

La triade lipidique, nouvelle frontière pour les traitements hypolipémiants

S. MAUDUIT
PARIS.

Grâce au traitement par statines, la morbi-mortalité cardiovasculaire (CV) a été abaissée d'environ 25 % dans les pays occidentalisés. Cependant, force est de constater la persistance d'un risque vasculaire résiduel (RVR) non négligeable chez certains patients, même lorsque leur taux de LDL-cholestérol (LDL) est devenu normal ou bas.

Ce risque résiduel est constaté essentiellement chez les patients porteurs d'une dyslipidémie associant LDL élevé, HDL-cholestérol (HDL) bas et hypertriglycéridémie, profil fréquemment retrouvé en cas de diabète non-insulino-dépendant, obésité ou syndrome métabolique. L'augmentation de la prévalence de ce profil lipidique aujourd'hui remet en cause les bénéfices acquis sur le plan CV ces dernières années.

Le syndrome métabolique repose sur l'existence d'une insulino-résistance et d'un hyperinsulinisme, et associe intolérance aux hydrates de carbone ou diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité androïde (qui se définit par un rapport tour de taille sur tour de hanche supérieur à 0,85 chez la femme et à 1 chez l'homme). Ces facteurs augmentent d'autant plus le risque CV qu'ils sont nombreux.

La dyslipidémie habituellement observée est la triade lipidique qui associe une augmentation du cholestérol total, du LDL et des triglycérides (TG), et une baisse du HDL ; elle est particulièrement athérogène, du fait de la présence de particules LDL oxydées, petites et denses, qui sont connues pour altérer la paroi artérielle de manière agressive.

■ POURQUOI S'INTERESSER AU SYNDROME MÉTABOLIQUE ?

La prévalence du syndrome métabolique chez l'adulte est d'environ 10 à 30 % dans les pays industrialisés et est en progression constante, en particulier chez les femmes, ce qui justifie des mesures généralisées de dépistage et de prise en charge afin de prévenir le risque CV qui en découle [1].

L'intensification progressive du traitement par statines a permis d'obtenir au cours des vingt dernières années une baisse globale du niveau moyen du LDL dans la population générale. Inversement, on estime aux États-Unis qu'environ 2/3 des patients en prévention secondaire traités par statines ont un HDL bas (inférieur à 0,40 g/L chez l'homme et 0,50 g/L chez la femme), tandis que 50 % environ des adultes en prévention secondaire présentent un taux de TG supérieur à 1,50 g/L [2]. Cela explique probablement en partie la persistance d'un RVR non négligeable, même lorsque les objectifs définis par les recommandations en termes de LDL, de pression artérielle et de glycémie sont atteints.

Risque cardiovasculaire associé au HDL et aux TG

L'association de TG élevés et d'un HDL bas est étroitement corrélée au risque CV. L'étude observationnelle PROCAM [3] notamment montre que la morbi-

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

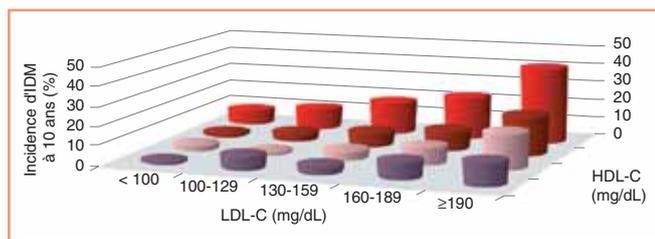


Fig. 1 : Etude PROCAM. Le HDL bas est un marqueur prédictif du risque CV indépendant du LDL, y compris lorsque celui-ci est bas (d'après [4]).

mortalité CV est inversement proportionnelle au taux de HDL, et ce indépendamment du LDL (**fig. 1**).

Quant aux TG, une méta-analyse de 29 essais prospectifs incluant 262 525 patients, comparés selon leur niveau de TG, montre que le caractère athérogène des TG est indépendant du taux de HDL : l'*odds ratio* pour le risque coronarien est de 1,72 (intervalle de confiance à 95 % : 1,56-1,90) entre le groupe avec TG supérieurs à 1,78 g/L et celui avec TG inférieurs à 1,15 g/L [5].

Une autre étude, prospective, comportant 26 509 patients dont 20 118 à jeun et 6 391 non à jeun, montre que la corrélation entre maladie CV et TG se fait avec les TG postprandiaux et non avec les TG mesurés à jeun, et ce même après ajustement sur le cholestérol total, le HDL et les paramètres de l'insulinorésistance [6]. Ce sont les TG mesurés 2 à 4 heures après le repas qui sont le plus fortement corrélés avec les événements CV [*hazard ratio* entre le tertile le plus élevé *versus* le plus bas : 4,48 (intervalle de confiance 95 % [IC 95 %] : 1,98-10,15 ; $p < 0,001$)].

L'impact réel de l'hypertriglycéridémie a donc pu être sous-estimé auparavant, puisqu'on ne s'intéressait alors qu'aux TG à jeun.

■ QUEL RISQUE CARDIOVASCULAIRE ASSOCIE A LA TRIADE LIPIDIQUE ?

L'étude PREV-ICTUS [7] s'est intéressée au risque CV lorsqu'il existe plusieurs anomalies lipidiques associées et montre que c'est la triade lipidique qui entraîne le plus fort risque CV. En effet, lorsqu'on compare des groupes de patients présentant une ou plusieurs anomalies lipidiques, les *odds ratios* pour le risque CV sont respectivement de : 1,30 (IC 95 % : 1,11-1,53) pour le groupe associant LDL et TG élevés ; 1,57 (1,30-1,97) pour le groupe LDL élevé et HDL bas ($p < 0,001$) ; et 1,86 (1,52-2,28) pour le groupe LDL élevé, HDL bas et TG élevés, par rapport au groupe ayant une élévation isolée du LDL.

■ QU'EN EST-IL DANS LES ESSAIS D'INTERVENTION THERAPEUTIQUE ?

Les statines contrôlent imparfaitement le risque vasculaire attribuable aux TG élevés et au HDL bas comme le confirment les résultats détaillés de 3 études :

>>> Dans l'étude TNT [8], malgré l'obtention sous traitement par statines à forte dose d'un taux de LDL très bas (inférieur à 0,70 g/L), un HDL bas (inférieur à 0,37 g/L) est associé à une augmentation de 39 % du risque d'événement CV majeur dans les 5 ans, lorsque ces patients sont comparés à ceux ayant un HDL élevé (supérieur ou égal à 0,55 g/L) (**fig. 2**).

>>> Dans l'étude PROVE IT-TIMI 22 (*Pravastatine or Atorvastatine Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) [9], l'analyse *post hoc* montre que [2] :
 – un taux de TG inférieur à 1,50 g/L chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu est corrélé à une diminution de 27 % des événements coronariens,
 – un taux de TG supérieur à 1,50 g/L est associé à un risque coronarien plus élevé de près de 50 % même lorsque le LDL est inférieur à 0,70 g/L sous statine,
 – un taux de TG supérieur à 2 g/L est associé à une augmentation de 56 % du risque de morbi-mortalité CV même lorsque le LDL est inférieur à 0,70 g/L sous statine (**fig. 3**).

>>> Dans une étude portant sur 491 diabétiques en prévention secondaire, suivis pendant 5,6 ans en moyenne, des taux de HDL et d'apolipoprotéine A1 bas, un excès de TG ainsi que des particules LDL petites et denses ont été identifiés comme facteurs prédictifs du RVR sous statines, alors que le cholestérol total, le LDL et l'apolipoprotéine B ne l'étaient pas (*hazard ratio* ajusté : 1,30 [1,11-1,53] ; $p = 0,001$) [10].

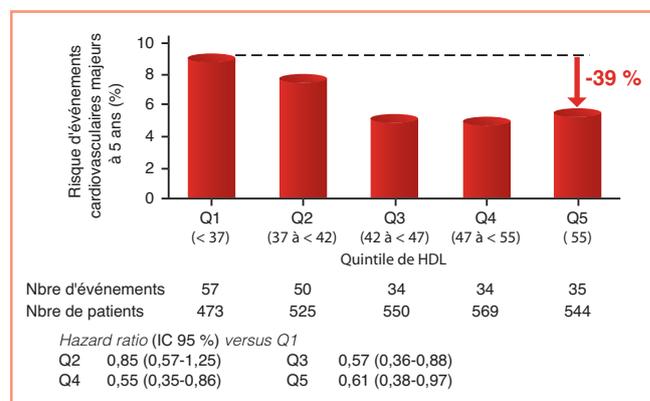


Fig. 2 : Etude TNT. Réduction du risque d'événements CV selon le quintile de HDL (d'après [4]).

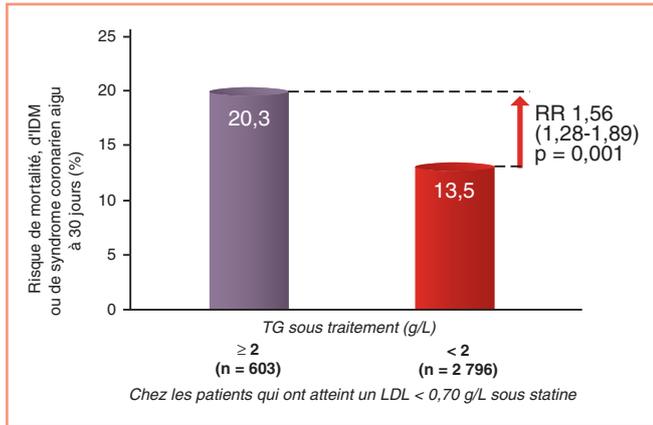


Fig. 3 : Etude PROVE IT-TIMI 22. L'hypertriglycéridémie est associée à un risque relatif majoré d'événements CV même lorsque le LDL est bas (d'après [4]).

■ TRIADE LIPIDIQUE : MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Dans la triade lipidique, les perturbations du métabolisme des lipoprotéines se caractérisent essentiellement par une augmentation des particules riches en TG, les remnants, telles que chylomicrons, VLDL et IDL (*intermediate density lipoproteins*). Comme le LDL, ces particules remnantes pénètrent l'intima et sont préférentiellement piégées dans la paroi artérielle [6]. La présence des TG contribue aussi à la formation de particules de LDL plus petites et plus denses, qui pénètrent plus facilement la paroi vasculaire [11].

Par ailleurs, la triade s'associe à un état pro-inflammatoire qui favorise le risque vasculaire, en particulier chez le diabétique de type 2, et conduit au stress oxydatif et à la dysfonction endothéliale.

Le HDL joue un rôle protecteur en luttant contre le stress oxydatif et en réduisant l'inflammation. Mais dans le syndrome

métabolique, les cytokines inflammatoires diminueraient sa capacité à prévenir l'oxydation du LDL et atténueraient ses propriétés anti-athérome [2].

Aujourd'hui, du fait de l'augmentation mondiale de la prévalence de l'obésité, du diabète et du syndrome métabolique, il est clair que la lutte contre le RVR passe par la prise en charge de la triade lipidique (présente chez près de 50 % de ces patients) dans son ensemble.

Il ne faut cependant pas oublier qu'il reste une proportion non négligeable de patients dont le LDL reste insuffisamment traité, c'est-à-dire au-delà des objectifs recommandés. ■

Bibliographie

1. ANDREELLI F *et al.* Comment prendre en charge le syndrome métabolique ? *Annales d'Endocrinologie*, 2005 ; 66 : 36-45.
2. FRUCHART *et al.* The Residual Risk Reduction Initiative : a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008 ; 102 (suppl.) : 1K-34K.
3. ASSMAN G *et al.* Assessing risk of myocardial infarction and stroke : new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*, 2007 ; 37 : 925-32.
4. <http://www.r3i.org/v1/educationalprogram.asp>, consulté le 27 mars 2009.
5. SARWAR N *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 : 450-8.
6. BANSAL S *et al.* Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*, 2007 ; 298 : 309-16.
7. LOZANO JV *et al.* Serum lipid profiles and their relationship to cardiovascular disease in the elderly : the PREV-ICTUS study. *Curr Med Res Opin*, 2008 ; 24 : 659-70.
8. BARTER P *et al.*, for the Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2007 ; 357 : 1301-10.
9. MILLER M *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 : 724-30.
10. DREXEL H. Lipid predictors of cardiovascular events in statin-treated coronary patients with diabetes mellitus. Congress of European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2008.
11. LAGROST L *et al.* Lipoprotéines et métabolisme lipidique. <http://www.nfsa.asso.fr/spip.php?article1069>, consulté le 27 mars 2009.