


# Triglycérides et risque cardiovasculaire : leur rôle se précise

- [Serge Halimi](#), CHU Grenoble
- [Consensus Cardio n°61 - septembre 2010](#)



- [Share on twitter](#)
- [Share on google](#)
- [Share on facebook](#)
- [More Sharing Services](#)
- 
- 

Dans deux récents éditoriaux des Cahiers de diabétologie de *Consensus Cardio*, j'avais tenté d'attirer l'attention sur des dimensions moins connues du risque cardiovasculaire (RCV) lié ou non aux lipides. Sortant le RCV du « tout cholestérol », j'ai rappelé combien le poids des « dysglycémies » même modestes pèse dans le RCV général, et comment, dans l'étude ACCORD lipid, au-delà de conclusions générales apparemment négatives, le fénofibrate ajouté à une statine a sensiblement amélioré le pronostic cardiovasculaire des DT2, surtout de sexe masculin, présentant une hypertriglycéridémie<sup>(1)</sup> (HTG). Ces deux situations ont un point commun, un trouble métabolique global « épidémique » diabète de type 2, syndrome métabolique et le plus souvent des triglycérides (TG) élevés et un HDL-c bas<sup>(2)</sup>. On sait que, parmi les sujets admis en USIC pour un événement coronaire, environ 40 % présentent une hyperlipidémie combinée, élévation équivalente des taux de cholestérol (CT) et de TG. En somme, le seul LDL-c n'explique pas tout. Peut-être n'est-ce pas l'unique ou la principale anomalie lipidique à traiter ? Cela participerait-il, pour partie, au risque cardiovasculaire résiduel<sup>(3)</sup> dont on nous parle de plus en plus ?

Jusqu'alors, peu d'études ont incité à traiter les TG, et lien statistique ne vaut pas preuve, pas suffisamment pour en conclure qu'il conviendrait d'utiliser des moyens thérapeutiques spécifiques visant à corriger l'excès de TG et/ou le HDL-c bas. Pourtant, les données s'accumulent en faveur d'un rôle pathogène des taux élevés de TG. Certes, il est bien délicat d'en tirer une leçon, tant ce constat s'accompagne de facteurs confondants au premier rang desquels l'abaissement du HDL-c lorsque les TG sont élevés. Cela semble principalement en relation avec l'activité d'une protéine au rôle physiologique encore un peu mystérieux, la CETP, cible thérapeutique potentielle, pour laquelle les premières tentatives ont été déroutantes, mais qui se poursuit avec des molécules en développement<sup>(4-5)</sup>.

Cette protéine de transfert des esters de cholestérol échange le cholestérol porté par les particules HDL ou LDL contre des TG contenus dans des particules riches en TG (VLDL,

chylomicrons...) et, ce, d'autant plus que les TG sont élevés : les particules HDL, LDL s'enrichissent en TG avec des conséquences délétères : l'élévation des TG aboutissant à une baisse de l'activité d'épuration de la voie reverse du cholestérol, donc à un taux de HDL-c abaissé et des particules moins HDL fonctionnelles, plus athérogènes, tout comme les LDL qui deviennent plus petites et plus denses, donc elles aussi plus pathogènes<sup>(2)</sup>. Tout cela est bien concordant. Mais jusqu'alors les études épidémiologiques ne confirmaient pas ce rôle direct de l'élévation des TG, tant cette dernière relève de mécanismes disparates (les causes d'HTG sont en effet très diverses). Plus encore, parce que, après ajustement sur les autres paramètres lipidiques, le HDL-c surtout, le poids des TG semblait disparaître. Une série de publications viennent faire reconsidérer le facteur TG. En particulier, une étude épidémiogénétique, publiée dans le *Lancet* en mai 2010<sup>(6)</sup> portant sur plusieurs dizaines de milliers de sujets (sujets contrôles ou patients avec événements cardiovasculaires) a permis de mettre en évidence un lien évident entre les voies contrôlant le taux de TG et le risque coronaire *via* un polymorphisme d'une apo-lipoprotéine, l'apo A5, déterminant essentiel dans la valeur des TG circulants. Ce constat, basé sur une approche génétique, permet de s'affranchir pour la première fois du caractère confondant d'autres facteurs lipidiques, du taux des HDL-c surtout. D'autres études vont dans le même sens ainsi que des travaux menés au Japon.

La CETP fera reparler d'elle. Il est clair désormais que nous devons être plus vigilants quant au profil lipidique de nos patients et envisager de traiter ces taux élevés de TG. Mais comment ? Donner des fibrates, seuls ou en association aux statines (et alors le fénofibrate pour éviter des accidents musculaires graves) ou de l'acide nicotinique ?

La réponse ne commence à se dévoiler que pour le DT2. Mais une chose est certaine, l'approche initiale est d'ordre diététique et irremplaçable. C'est pourquoi, dans ce numéro, nous avons demandé à une spécialiste de nous éclairer sur cette diététique. Je vous laisse en prendre connaissance. Mais permettez une mise en garde : TG élevés n'est pas exclusivement synonyme de trop de graisses alimentaires, c'est souvent aussi une question d'apport de sucres, et de fructose notamment dont on nous a vanté les vertus et qui s'avère selon les quantités apportées et le terrain de chaque sujet infiniment plus délétère qu'on ne l'avait imaginé. Une ère nouvelle s'ouvre. En effet, les statines ralentissent la progression de l'athérosclérose et peuvent même induire sa régression<sup>(7)</sup>. La réduction de près du tiers du nombre d'accidents cardiovasculaires au moyen des statines illustre leur efficacité clinique, mais également leurs limites et un besoin clinique non comblé. Le vieillissement de la population et l'épidémie de syndrome métabolique et de diabète contribuent à alourdir le fardeau imposé par l'athérosclérose à la société et justifient le recours à de nouveaux traitements complémentaires pour améliorer encore les résultats cliniques. Des médicaments élevant les taux de HDL-c et abaissant les TG constituent une piste majeure. Mais ces deux cibles sont-elles distinctes ? Autant de sujets sur lesquels nous reviendrons dans nos colonnes.

## En savoir plus

1. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1563.
2. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996 ; 276 : 875-81.
3. Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk : raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Heart* 2008 ; 94 : 706-14.
4. Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, *et al.* Avasimibe and Progression of Lesions on

UltraSound (A-PLUS) Investigators. Effects of the acylcoenzyme A : cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. *Circulation* 2004 ; 110 : 3372-7.

5. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, et al. ACAT Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation (ACTIVATE) Investigators. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1253-63.

6. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, ReillyMP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride- mediated pathways and coronary disease : collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010 ; 375 (9726) : 1634-9. Erratum in : *Lancet* 2010 ; 376(9735) : 90. Kastelein JJ [added].

7. Tardif JC. Prevention challenges : the era of atherosclerosis regression. *Can J Cardiol* 2006 ; 22 Suppl C : 27C-30C.