

Les HyperTriGlycériidémies (HTG)

- HTG = trouble lipidique fréquent : jusqu'à 10 % population générale
- Deux grandes catégories d'HTG :
 - ▶ HTG « commune » ou polygénique ou familiale (ancienne **type IV**)
 - fréquente, favorisée par l'**insulinorésistance** (surpoids, obésité, HTA, DT2 ou pré-diabète)
 - TG > 1,50 g/L (1,75 mmol/L) mais TG < 10 mmol/L (~ 8,85 g/L)
 - risque : **athérogène**
 - biologie : ↑ TG (⇔ ↑ VLDL, sérum opalescent), ↓ **HDL**, LDL quantitativement ~ Normal mais **LDL petites et denses** (athérogènes +++)
 - ▶ les HTG sévères (anciennes **type V** ou **I**):
 - beaucoup plus rares : 0,1 à 0,2 % de la population
 - TG > 10 mmol/L (en poussée)
 - risque : **pancréatite aiguë**
 - biologie : ↑↑↑ TG (⇔ ↑↑ VLDL ± ↑↑ CM + (sérum opalescent ± surnageant crémeux)
 - 2 formes clinico-biologiques:
 - Syndrome d'hyper-Chylomicronémie Familiale (**FCS**) : très rare (10^{-6}), grave, **LPL**
 - Syndrome d'hyper-Chylomicronémie Multifactorielle (**MCS**) : à peine plus fréquente, risque de pancréatite aiguë plus faible



Diagnostic et bilan d'une HTG

- **Diagnostic d'une HTG :**

- ▶ **diagnostic biologique = EAL**
 - dosage : CT, TG, HDL, calcul LDL (formule de Friedwald)
- ▶ **en cas d'HTG sévère : avis spécialisé +++**
 - biologie : dosage LDL (car TG > 4 g/L), apoB₁₀₀
 - ± lipidogramme : ↑ CM ou ↑ VLDL ou les 2 à la fois
 - ± génotype de susceptibilité aux HTG, surtout si score FCS ≥ 10

- **Bilan d'une HTG :**

- ▶ évaluation **diététique +++** : alcool, sucre, calories
- ▶ niveau d'**activité physique**
- ▶ recherche de complication athéromateuses
- ▶ inventaires des traitements concomitants

Score FCS

Severe primary HTG (fasting TGs >10 mmol/L or 885 mg/dL)

Patient pre-selection in non-acute setting

1. Fasting TGs >10 mmol/L for 3 consecutive blood analyses (+5)^a
 - Fasting TGs >20 mmol/L at least once (+1)
2. Previous TGs <2 mmol/L (-5)
3. No secondary factor^b (except pregnancy^c and ethinylestradiol) (+2)
4. History of pancreatitis (+1)
5. Unexplained recurrent abdominal pain (+1)
6. No history of familial combined hyperlipidaemia (+1)
7. No response (TG decrease <20%) to hypolipidaemic treatment (+1)
8. Onset of symptoms at age:
 - <40 years (+1)
 - <20 years (+2)
 - <10 years (+3)

FCS score:
≥10: FCS very likely
≤9: FCS unlikely
≤8: FCS very unlikely

Mr K ILY, 27 ans (1)

- **DT2 depuis dec 2022 : Hba1c : 8,4 % => metformine 1000 : 2g/j**
- **2 épisodes de pancréatite aiguë en déc 2022 :**
 - ▶ Poids : 96 k, T : 1,67 m, IMC : 34,4 kg/m²
 - ▶ TG max : 12,14 g/L
 - ▶ diététique : sodas (5 L / j), pizza +++ ; sédentarité (jeux vidéo +++)
 - ▶ => fénofibrate 160 : 4 cp/j

HTG : Physiopathologie

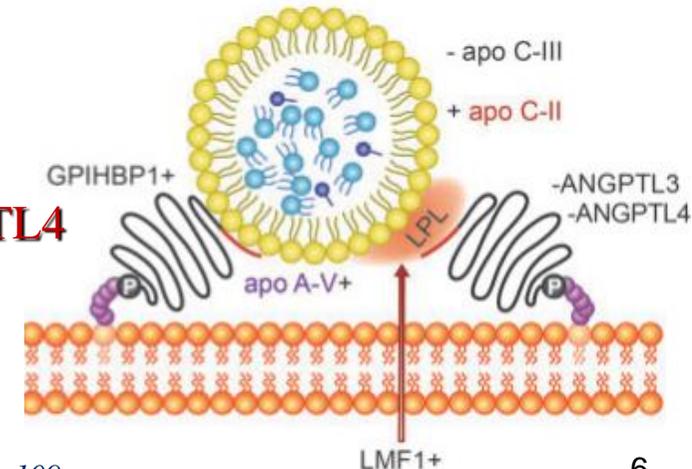
- Interactions entre un génotype de susceptibilité et des facteurs d'environnement délétères :

- ▶ facteurs d'environnement délétères :

- sédentarité
- obésité (androïde)
- alcool
- consommation excessive de sucres rapides (aliments / boissons), fructose
- insuffisance d'apport en fibres alimentaires
- médicaments : œstrogènes, corticoïdes, thiazidiques, antiprotéases, IFN, ...

- ▶ génotype de susceptibilité aux HTG :

- gène de la lipoprotéine lipase (**LPL**) => FCS
- gènes activateurs de la LPL : apo A5, apo C2
- gènes inhibiteurs de la LPL : apo C3, ANGPTL3, ANGPTL4
- gène LMF1 (maturation LPL)
- gène GPIHBP1 (stabilisation LPL)



Mr K IY, 27 ans (2)

- DT2 depuis dec 2022 : Hba1c : 8,4 % => metformine 1000 : 2g/j
- 2 épisodes de pancréatite aiguë en déc 2022
- Score FCS = 10 => réalisation d'un génotype (03-2023) :
 - ▶ mutations hétérozygotes gènes apoA5 + apoC3 => **MCS**
 - ▶ => renforcement MTMV (marche $\geq 30'$ /j + dététique) + maintien fénofibrate 160 : 4 cp/j

HTG : Modifications Thérapeutiques du Mode de Vie

- **HTG : alcoolo-glucido-pondéro dépendantes**
 - ▶ perte de poids
 - ▶ limiter : alcool, aliments ou boissons sucrés
 - ▶ augmenter les fibres alimentaires : légumes +++ (↑ insulinosensibilité)
 - ▶ favoriser consommation oméga-3
- **Promouvoir une activité physique régulière :**
 - ▶ intensité modérée (marche rapide), régulière (TLJ), ≥ 30 minutes / j
 - ▶ améliore l'insulinosensibilité
- **Bonne observance des MTMV :**
 - ▶ ↓ 20 à 50 % des TG, y compris dans les formes sévères

Relations entre TG et l'alimentation

TABLE 1 | Possible dietary impact on metabolic pathways regulating postprandial lipemia.

Dietary components	Metabolic pathways		
	Chylomicrons production	TRLs clearance	VLDL production
Caloric restriction and weight loss	↓	↑High LPL activity	↓ Less substrate for TG synthesis
Total fat	↑	↑	↑
MUFA	↑ Early ↓ Late	↑High LPL activity and/or Low Apo CIII	↓
PUFA	↓	–	↓ Highly oxidized in the liver
SFA	–	–	↑
Fructose	↑	↓High Apo CIII	↑
Fiber	↓	↑	↓
Proteins	↓	–	–
Polyphenols	↓	–	↓
Alcohol	–	↓	↑

↓, reduced activity; ↑, enhanced activity; –, no relevant effects; TRLs, triglyceride-rich lipoproteins; TG, triglycerides; MUFA, monounsaturated fatty acids; LPL, lipoprotein lipase; PUFA, polyunsaturated fatty acids; SFA, saturated fatty acids; Apo, apolipoprotein.

Effacité des modifications thérapeutiques du mode de vie sur la triglycéridémie

Table 3 Approximate effect size of lifestyle changes on serum triglycerides

Intervention	Lowering of triglycerides	PMID
Alcohol abstinence	Variable response	6736783
	Up to 80% in subjects with high TG and excess intake	4359737
Weight loss	Approximately 8 mg/dL (0.1 mM/L) per kg weight loss	27324830
Aerobic exercise	10–20%	17533202
n3-PUFA (e.g. fish, flaxseed)	10–15%	16287956

PMID is the PubMed identifier of the respective literature.

HTG : traitements médicamenteux (1)

- **Fibrates = agonistes PPAR α**

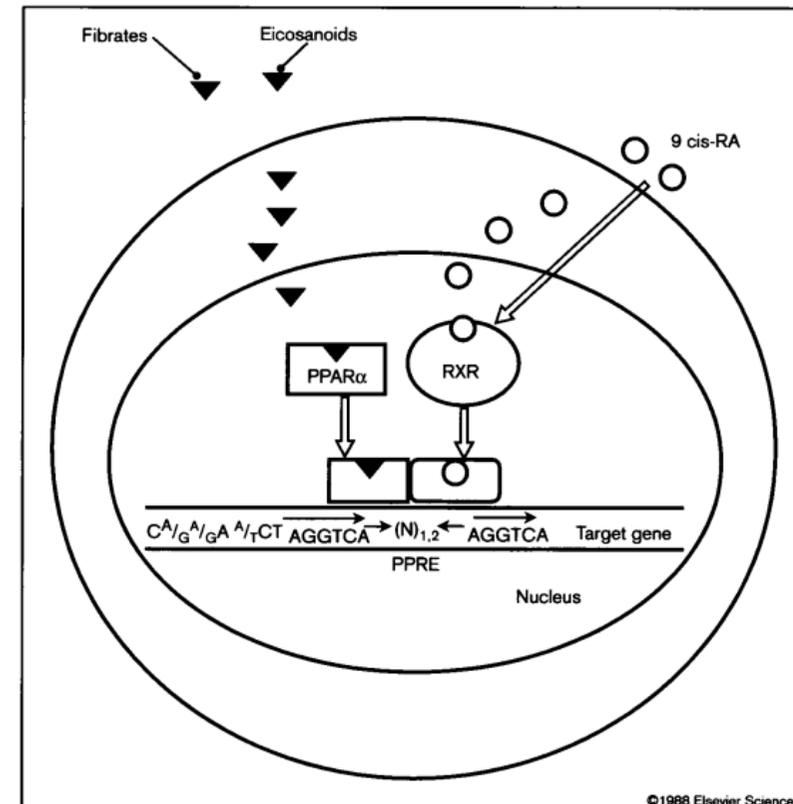
- ▶ \uparrow expression du gène LPL $\Rightarrow \uparrow$ lipolyse $\Rightarrow \downarrow$ VLDL + \downarrow CM
- ▶ \downarrow expression gène ApoC_{III} $\Rightarrow \uparrow$ activité LPL
- ▶ \downarrow synthèse hépatique VLDL
- ▶ \uparrow oxydation AGL
- ▶ \uparrow taille LDL

- **Efficacité lipidique :**

- ▶ \downarrow 40 – 50 % TG
- ▶ \downarrow 10 – 30 % LDL-c
- ▶ \uparrow 5 – 15 % HDL-c

- **Tolérance musculaire :**

- ▶ myalgies, rhabdomyolyse



Fibrates : preuves limitées dans la réduction MCV

- Méta-analyse, 18 RCT avec fibrates vs placebo
- Patients : 45 058 : 46 à 68 ans, P II^{re} + P I^{re} niveau de risque CV élevé, diabète
- Suivi moyen : 1 à 7 ans
- End points : MACE, morbi-mortalité globale, CV, revascularisations, AVC, ...

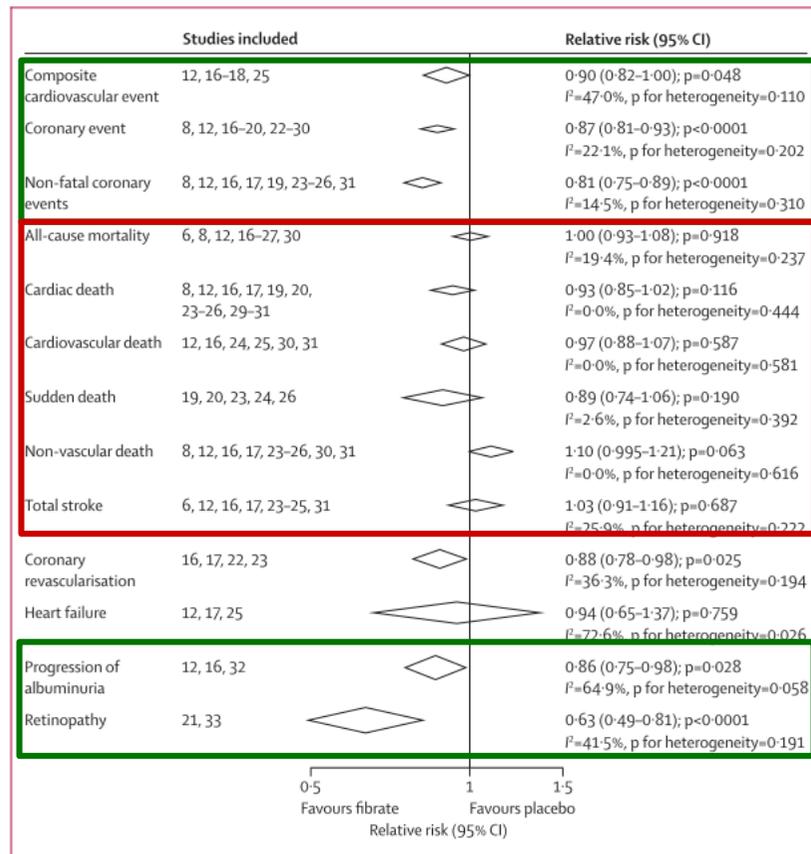
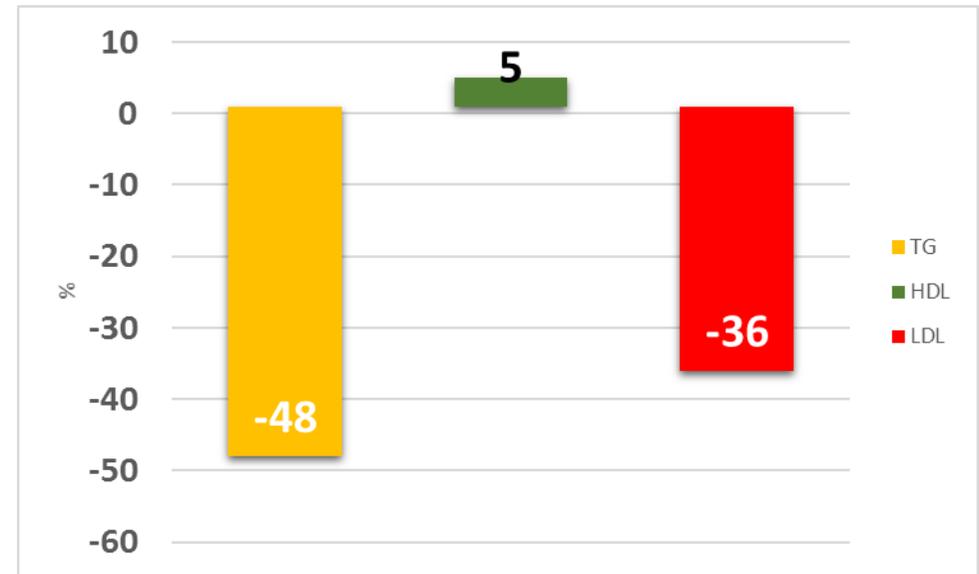


Figure 4: Summary of the relative risks of all outcomes assessed



Effets cliniques les plus favorables pour les patients ayant au départ les TG les plus élevés (TG > 5 g/L) et un HDL bas

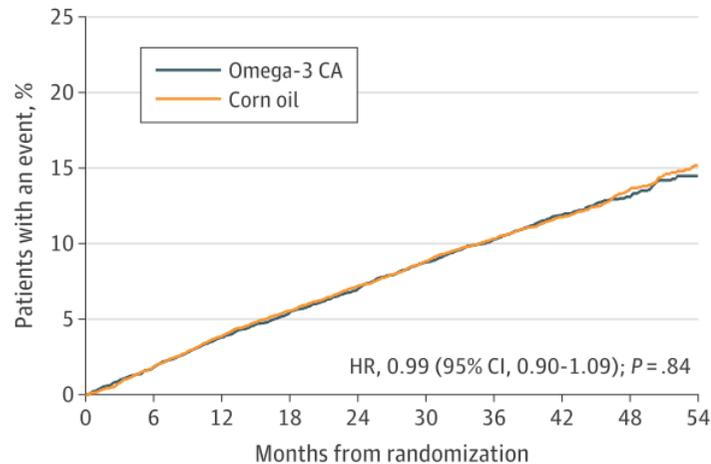
HTG : traitements médicamenteux (2)

- **Acides gras oméga 3 => Baisse des TG :**
 - ▶ possible action PPAR α => \uparrow β oxydation AGL + \downarrow lipogénèse hépatique
 - ▶ \downarrow sécrétion apoB₁₀₀
 - ▶ \downarrow sécrétion hépatique des VLDL + \uparrow catabolisme des TG
- **Efficacité lipidique (dose 2 à 4 g/j EPA + DHA) :**
 - ▶ \downarrow jusqu'à 45 % TG
 - ▶ \uparrow LDL-c variable // baisse des TG, surtout avec DHA
 - ▶ \uparrow modeste des HDL
- **Efficacité clinique sur morbi-mortalité CV contradictoire :**
 - ▶ STRENGTH, REDUCE-IT

STRENGTH

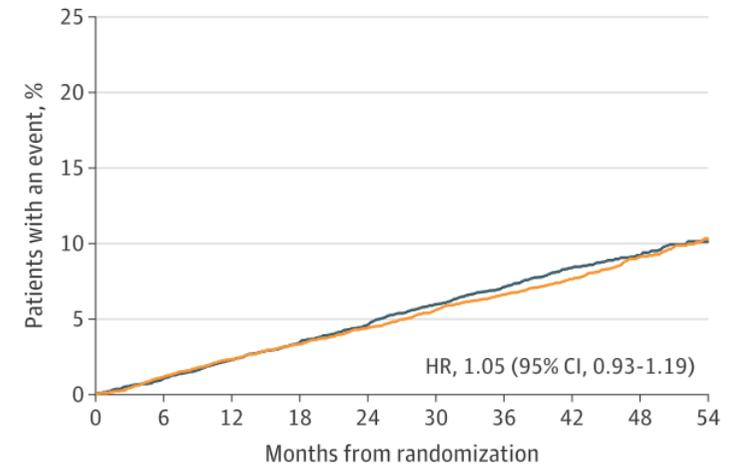
- RCT, double blind, multicenter, 13078 patients with ACVD + Diabetics + ≥ 1 RF (70%)
- baseline : TG : 2,40 g/L ; HDL : 0,36 g/L ; LDL : 0,75 g/L
- all on statins ; randomisation : omega-3 (EPA + DHA): 2g x 2 / d vs corn oil
- follow up : 3,5 y ; statistical analysis : intention to treat
- End points: nf-MI + CV deaths + stroke + unstable angina

A Primary MACE, total population



No. at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Omega-3 CA	6539	6372	6200	6060	5917	5751	4900	2965	1535	567	
Corn oil	6539	6373	6207	6083	5906	5754	4899	2995	1508	562	

B Core MACE



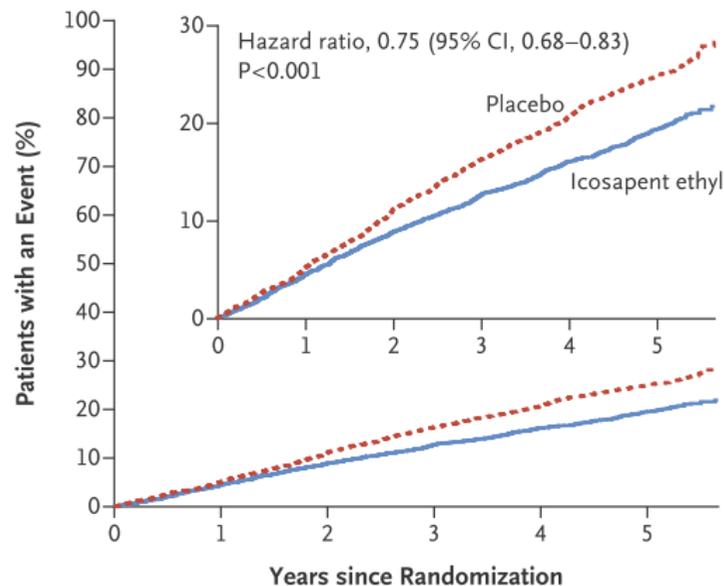
No. at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Omega-3 CA	6539	6426	6302	6190	6070	5933	5069	3091	1604	596	
Corn oil	6539	6420	6312	6212	6091	5966	5093	3132	1588	595	

premature termination of the study for lack of clinical efficacy

REDUCE-IT : Icosapent ethyl

- RCT, double blind, multicenter, 8179 patients with MCV (70 %) + Diabetics + ≥ 1 RF
- baseline : TG : 1,35 to 4,99 g/L ; LDL : 0,41 to 1,0 g/L
- all on statins ; randomisation : icosapenthy ethyl : 2g x 2 / d vs Pbo
- follow up : 4,9 y ; statistical analysis : intention to treat
- End points: nf-MI + CV deaths + stroke + unstable angina

A Primary End Point

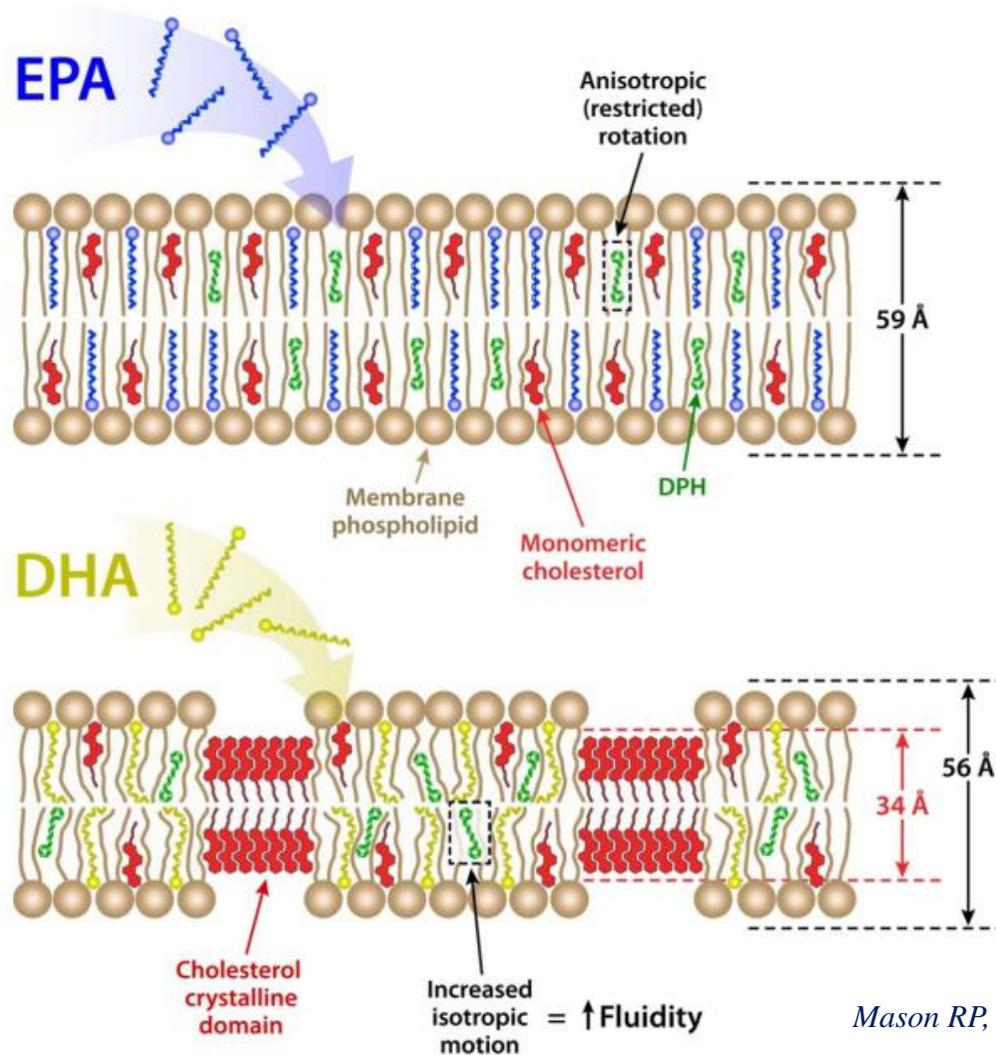


No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Placebo	4090	3743	3327	2807	2347	1358
Icosapent ethyl	4089	3787	3431	2951	2503	1430

End Point	Icosapent Ethyl (N=4089) no. of patients with event (%)	Placebo (N=4090) no. of patients with event (%)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary composite	705 (17.2)	901 (22.0)	0.75 (0.68–0.83)	<0.001
Key secondary composite	459 (11.2)	606 (14.8)	0.74 (0.65–0.83)	<0.001
Cardiovascular death or nonfatal myocardial infarction	392 (9.6)	507 (12.4)	0.75 (0.66–0.86)	<0.001
Fatal or nonfatal myocardial infarction	250 (6.1)	355 (8.7)	0.69 (0.58–0.81)	<0.001
Urgent or emergency revascularization	216 (5.3)	321 (7.8)	0.65 (0.55–0.78)	<0.001
Cardiovascular death	174 (4.3)	213 (5.2)	0.80 (0.66–0.98)	0.03
Hospitalization for unstable angina	108 (2.6)	157 (3.8)	0.68 (0.53–0.87)	0.002
Fatal or nonfatal stroke	98 (2.4)	134 (3.3)	0.72 (0.55–0.93)	0.01
Death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	549 (13.4)	690 (16.9)	0.77 (0.69–0.86)	<0.001
Death from any cause	274 (6.7)	310 (7.6)	0.87 (0.74–1.02)	—

- homogénéité de réponse dans divers sous groupes : diabète, âge, sexe, niveau TG, ...
- ↑ hospitalisation pour flutter ou fibrillation auriculaire : 3,1 % vs 2,1 % (p=0,004)
- ↑ saignements : 2,7 % vs 2,1 % (p=0,06)

Différences d'action entre EPA et DHA



Mason RP, BB - *Biomembranes* 2016; 1858: 3131–40

Fig. 7. Schematic illustration of the proposed effects of EPA and DHA on membrane structural and dynamic properties as determined in this study. EPA intercalates into the hydrocarbon core region of the membrane lipid bilayer where it provides important antioxidant benefits, as previously reported, but without inducing any significant changes in membrane fluidity, bilayer width, and cholesterol distribution. In contrast, DHA increases membrane fluidity, promotes the formation of discrete, cholesterol crystalline domains, and reduces the overall width of the membrane bilayer. The distinct effects of DHA as measured in this study are attributed to its greater molecular length and reduced saturation level, which alters membrane phospholipid packing constraints, effectively increasing molecular space in the hydrocarbon core, with subsequent effects on cholesterol redistribution and bilayer width. Note: The precise locations of the molecules depicted in this schematic are not known and are only suggested as a means of broadly illustrating the disparate effects of EPA and DHA on membrane lipid structural organization.

HTG sévères : autres traitements médicamenteux (3)

- **si-RNA anti-apoC3 :**

- ▶ volanesorsen => **FCS** (RCP nationale PaRaDis)
 - ↓↓↓ TG jusqu'à presque 80 % // ↓↓↓ apoC3
- ▶ d'autres anti apoC3 sont en développement :
 - olezarsen (thrombopénie moins profonde)
 - ISIS 304801; ISIS-ApoCIIRx

- **Ac anti-ANGPTL3 : evinacumab**

- ▶ réduction TG jusqu'à 65 %
- ▶ remboursé à l'heure actuelle pour HoHF après RCP nationale

- **Plasmaphérèse :**

- ▶ ↓↓↓ TG jusqu'à 70 %, mais rebond TG rapide
- ▶ surtout réservée aux HTG sévères pendant la grossesse



Volanesorsen : Anti-Sense Anti-ApoC3 RNA - APPROACH

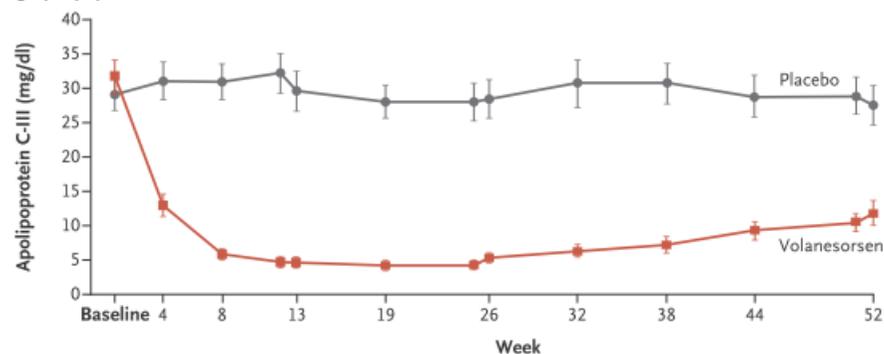
- Phase 3, double blind, 66 pts **FCS**, age : 40 ans
- volanesorsen : Anti-ApoC3 RNA avec tropisme hépatique 300 mg SC / sem vs Pbo
- Follow-up : 52 sem
- End Point : Δ ApoC 3_I, Δ TG

• Effets secondaires :

- réaction site d'injection
- thrombopénie (45,4 %)
 - sévère : 2/33

Traitement approuvé pour les
FCS après RCP nationale
(PaRaDis)

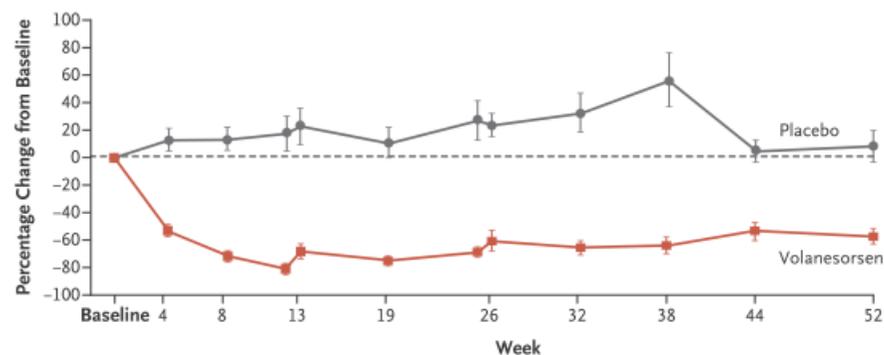
A Change in Fasting Apolipoprotein C-III Levels over Time



Δ ApoC₃ : - 84 %

No. at Risk	Baseline	4	8	13	19	26	32	38	44	52
Placebo	33	31	33	26	32	26	31	29	30	26
Volanesorsen	33	30	33	28	30	22	27	25	24	23

B Change in Triglyceride Levels over Time



Δ TG : - 77 %

No. at Risk	Baseline	4	8	13	19	26	32	38	44	52
Placebo	31	33	26	32	31	26	30	31	29	30
Volanesorsen	30	30	33	28	30	22	27	25	24	24

Mr K ILY, 27 ans (3)

- **DT2 depuis dec 2022 : Hba1c : 8,4 % => metformine 1000 : 2g/j**
- **2 épisodes de pancréatite aiguë en déc 2022**
- **Génotype (03-2023) :**
 - ▶ mutations hétérozygotes gènes apoA5 + apoC3 => **MCS**
 - ▶ => renforcement MTMV (marche $\geq 30'$ /j + diététique) + maintien fénofibrate 160 : 4 cp/j
- **Cs nov 2024 :**
 - ▶ activité physique régulière + modifications diététiques
 - ▶ fénofibrate 160 : 4 cp/j + synjardy 5/1000 : 2 cp (DT2)
 - ▶ poids : 71,8 kg, IMC : 25,7 kg/m²
 - ▶ TG : 1,56 g/L, HDL : 0,16 g/L, LDL : 0,80 g/L, HbA1c : 5,1 %
 - ▶ => ↓ fénofibrate 160 : 2 cp/j

Conclusions

- **HTG polygéniques sont des troubles lipidiques fréquents :**
 - ▶ TG > 1,50 g/L mais TG demeurent < 10 mmol/L
 - ▶ **athérogènes** car : HDL bas + LDL petites et denses
- **HTG sévères sont beaucoup plus rares**
 - ▶ risque = **pancréatite aiguë** lorsque les TG > 10 mmol/L
 - ▶ avis spécialisé souvent nécessaire : indication d'un génotype + adaptation du traitement
- **Toutes les HTG sont sensibles aux MTMV : ↓ TG de 40 à 50 %**
 - ▶ diététique : ↓ alcool, ↓ glucides simples, perte de poids, ↑ fibres alimentaires
 - ▶ activité physique régulière
- **Traitements médicamenteux des HTG :**
 - ▶ fibrates si TG demeurent > 5,0 g/L malgré MTMV
 - ▶ volanesorsen : **FCS** documenté sur le plan génétique – RCP nationale PaRaDis
 - ▶ plasmaphérèse si HTG sévère pendant la grossesse avec risque de pancréatite aiguë
 - ▶ nouveaux traitements en développement : anti-apoC3, anti-ANGPTL3

MERCI DE VOTRE ATTENTION