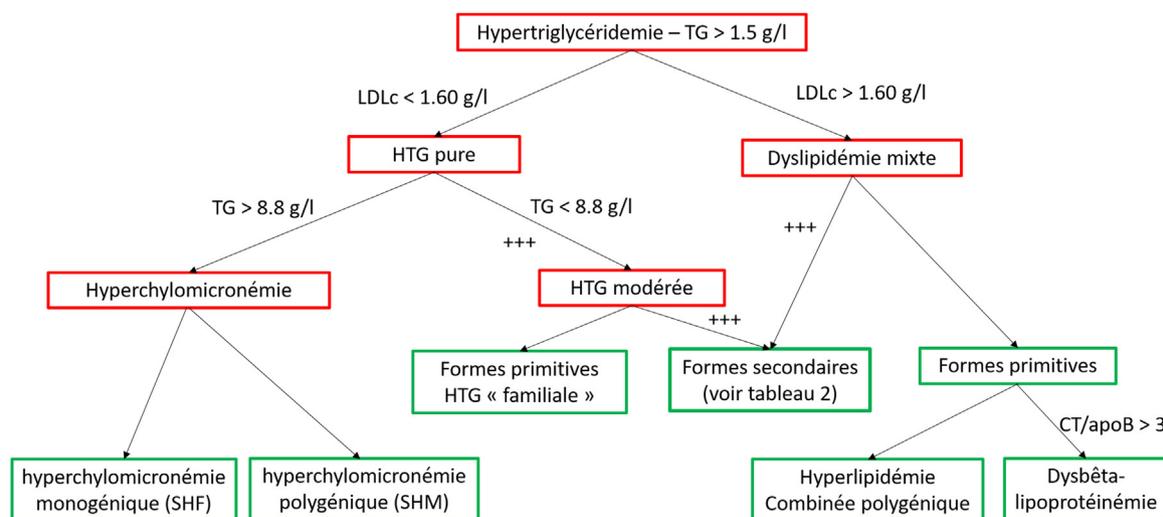


FIGURE 1

Arbre diagnostique devant une HTG

CT/apoB : ratio cholestérol total en g/L/apoB en g/L

TABLEAU II

Les principales causes d'HTG secondaires et les anomalies lipidiques induites.

	TG	HDLc	LDLc
Obésité	↗	↘	→
Syndrome métabolique	↗	↘	→
Diabète	↗	↘	→
Alcoolisme	↗	↗	→
Hypothyroïdie	→ ou ↗	→ ou ↘	↗
Syndrome de Cushing	→ ou ↗	↗	↗
Insuffisance rénale	↗	↘	→
Syndrome néphrotique	→ ou ↗	→ ou ↘	↗
VIH/antirétroviraux	↗	↘	→
Grossesse (++) T2/T3)	↗	↗	↗
Estrogènes	↗	↗	→ ou ↘
Corticoïdes	→ ou ↗	↗	↗
Bêtabloquants	↗	↘	→
Thiazidiques	↗	→	↗
Acide rétinoïque	↗	→	→
Immunosuppresseurs	→ ou ↗	→	↗
Neuroleptiques	↗	↘	→

TG : triglycérides.

La prise en charge d'une HTG peut se décomposer en 3 étapes :

- prise en charge des pathologies associées et facteurs secondaires ;
- mettre en place des modifications du mode vie sur le plan alimentaire et de l'activité physique ;
- discuter un traitement médicamenteux

Traitement des pathologies associées et facteurs secondaires

La 1^{re} étape du traitement d'une HTG sera la correction des facteurs secondaires, notamment la prise en charge de l'obésité, le traitement d'un diabète de type 2 déséquilibré, l'arrêt d'une corticothérapie ou d'une contraception œstro-progestative. ...

Modification thérapeutique du mode de vie

Les mesures visant à modifier le mode de vie sont essentielles à la prise en charge des HTG qui sont très sensibles à la prise en charge diététique et à l'activité physique. Ces mesures sont d'autant plus importantes que l'efficacité des traitements médicamenteux disponibles actuellement sont limités tant sur la réduction de TG que sur le niveau de preuve sur la réduction du risque cardiovasculaire.

Ces mesures font baisser les TG de 20 à 50 %. Toutefois, il n'existe pas de données spécifiques permettant de montrer une efficacité à long terme de la prise en charge de l'HTG sur la réduction du risque de pancréatite aiguë ni sur la mortalité totale ou les événements cardiovasculaires dans les études d'intervention nutritionnelle ou de modification du mode de vie. Les 3 axes de prise en charge nutritionnelle incluant l'activité physique sont la réduction du poids, la réduction de la consommation d'alcool et des sucres simples. D'autres conseils visant

à réduire les TG ou s'intégrant dans un cadre plus général de prévention cardiovasculaire seront également données [3,4].

Réduction pondérale

Une perte de poids de 5 à 10 % s'accompagne d'une réduction des TG de 20 à 30 %, ainsi que d'une augmentation du HDLc de 8 à 10 % (et une réduction du LDLc de 15 %), en grande partie par amélioration de la sensibilité à l'insuline. La baisse des TG est proportionnelle à la perte de poids : une méta-analyse a montré que pour chaque kilo de poids perdu, les TG diminuent d'environ 1,9 % [3,12].

Réduction des apports glucidiques

Les régimes riches en glucides (> 50 – 60 % glucides) ont un effet défavorable sur les TG. L'effet hypertriglycéridémiant des glucides est toutefois principalement lié à la consommation de sucres dits « simples » en particulier le fructose ou de sucres à index glycémique élevé, notamment dans les boissons sucrées. Une consommation plus de 100 g de fructose par jour ou de plus de 10 % des AET sous formes de sucres ajoutés augmentent les TG [13]. Le remplacement de ces sucres à index glycémiques élevés par des sucres à index glycémique faible permet une diminution des TG de 15 à 25 %. Une réduction trop importante des glucides totaux dans l'alimentation serait cependant néfaste, en risquant d'augmenter la ration lipidique, et donc les apports caloriques. En pratique, il faut donc essayer de garder un apport modéré en glucides (autour de 50 % des apports énergétiques totaux (AET)) en favorisant les glucides dits « lents » et à index glycémique faible [3].

Alcool

La consommation chronique d'alcool est un facteur d'HTG. Toutefois, la sensibilité à l'alcool est variable selon les patients. En cas d'HTG, le contrôle des TG après une période d'abstinence (ou de réduction importante) est important pour tester cette sensibilité individuelle de l'HTG à l'alcool. Une consommation modérée d'alcool, en particulier associée à une consommation de glucides simples peut entraîner une augmentation importante des TG chez certains patients. [3,14].

Autres mesures diététiques

D'autres mesures diététiques sont également intéressantes soit pour leur effet hypotriglycéridémiant, soit pour leur effet plus global sur la prévention des maladies cardiovasculaires [3,4,15].

Diminuer les apports en acides gras saturés (AGS)

Les régimes riches en AGS dégradent la sensibilité à l'insuline. Le remplacement des AGS saturés par des AG mono-insaturés (AGMI) améliore sensibilité à l'insuline et les TG. Les apports élevés d'AGS ont par ailleurs un effet délétère sur le LDLc et le risque cardiovasculaire [3,4].

Augmenter les apports d'AG polyinsaturés (AGPI) de la série n-3 (oméga 3)

À la dose de 2 à 4 g/j, les AG oméga 3 à longue chaîne (EPA et DHA) ont un effet hypotriglycéridémiant (voir traitement). Mais il s'agit de doses « pharmacologiques » qui ne peuvent pas être

atteintes par la consommation d'aliments riches en oméga 3 comme les poissons gras, ou les huiles riches oméga 3 (colza, noix). La consommation d'oméga 3 d'origine alimentaire a cependant un intérêt en termes de prévention cardiovasculaire. En effet, de nombreuses études épidémiologiques montrent un lien entre la consommation de poissons, et une diminution de la mortalité totale et des événements cardiovasculaires [16].

Diminuer la consommation d'AG trans

Les études épidémiologiques ont montré qu'une consommation excessive d'AG trans (apports supérieurs à 2 % de l'apport énergétique total) est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les AG trans ont un effet délétère sur les TG et les autres lipoprotéines athérogènes (augmentation du LDLc, baisse du HDLc). Tout remplacement de 1 % des AG trans par des AGMI ou des AGPI s'accompagne d'une réduction des TG de 1 % [17].

Régime de type méditerranéen

Les données épidémiologiques et plusieurs études d'intervention ont montré un effet favorable d'un régime de type méditerranéen riches en AGMI, AGPI et en fibres, comparés à un régime pauvre en lipides en particulier chez les patients à haut risque cardiovasculaire présentant un syndrome métabolique, avec une diminution des triglycérides de 10 à 15 % et une réduction de la prévalence de l'hypertriglycéridémie. Une méta-analyse récente montre qu'un régime méditerranéen réduit le risque de syndrome métabolique et améliore les composantes du syndrome métabolique dont les TG de 12 %. Il existe par ailleurs une relation inverse dans les études épidémiologiques entre la consommation de fibres et les concentrations plasmatiques de TG. Les régimes riches en glucides et riches en fibres font davantage baisser les TG (–13 %) que les régimes modérés en glucides et pauvres en fibres [18,19].

Activité physique

Une activité physique de haute intensité ou d'intensité modérée de 45 min à 1 h 5 jours/7 peut réduire les triglycérides de 30 %. Elle va améliorer l'insulinosensibilité. Par ailleurs, l'exercice physique combiné à la restriction calorique est plus efficace que le régime seul, sur la perte de poids [3,4].

Recommandations spécifiques pour les HTG majeures

Outres les conseils précédents, il faudra souvent mettre en place des régimes hypolipidiques plus stricts en cas d'hyperchylomicronémies (< 30 % dans les formes multifactorielles, et < 10 % dans les formes monogéniques « familiales ») pour contrôler au mieux l'HTG, très difficiles à suivre en pratique courante, avec une supplémentation en oméga 3, conduisant à des régimes hyperprotidiques pour éviter d'être trop hyperglucidiques [6].

En résumé et en pratique

Les recommandations de prise en charge nutritionnelle et du mode de vie dans l'HTG sont résumés dans le [tableau III](#), gradées selon les recommandations EAS/ESC de 2019 [15].

En pratique, on conseillera au patient :

TABLEAU III

Recommandations nutritionnelles en cas d'HTG, gradées selon les recommandations EAS/EAS de 2019 [15]

Recommandations	Efficacité	Niveau de preuve
Réduction pondérale	+	A
Réduction de la consommation d'alcool	+++	A
Augmentation du niveau d'activité physique	++	A
Réduire les apports totaux en glucides	++	A
Réduire les apports en sucres simples	++	B
Remplacer les AGS par des AGMI ou AGPI	+	B

AGMI : acides gras mono-insaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; AGS : acides gras saturés.

- de pratiquer une activité physique régulière ;
- de réduire les apports caloriques totaux en cas d'excès de poids ;
- de diminuer la consommation d'alcool, bière, boissons sucrées et autre produits sucrés...y compris les fruits pour les gros consommateurs (limiter à 2-3 unités/jour) ;
- de consommer des légumes et féculents à chaque repas ;
- préférer les viandes blanches à la viande rouge. Eviter la charcuterie.
- consommer du poisson 2 fois par semaine dont une fois du poisson gras (saumon, thon, sardines, maquereaux...) ;
- limiter le beurre et la crème fraîche. Pour l'assaisonnement on privilégiera les huiles végétales (olive, colza, noix...) en quantité contrôlée si excès pondéral ;
- limiter le fromage et privilégier les laitages écrémés, fromages blancs et yaourt ;
- ne pas dépasser 2 verres de vin rouge/jour pas tous les jours pour les hommes et 1 pour les femmes, une abstinence complète étant parfois nécessaire dans certaines formes très sensibles à l'alcool.

Les conseils alimentaires devront être adaptés à la situation individuelle de chaque patient, tenable dans le temps par le patient dans un objectif de modification durable de ses habitudes de vie et non d'un régime restrictif sur une courte période et progressifs : cibler dans un premier temps le facteur le plus important relevé après l'interrogatoire sur le mode de vie et les habitudes alimentaires (réduction pondérale si l'obésité est au premier plan, réduction de l'alcool, arrêt des boissons sucrées chez un fort consommateur de soda, arrêt des grignotages sucrés...).

Il faudra bien entendu également prendre en charge les autres facteurs de risque cardiovasculaires comme le tabagisme, l'HTA...

Prise en charge médicamenteuse dans l'HTG

Une prise en charge médicamenteuse des HTG doit être proposée si l'HTG n'est pas contrôlée par les mesures de

modifications du mode de vie, notamment si les TG restent supérieures à 5 g/L, afin de pour réduire le risque de pancréatite aiguë. Elle vise également à réduire le risque cardiovasculaire global, y compris dans les HTG modérées [3,4]. L'effet des différents hypolipémiants sur les paramètres lipidiques est détaillé dans le *tableau IV* [20].

Les fibrates

Parmi les traitements disponibles et remboursés par l'assurance maladie, les fibrates sont le traitement le plus efficace mais leur niveau de preuve dans la réduction du risque cardiovasculaire est plus modeste. En effet, 2 essais cliniques utilisant le gemfibrozil versus placebo ont montré une efficacité sur les événements cardiovasculaires, l'étude HHS en prévention primaire (RR 0,66 [0,65-0,93]) et l'étude VA-HIT en prévention secondaire (RR 0,78 [0,47-0,92]). Aucune des 2 études n'a cependant montré de réduction de la mortalité totale. Par la suite, 2 études avec le bésafibrate (BIP) et le fénofibrate (FIELD) n'ont pas montré d'efficacité sur la réduction des événements cardiovasculaires. Toutefois, les analyses de sous-groupe des études HHS, BIP et FIELD, montrent une réduction significative des événements cardiovasculaires dans les sous-groupes de patients avec des TG > 2 g/L et HDLc bas (< 0,35 ou 0,40 g/L selon les études). Globalement, une méta-analyse de l'ensemble des essais thérapeutiques ayant utilisé des fibrates a montré qu'ils réduisent les événements cardiovasculaires majeurs de 10 % ($p = 0,048$), et les événements coronariens de 13 % ($p < 0,0001$), mais n'ont pas d'effet significatif sur les AVC, la mortalité tout cause, la mortalité cardiovasculaire, la mort subite. Le bénéfice du traitement par fibrates sur les événements coronariens est toutefois plus important chez les patients avec des TG > 2 mmol/L (-32 %) [21,22].

Les statines

Grâce à de nombreux essais cliniques randomisés contrôlés et de nombreuses méta-analyses, les statines ont largement prouvé leur bénéfice sur la réduction de la mortalité totale et de la morbi-mortalité cardiovasculaire aussi bien en prévention

TABLEAU IV

Effets des hypolipémiants courants sur les paramètres lipidiques (en %), d'après [20]

	Statines	Fibrates	Résines	Ezetimibe
Cholestérol total	↘ 20-45	↘ 5-20	↘ 15-30	↘ 10-15
HDLc	↗ 3-15	↗ 10-25	↗ 3-8	↗ 2-5
TG	↘ 5-30	↘ 30-50	↗ 5-15	↘ 5-10
LDLc	↘ 25-60	↘ 10-25	↘ 15-30	↘ 15-20

TG : triglycérides.

primaire que secondaire, quels que soit les niveaux lipidiques de bases, et en particulier que les TG soient normaux ou augmentés, chez des patients diabétiques ou non. Toute diminution du LDLc de 1 mmol/L s'accompagne d'une réduction de la mortalité totale de 12 % (9 à 16 %) [23,24].

Les statines restent donc le traitement hypolipémiant de première intention chez les patients avec une HTG modérée ou sévère, avec pour objectif prioritaire l'abaissement du LDLc à la cible selon le niveau de risque cardiovasculaire du patient [15].

Association statine-fibrate

La notion de risque cardiovasculaire résiduel associé à l'HTG résiduelle après traitement par statines, a conduit à proposer l'utilisation d'association statine-fénofibrate chez les patients présentant une dyslipidémie mixte, en particulier présentant un syndrome métabolique ou un diabète de type 2.

L'étude ACCORD-Lipid a étudié la combinaison de simvastatine et de fénofibrate versus simvastatine seule chez des patients diabétiques de type 2. Les patients avaient des TG entre 0,75 et 4 g/L à l'entrée dans l'étude, en moyenne 1,62 g/L. L'association statine-fibrate n'a pas réduit la mortalité ni les événements cardiovasculaires comparée à la statine seule. Cependant, dans une analyse de sous-groupe présélectionnée, les patients avec des TG > 2 g/L et un HDLc < 0,35 g/L, bénéficient davantage de l'association avec une diminution d'environ 30 % des événements cardiovasculaires majeures sous association par rapport au groupe statine ($p = 0,057$) [25]. Plus récemment, l'étude PROMINENT avec un fibrate PPAR α sélectif le pémafibrate n'a pas permis de confirmer le bénéfice d'une association statine-fibrate sur les ECV, malgré la baisse des TG de 26 %, mais avec une légère augmentation du LDLc versus placebo [26].

Les suppléments en oméga 3

Les huiles de poisson (OMACOR®, YSOMEGA®), riches en acides gras oméga 3 à longues chaînes (EPA et DHA) à des doses élevées (entre 2 et 4 g/j) réduisent les TG d'environ 30 % avec des effets inconstants sur le LDLc et le HDLc selon les études. Si quelques études anciennes ont montré un effet de réduction des ECV, les études plus récentes et les méta-analyses ne le

confirmaient pas [27]. Ces traitements en sont plus remboursés actuellement en France.

L'intérêt des oméga 3 dans la prévention cardiovasculaire a été relancé récemment grâce aux résultats de l'étude REDUCE-IT qui a mis en évidence une réduction de 25 % des ECV majeurs chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire de plus de 45 ans ou diabétique de plus de 50 ans avec au moins 1 FRCV additionnel, avec des TG entre 1,35 et 4,49 g/L et un LDLc entre 0,41 à 1,00 g/l sous statines, sous traitement par EPA purifié icosapent ethyl à fortes doses 4 g/jour vs placebo. L'effet du traitement étaient toutefois indépendant de la baisse des TG (en moyenne de 20 %) [28].

Les associations statine-EPA forte dose (VASCEPA®, pas encore remboursé en France) sont donc désormais privilégiées dans les recommandations internationales [1], par rapport aux associations statines-fibrate en cas d'HTG chez un patient traité par statine. Les recommandations actuelles de l'EAS indiquent la possibilité d'introduire par fibrates en prévention primaire si les TG restent supérieures à 2 g/L (IIb-B) et/ou un traitement par EPA fortes doses si le patient est à haut risque cardiovasculaire ou en prévention secondaire (IIa-B) [15]. Les recommandations de sociétés savantes françaises de 2017 étaient de réserver les associations statine-fibrates aux sous-groupes de patients à très haut RCV ou en prévention secondaire avec des TG > 2 g/L et un HDLc bas sur la base des études précitées [29].

Il faut également rappeler que les association statines-fibrates majorent le risque de rhabdomyolyse et d'hépatotoxicité et est contre-indiqué avec le gemfibrozil. L'association statine-fénofibrate est possible après avis spécialisé et sous surveillance étroite de la tolérance musculaire et hépatique.

Nouveaux traitements

De nouveaux traitements hypotriglycéridémiant injectables plus puissants sont en cours de développement utilisant une stratégie d'ARN antisens ou siRNA dirigé contre l'APOC3 ou ANGPTL3, gène inhibiteurs de l'activité de la lipoprotéine lipase. Un 1^{er} traitement le volanesorsen (WAYLIVRA®) est disponible pour les hyperchylomicronémies monogéniques « familiales » compliquées de pancréatites aiguës, après passage en RCP

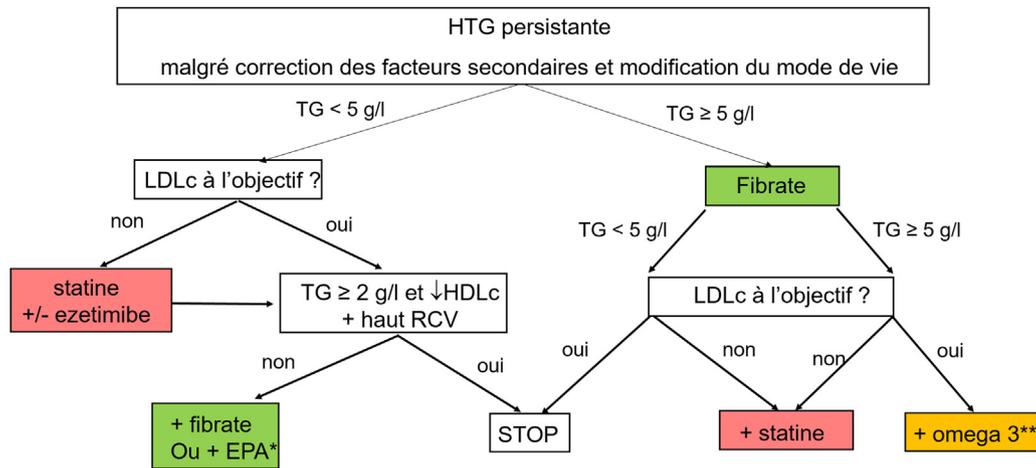


FIGURE 2

Prise en charge médicamenteuse de l'HTG

* EPA purifié à forte dose 4 g/j, non remboursé en France en 2023

** EPA + DHA ou EPA pure à forte dose 2 à 4 g/L, non remboursé en France en 2023

nationale. Il réduit le risque de pancréatite aiguë, mais présente des effets secondaires nombreux, dont un risque de thrombopénie sévère. Une nouvelle génération de traitement est en cours de développement (olezarsen), bien toléré sans risque de thrombopénie, avec des essais cliniques en cours dans l'hyperchylomicronémie familiale, multifactorielle et également modérée avec des études de prévention cardiovasculaire à venir. Cette classe thérapeutique prometteuse permettra très probablement une prise en charge plus optimale des HTG modérées et majeurs l'avenir, avec toutefois des populations cibles à bien définir compte tenu de leur coût élevé [30].

En pratique, que faire ?

Les recommandations internationales ne sont pas univoques. Les recommandations de la HAS sont anciennes et caduques, dans l'attente de nouvelles recommandations en 2024. Les recommandations des sociétés savantes françaises proposaient un arbre décisionnel en 2017 qui reste pertinent, assez similaire à des propositions récentes, auxquelles on peut ajouter l'EPA forte dose sur la base de l'étude REDUCE-IT [29]. Une proposition de synthèse est proposée en figure 2.

Après exclusion et prise en charge des facteurs secondaires, on mettra en place systématiquement les mesures de modifications du mode de vie et :

- si les TG sont < 5 g/L, on introduira en priorité une statine ± ezetimibe pour ramener le LDLc à la cible selon le niveau de risque cardiovasculaire. Une fois le LDLc à l'objectif, chez les patients à haut risque cardiovasculaire, si les TG restent > 2 g/L avec HDLc bas on pourra associer un fibraté, ou de l'EPA forte dose quand il sera disponible/remboursé ;
- si les TG restent supérieurs à 5 g/L, un fibraté peut être introduit en 1^{ère} intention pour réduire les TG et le risque

de pancréatite aiguë, puis une statine si le LDLc n'est pas à l'objectif. Une association fibraté + oméga 3 forte dose peut être proposé de manière empirique si les TG restent supérieurs à 5 g/sous fibraté, sans étude montrant l'efficacité de cette stratégie.

En conclusion

L'hypertriglycéridémie est une dyslipidémie très fréquente, multifactorielle, et un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Les enjeux de la prise en charge sont la réduction du risque de pancréatite aiguë au-delà de 5 g/L et surtout de 10 g/L (hyperchylomicronémie) et du risque cardiovasculaire. La prise en charge reste difficile en pratique courante car basée en premier lieu sur la correction des facteurs secondaires et des modifications du mode de vie que les patients ont du mal à maintenir au long cours.

Les fibrates réduisent modérément les TG et leur niveau de preuve sur la réduction du risque cardiovasculaire est modeste et seront donc surtout utiliser pour des TG > 5 g/L. Les statines restent donc le traitement de 1^{ère} intention pour amener le LDLc à la cible selon le niveau de risque cardiovasculaire du patient en particulier dans les situations très fréquentes d'HTG modérées. Les associations statine-fibraté restent encore utilisées pour les dyslipidémies mixtes sévères ou réduire le risque cardiovasculaire associé à l'HTG sous statine chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Le remboursement de l'EPA à forte dose sera une alternative de meilleur niveau de preuve CV en association aux statines, en attendant les résultats des études en cours avec les nouveaux traitements prometteurs notamment les inhibiteurs de l'APOC3.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare des liens d'intérêts en rapport avec l'article Pr Charrière : Amarin, Amgen, Akcea, Ionis.

Références

- [1] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Borén J, Aguilar-Salinas CA, Averna M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021;42(47):4791–806.
- [2] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227–337.
- [3] Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ* 2020;371:m3109.
- [4] Subramanian S. Approach to the patient with moderate hypertriglyceridemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(6):1686–97.
- [5] Ferrières J. Dyslipidémies et risque cardiovasculaire: données épidémiologiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-368-F50; 2010.
- [6] Charrière S. Hypertriglycéridémies majeures: diagnostic et prise en charge. *Nutr Clin Metab* 2021;35(2):77–84.
- [7] Rebours V, Lévy P, Bruckert E. Pancreatitis and hypertriglyceridemia: from physiopathology to management. *Hepato-Gastro Oncol Digest* 2018;25:1013–20.
- [8] Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016;176(12):1834–42.
- [9] Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, 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(4):450–8.
- [10] Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384(9943):626–35.
- [11] Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):724–30.
- [12] Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–8.
- [13] Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1419–37.
- [14] Klop B, do Rego AT, Cabezas MC. Alcohol and plasma triglycerides. *Curr Opin Lipidol* 2013;24(4):321–6.
- [15] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111–188.
- [16] Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr* 2012;15(4):725–37.
- [17] Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:22–33.
- [18] Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292–333.
- [19] Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The Effect of the Mediterranean diet on metabolic health: a systematic review and meta-analysis of controlled trials in adults. *Nutrients* 2020;12(11):3342. doi: 10.3390/nu12113342. PMID: 33143083; PMCID: PMC7692768.
- [20] Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. Disorders of lipid metabolism. In: In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of endocrinology*. 20th ed., Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1642–705.
- [21] Faergeman O. Hypertriglyceridemia and the fibrate trials. *Curr Opin Lipidol* 2000;11(6):609–14.
- [22] Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875–84.
- [23] Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267–78.
- [24] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–25.
- [25] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
- [26] Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. PROMINENT Investigators. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;387(21):1923–34.
- [27] Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308(10):1024–33.
- [28] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11–22.
- [29] French Society of Endocrinology (SFE); Francophone Society of Diabetes (SFD); New French Society of Atherosclerosis (NSFA), Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, Bruckert E, Cariou B, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Diabetes Metab* 2016;42:398–408.
- [30] Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and emerging lipid-lowering drugs for primary and secondary cardiovascular prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2023;23(5):477–95.