

Dyslipidémies 2021: les triglycérides

Autour d'un cas

OBJECTIFS

- ◆ Quand reconnaître les triglycérides comme facteur de risque général et CV
- ◆ Quand, comment et avec quoi faut-il traiter les triglycérides



André Roussin MD, FRCP
CHUM
Professeur agrégé
Université de Montréal



Dyslipidémies 2021: les triglycérides

Divulgarion de conflits d'intérêts potentiels de 2020 - 2021

- ◆ **Comités aviseurs**

- Novartis pour Inclisiran

- ◆ **Fonds de recherche**

- IRSC pour thérapies endo-veineuses

- Bayer pour BRAIN-AF et VOYAGER-PAD

- ◆ **Conférencier**

- Cours et conférences accréditées

Ingénieur maritime ayant perdu le pied marin

- ◆ Première consultation en 1993 à 45 ans
 - ➔ Ingénieur chimiste spécialisé en qualité des aliments
 - ➔ Descend dans les cales de bateaux au Brésil et au Guatemala pour vérifier la qualité de la mélasse
 - ➔ *N'est plus capable de faire ce travail en raison d'une faiblesse de la jambe droite*

La première visite en 1993

- ◆ Claudication traitée par angioplastie fémorale droite et arrêt du tabagisme
 - ➔ Au dossier antérieur: TG 8, LDL 4.5 et HDL 0.8
 - ➔ Il s'était alors vu prescrire Gemfibrozil (Lopid™) 600 mg BID, Fluvastatine (Lescol™) 20 mg, et AAS 325 mg
 - TG 4.0, LDL 3.5 et HDL 0.9
 - ➔ Changement pour Fenofibrate (Lipidil™) 200 mg et Atorvastatine 40 mg:
 - TG 3.5. LDL 2.5 et HDL 0.9

Evolution de 1993 à 2005

- ◆ Thrombose fémorale droite 1997 (côté de l'angioplastie)
- ◆ Thrombose fémorale gauche 2000
- ◆ PABF pour AAA 2005
- ◆ Diète méditerranéenne, BMI 25 et vélo > 2000 km /an
- ◆ Claudication stable mais marche peu

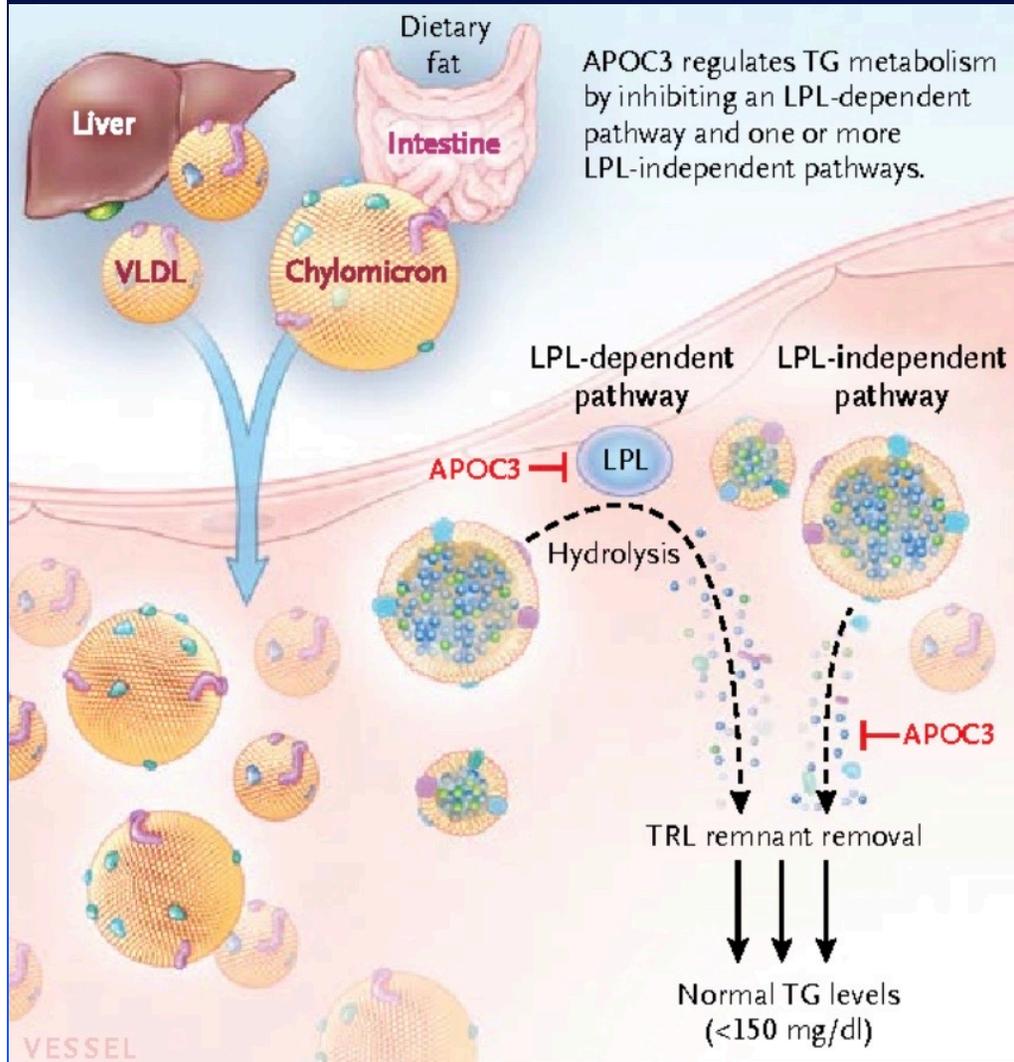
Médication en 2005

- ◆ Clopidogrel 75 mg die (NB: avait présenté des ecchymoses avec AAS et clopidogrel)
- ◆ Métoprolol 25 mg BID
- ◆ Irbesartan 300 mg die
- ◆ Metformin 500 TID et Rosiglitazone (Avandia™) 4 mg
 - ➔ Changé plus tard pour Janumet™ 850/50 BID
- ◆ Fenofibrate (Lipidil™) 200 mg et Rosuvastatine 20 mg die
- ◆ Ajout Ezetimibe 10 mg die en 2007

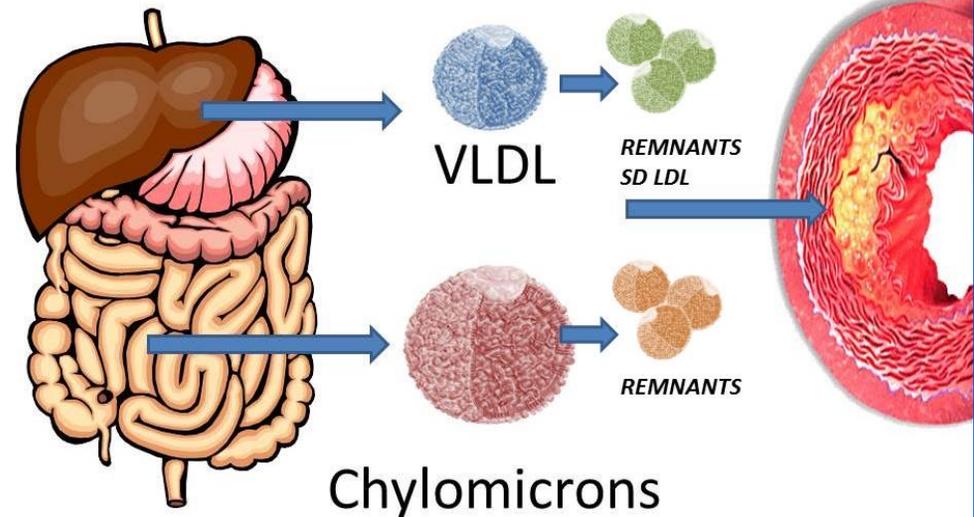
Évolution de 2007 à 2021 (73 ans)

- ◆ TG 3.5, LDL 1.99 et HDL 0.9 en 2007
- ◆ TG 4.5, LDL 1.6 et HDL 0.9 en 2017 (Fenofibrate cessé car non couvert par RAMQ et augmentation de la Rosuvastatine de 20 à 40 mg die en conservant Ezetimibe 10 mg die)
- ◆ Endartérectomie carotidienne droite en 2019
- ◆ FA septembre 2021: Apixaban 5 mg BID débuté
- ◆ 4000 km vélo par année; TA 130/80; HbA1c 6.5; DFG 55 ml/min
- ◆ *2021: Faut-il rajouter Icosapent ethyl 2 gr BID?*

TG: métabolisme simplifié



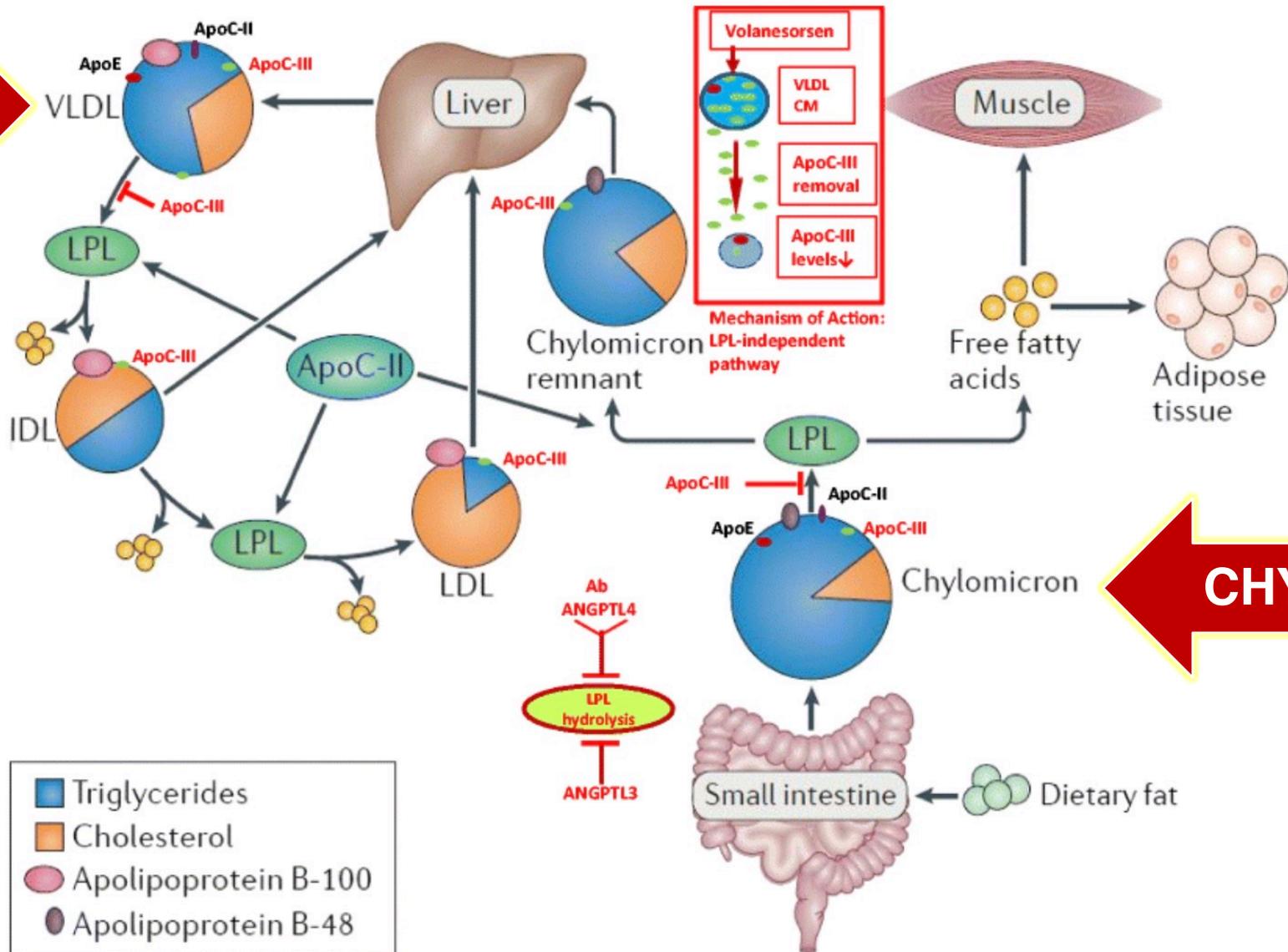
POSTPRANDIAL LIPOPROTEIN METABOLISM IS IMPORTANT IN ATHEROGENESIS, BUT IT IS LARGELY UNEXPLORED



LABORATORY

VLDL et chylomicrons: transport des TG

VLDL

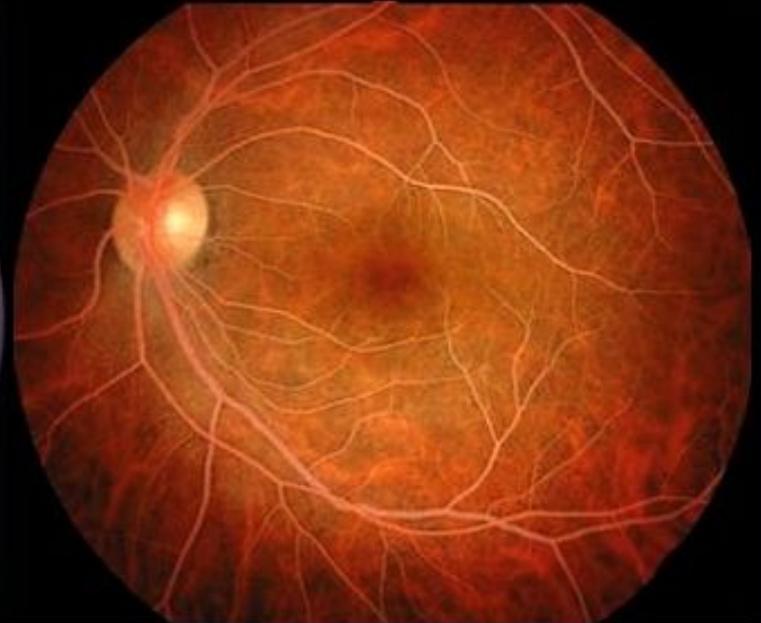
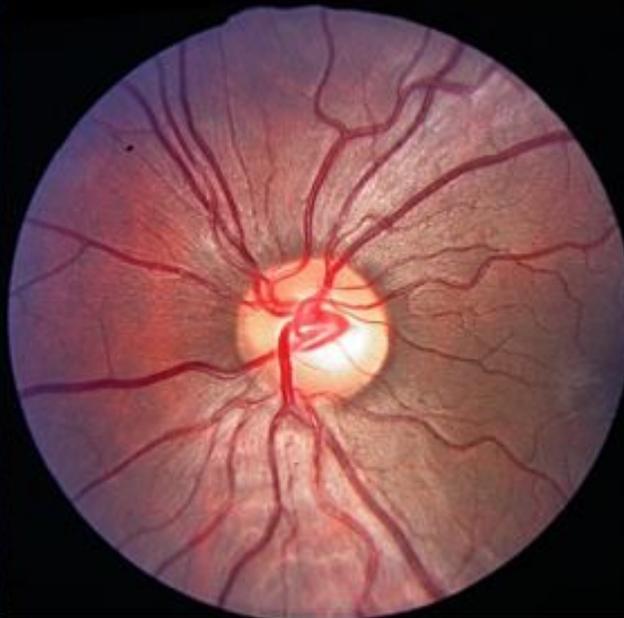


CHYLO.

TG et chylomicronémie

Surtout si TG > 20 mmol/L

Lipemia retinalis



suero normal, suero lipémico, fondo del ojo normal, fondo del ojo lipémico

TG et risque de pancréatite

Métabolisme et mécanismes délétères

- ◆ Lorsque les TG dépassent 10 mmol/L les VLDL ne peuvent en être les transporteurs et les chylomicrons le sont. Le risque de pancréatite augmente vraiment au-dessus de 20 mmol/L
 - ➔ Hyperlipoprotéïnémies:
 - I (enfant): chylo seulement
 - V (adulte): chylo et TG
 - Dans le décours de III et IV mais rarement > 10
- ◆ Libération d'un excès d'acides gras libres et de lysolécithine par les chylomicrons + effet mécanique?

TG et risque de pancréatite si TG peu élevés

Figure 1. Hazards Ratios for Acute Pancreatitis and Myocardial Infarction by Higher Levels of Triglycerides

A Acute pancreatitis

Triglycerides, mg/dL (mmol/L)	Individuals (Events)	Events per 10 000 Person-Years
<89 (<1.00)	31044 (72)	2.7
89-176 (1.00-1.99)	54215 (200)	4.3
177-265 (2.00-2.99)	19427 (89)	5.5
266-353 (3.00-3.99)	6773 (35)	6.3
354-442 (4.00-4.99)	2485 (16)	7.5
≥443 (≥5.00)	2100 (22)	12



Age and Sex Adjusted (P for Trend 1×10^{-9})

HR (95% CI)

[Reference]

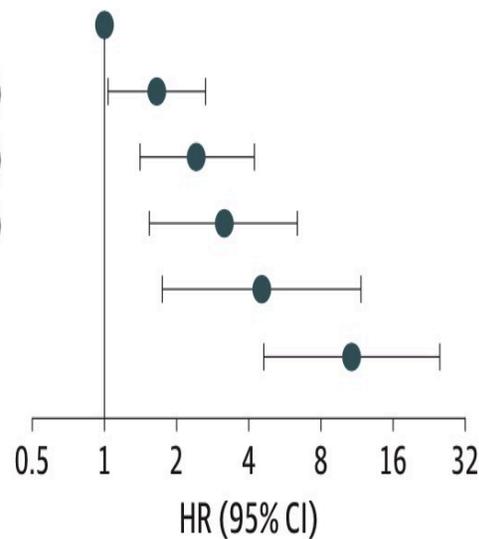
1.7 (1.0-2.7)

2.4 (1.4-4.2)

3.2 (1.6-6.5)

4.6 (1.8-12)

11 (4.7-26)



Multivariable Adjusted (P for Trend 6×10^{-8})

HR (95% CI)

[Reference]

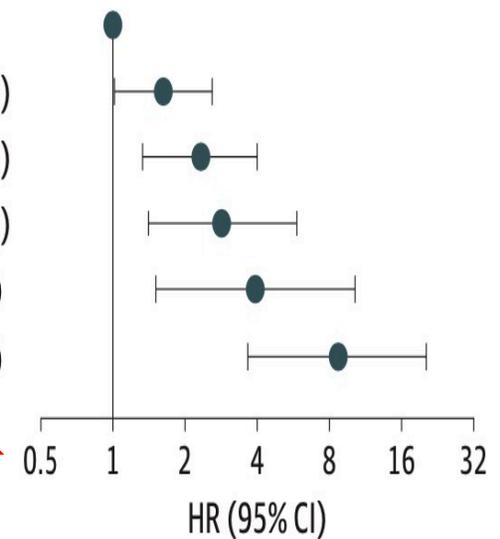
1.6 (1.0-2.6)

2.3 (1.3-4.0)

2.9 (1.4-5.9)

3.9 (1.5-10)

8.7 (3.7-20)



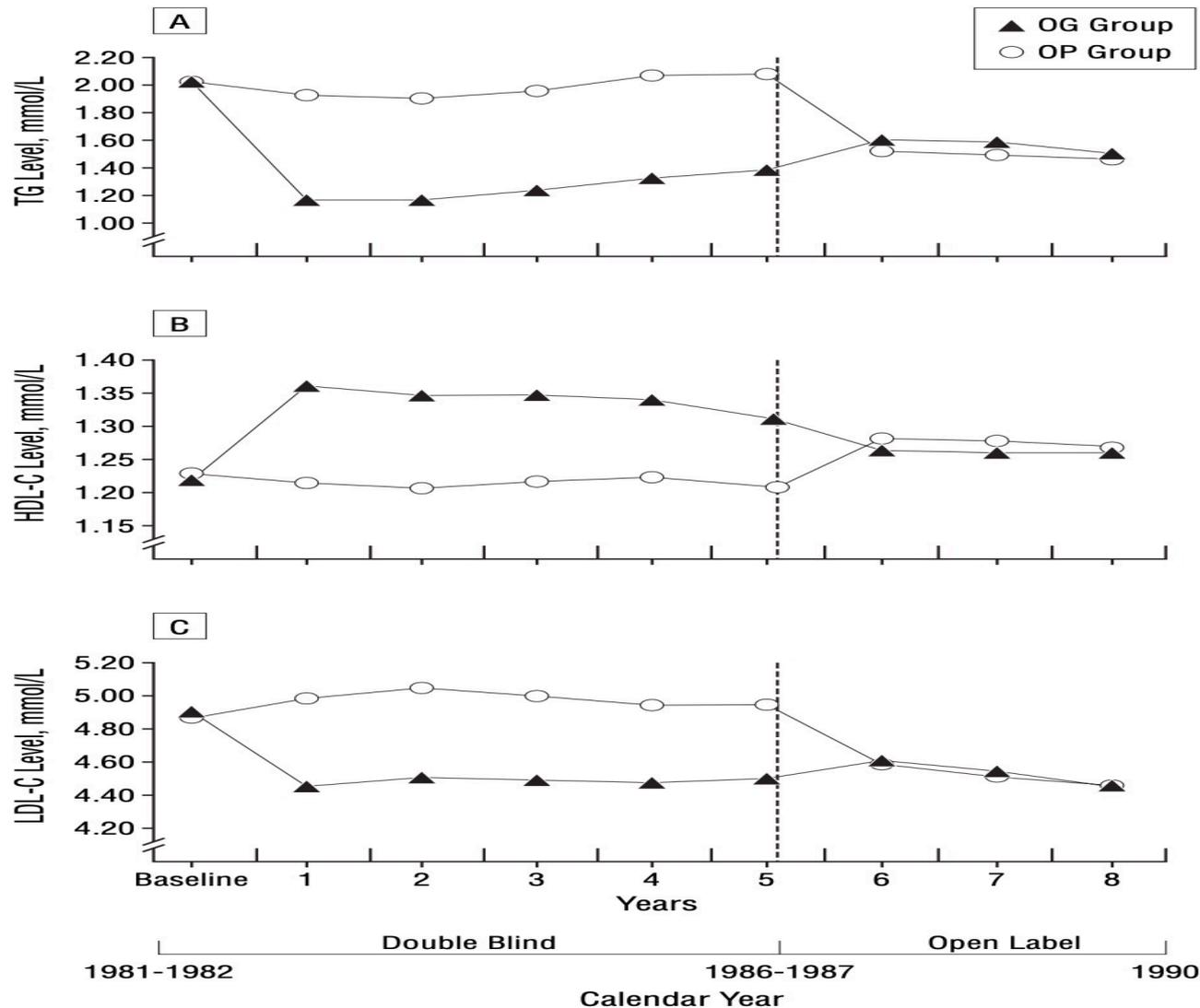
Hypertriglycéridémie

Interventions préventives

- ◆ L'alcool, les sucres concentrés et un apport calorique excessif augmentent les TG. L'apport en gras joue aussi un rôle.
- ◆ Les fibrates réduisent les TG d'environ **50%**
- ◆ Les huiles de poisson réduisent les TG d'environ **20%**
- ◆ *L'icosapent ethyl réduit les événements CV si TG entre 1.5 et 5.6 mmol/L*

Fibrates en prévention CV primaire

Étude Helsinki: gemfibrozil 600 BID



Fibrates en prévention primaire

Étude Helsinki: effet sur MCAS et mortalité

Table 1. All-Cause, Cancer, and CHD Mortality (per 10 000 Person-Years) During the 13- and 18-Year Follow-up Periods by the OP and OG Groups

Follow-up Period	Mortality Rate (No. of Deaths)		RR* (95% CI)		
	OP Group	OG Group	Not Adjusted	Age Adjusted	Adjusted†
13-y Follow-up through 1995‡					
CHD	29.7 (83)	20.3 (57)	0.68 (0.49-0.96)	0.70 (0.50-0.98)	0.68 (0.48-0.95)
Cancer	22.5 (63)	19.9 (56)	0.89 (0.62-1.27)	0.92 (0.65-1.33)	0.88 (0.62-1.27)
All causes	71.2 (199)	65.9 (185)	0.93 (0.76-1.13)	0.95 (0.78-1.16)	0.93 (0.76-1.13)
18-y Follow-up through 2000					
CHD	34.8 (128)	26.7 (99)	0.77 (0.59-1.00)	0.78 (0.60-1.01)	0.76 (0.59-0.99)
Cancer	28.2 (104)	25.9 (96)	0.91 (0.69-1.21)	0.95 (0.72-1.25)	0.91 (0.69-1.20)
All causes	90.2 (332)	83.3 (309)	0.92 (0.79-1.08)	0.94 (0.80-1.10)	0.92 (0.79-1.08)

Fibrates en prévention primaire

Étude Helsinki: effet selon les TG

Table 2. Coronary Heart Disease (CHD) and All-Cause Mortality (per 10 000 Person-Years) During the 18-Year Follow-up by Subgroups of the OP and OG Groups

BMI	TG Level, mg/dL	Mortality Rate (No. of Deaths)		RR* (95% CI)	
		OP Group	OG Group	Unadjusted	Age Adjusted
CHD					
≤27.5	<184	23.5 (43)	26.6 (48)	1.13 (0.75-1.71)	1.14 (0.76-1.72)
	≥184†	34.0 (23)	29.0 (20)	0.86 (0.47-1.56)	0.85 (0.47-1.54)
>27.5†	<184	37.8 (24)	29.1 (20)	0.77 (0.42-1.39)	0.81 (0.45-1.46)
	→ ≥184†	70.5 (38)	20.7 (11)	0.29 (0.15-0.57)	→ 0.30 (0.15-0.58)
All causes					
≤27.5	<184	75.9 (139)	77.1 (139)	1.01 (0.80-1.28)	1.02 (0.81-1.30)
	≥184†	82.9 (56)	88.6 (61)	1.07 (0.75-1.54)	1.05 (0.73-1.52)
>27.5†	<184	102.3 (65)	88.7 (61)	0.86 (0.61-1.23)	0.93 (0.66-1.32)
	≥184†	133.6 (72)	90.2 (48)	0.67 (0.47-0.97)	0.70 (0.48-1.00)

Fibrates: autres études en résumé

- ◆ BIP (bezafibrate): sans effet CV
- ◆ FIELD (fenofibrate) et ACCORD (fenofibrate): sans effet CV chez les diabétiques

Cependant deux meta-analyses ont démontré une réduction des événements CV...

Une étude (PROMINENT) avec le pemafibrate (SPPAR α M) chez les diabétiques permettra de déterminer si la réduction des TG a un impact CV

Etude PROMINENT

Pemafibrate

MEN AND WOMEN
WITH
TYPE 2 DIABETES



10,000
PARTICIPANTS
24 Countries

TG 200-499 mg/dl (2.26-5.64 mM) and HDL \leq 40 mg/dl (1.03 mM)
Moderate-High Intensity Statin Therapy or LDL-C Control
(\leq 70 mg/dl other therapy or \leq 100 mg/dl if statin intolerant)
1/3 Primary Prevention, 2/3 Secondary Prevention

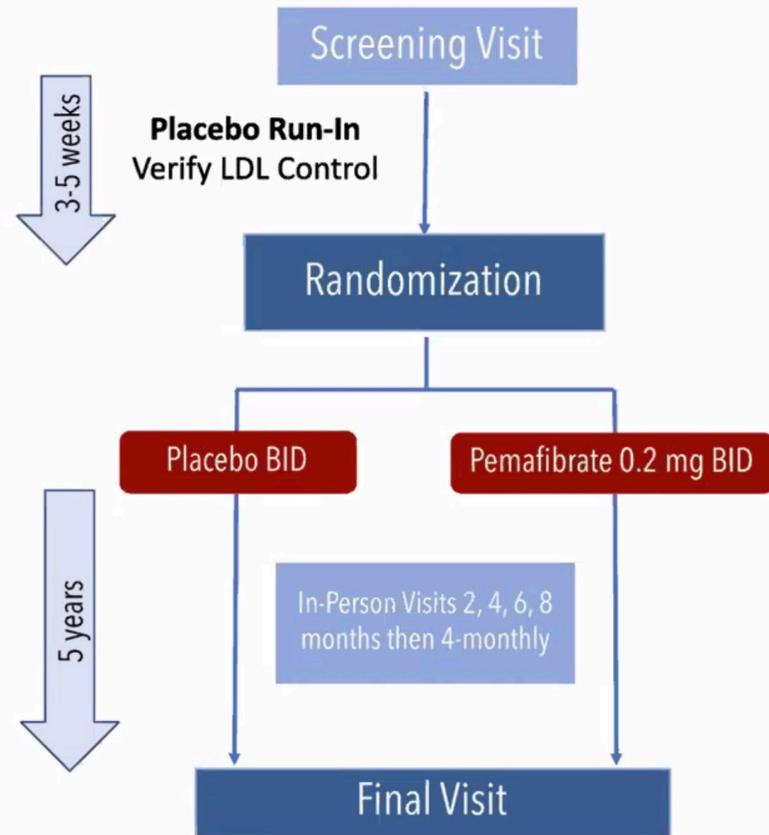
ENDPOINTS

Event Driven: 1092 Primary Endpoints, 200 in ♀

PRIMARY ENDPOINT (MACE+):

Myocardial infarction, ischemic stroke, or unstable angina requiring unplanned revascularization, cardiovascular death.

Secondary/Tertiary Endpoints: all-cause mortality, any coronary revascularization, heart failure, total stroke, retinopathy, nephropathy, glycemic control, PAD, biomarkers, QOL



Les fibrates et la rétinopathie diabétique



Les listes de contenus sont publiées dans [ScienceDirect](#)

Canadian Journal of Diabetes.

Page d'accueil de la revue :
www.canadianjournalofdiabetes.com

**DIABETES
CANADA**



Lignes directrices de pratique clinique 2018

Pas de mention en 2020

Rétinopathie

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

Filiberto Altomare, M.D., FRCSC, Amin Kherani, M.D., FRCSC, Julie Lovshin, M.D., FRCPC



6. Bien qu'il ne soit pas recommandé pour la prévention ou le traitement des maladies cardiovasculaires, le fénofibrate, ajouté à un traitement avec une statine, peut être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 2 pour freiner l'évolution d'une rétinopathie avérée [catégorie A, niveau 1A (40,41,53)].

EPA / DHA et prévention CV

Table Recent Cardiovascular Outcome Trials with Omega-3 Fatty Acids

	JELIS (18,645)	REDUCE-IT (8179)	STRENGTH (13,078)
Population*	Hypercholesterolemic	High cardiovascular risk, Elevated TG	High cardiovascular risk, Elevated TG, low HDL
Formulation	IPE (1.8 g/d EPA)	IPE (4 g/d EPA)	EPA/DHA carboxylic acids (4 g/d)
Baseline median TG (mg/dL)	153	216	240
Baseline EPA (μ g/mL)	97	26.1	21.0
Achieved EPA (μ g/mL)	169	144	89.6
Increase in achieved EPA levels (%)	70	394	269
TG lowering (%)	9	17	19
Primary endpoint	Major coronary events	Composite of cardiovascular death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revasculariza- tion, or unstable angina	Composite of cardiovascular death, nonfatal MI, nonfatal stroke, coronary revasculariza- tion, or hospitalization for unstable angina
HR, 95% CI of primary endpoint	0.81, 0.69-0.95 ($P = .011$)	0.75, 0.68-0.83 ($P = .00000001$)	0.99, 0.90-1.09 ($P = .84$)

CI = confidence interval; DHA = docosahexaenoic acid; EPA = eicosapentaenoic acid; HDL = high-density lipoprotein; HR = hazard ratio; IPE = icosapent ethyl; MI = myocardial infarction; TG = triglyceride.

*Statin use was 100%.

« These studies indicate that although TGs are a potential biomarker of cardio-vascular risk, there is no evidence that TG lowering itself is an effective strategy for reducing such risk »

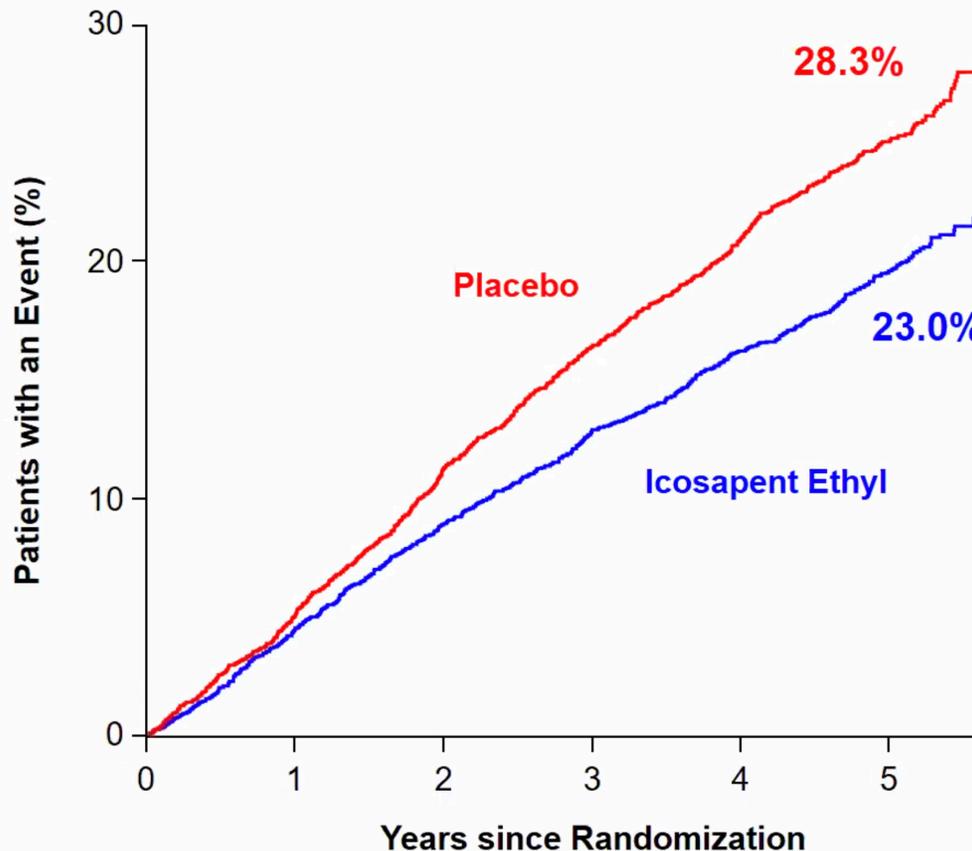
Mason and Eckel; AJM 2021; 134: 1085-1090

REDUCE-IT: issue 5 points



Primary End Point:

CV Death, MI, Stroke, Coronary Revasc, Unstable Angina



Hazard Ratio, 0.75

(95% CI, 0.68–0.83)

RRR = 24.8%

ARR = 4.8%

NNT = 21 (95% CI, 15–33)

P=0.00000001

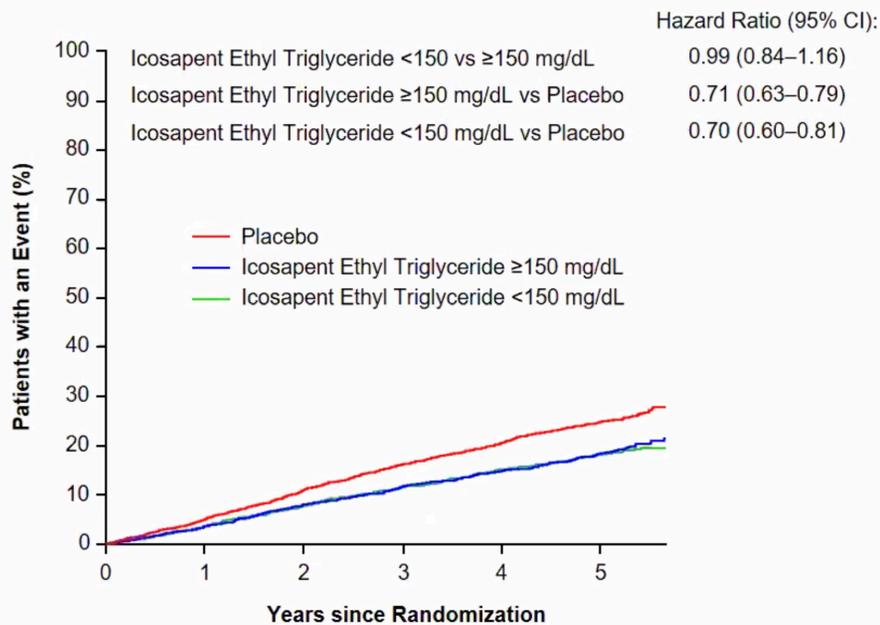
Bhatt DL, Steg PG, Miller M, ...Tardif JC, Ballantyne CM. N Engl J Med 2019;380:11-22

REDUCE-IT: issue selon TG atteint

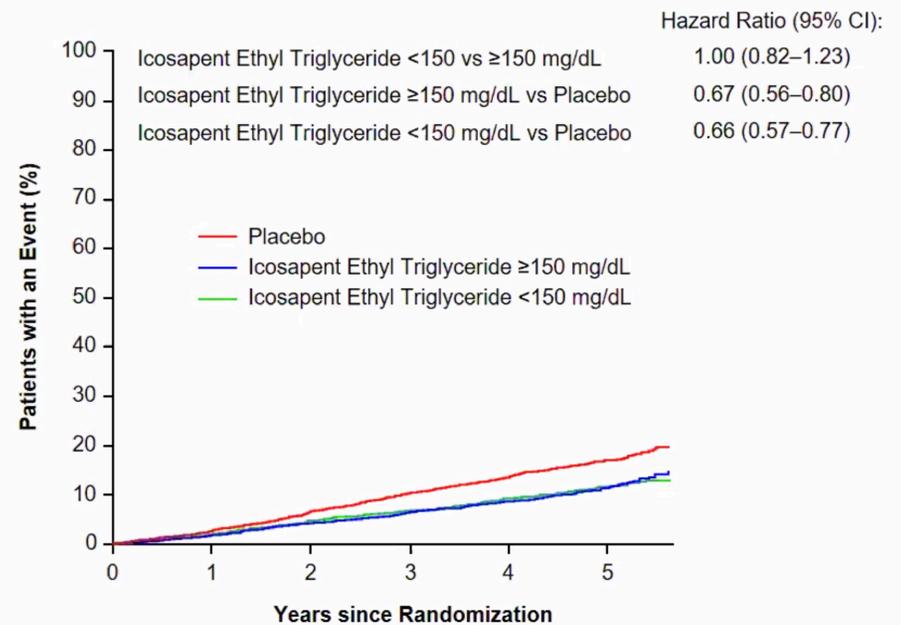
Achieved Triglyceride Levels: <150 mg/dL and ≥150 mg/dL



A Primary End Point by Achieved Triglyceride Level at 1 Year

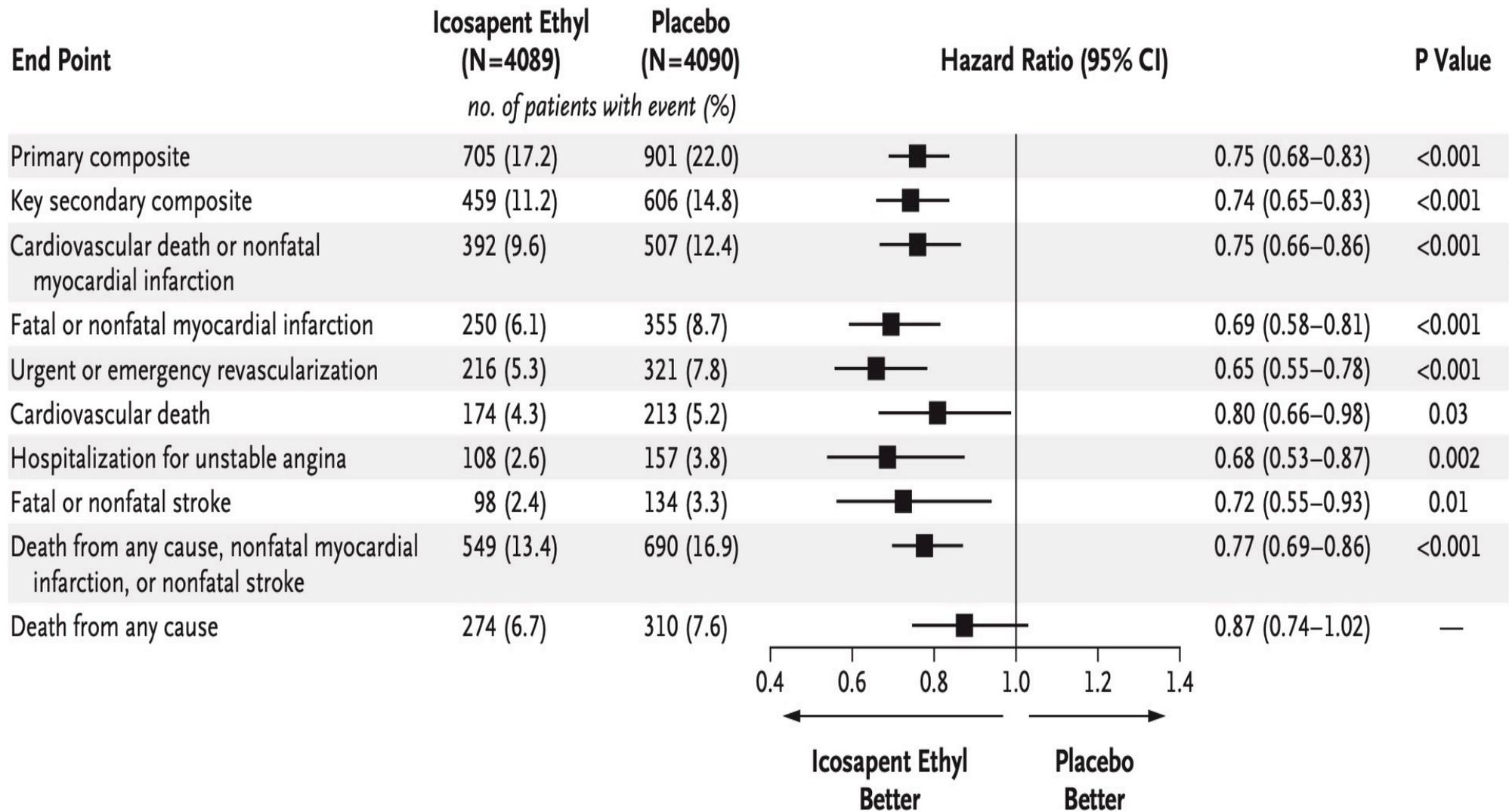


B Key Secondary End Point by Achieved Triglyceride Level at 1 Year



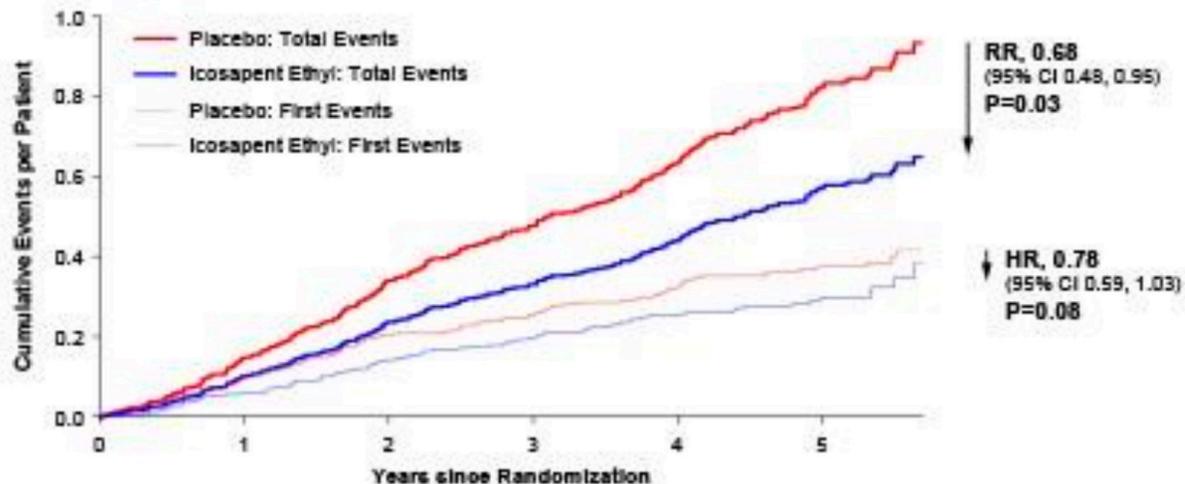
Bhatt DL, Steg PG, Miller M, ...Tardif JC, Ballantyne CM. N Engl J Med 2019;380:11-22

REDUCE-IT: issues secondaires



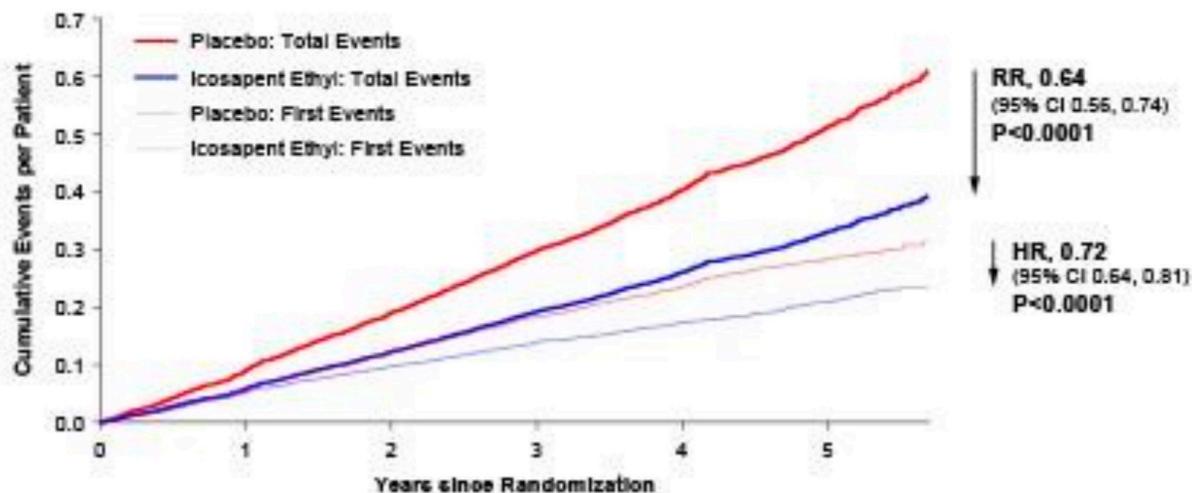
REDUCE-IT PAD

A First and Total (First and Recurrent) Primary Composite Endpoints in Patients with PAD



No. at Risk:	0	1	2	3	4	5
Placebo	341	321	287	238	198	123
Icosapent Ethyl	347	331	302	249	211	123

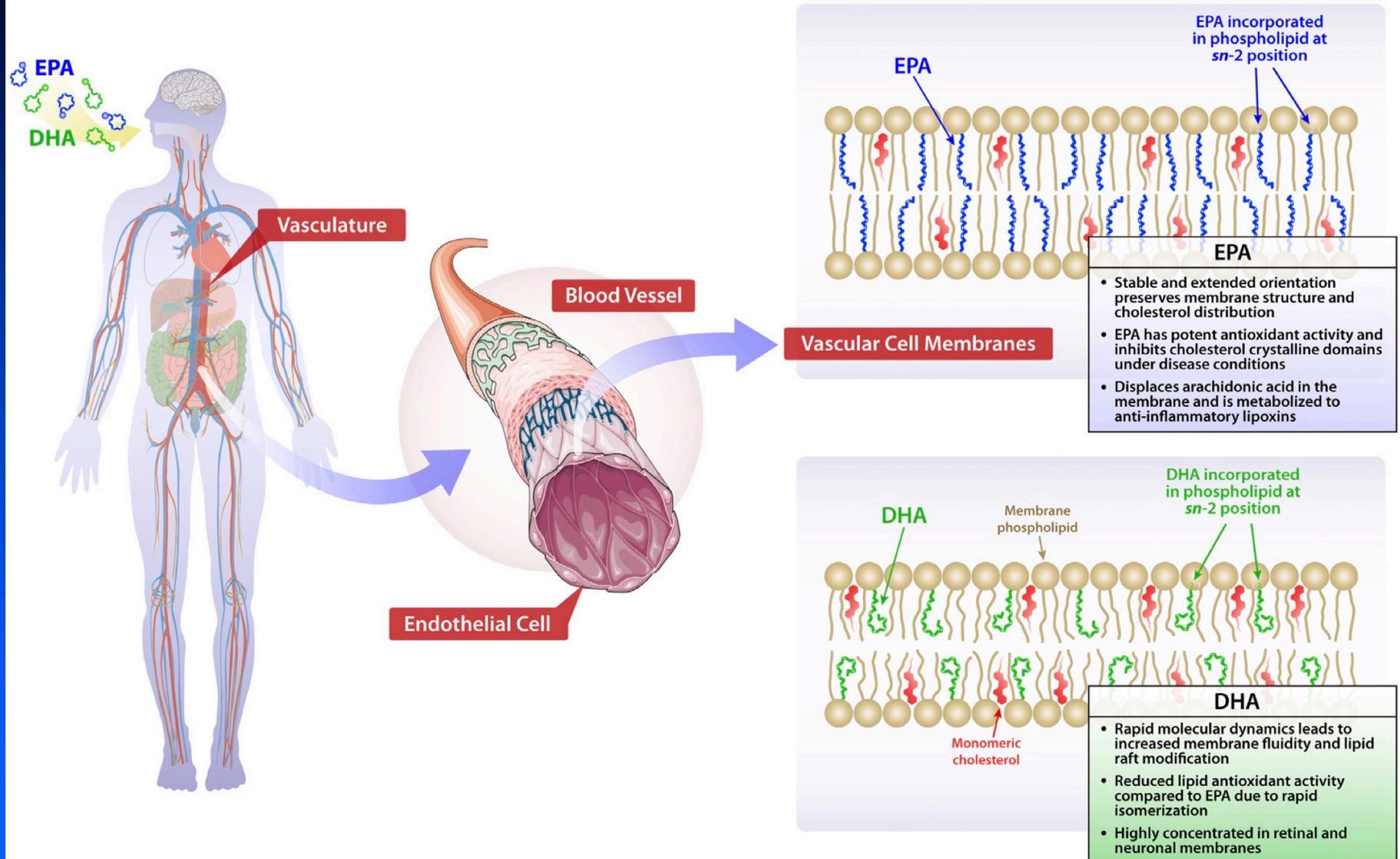
B First and Total (First and Recurrent) Primary Composite Endpoints in Patients without PAD



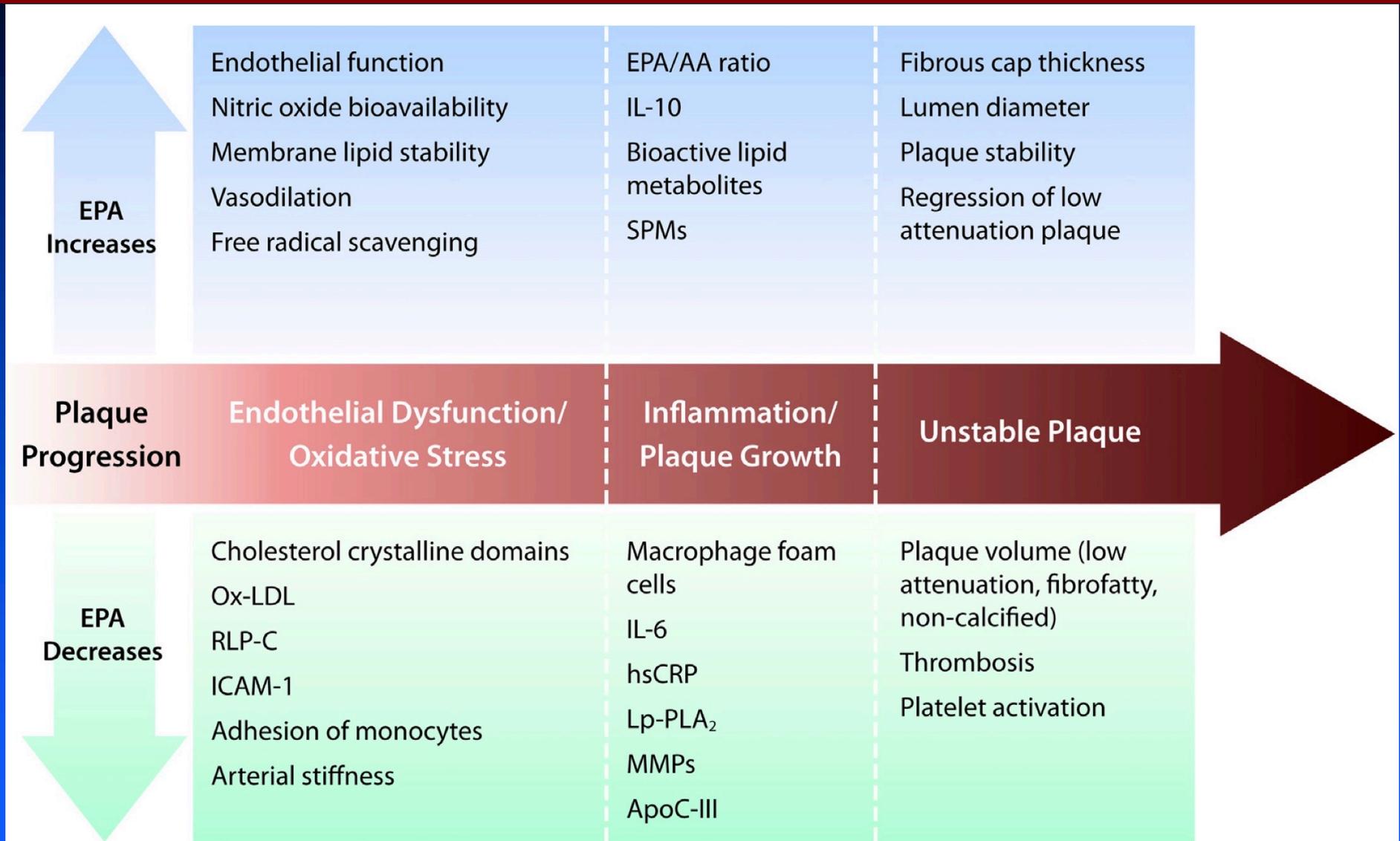
No. at Risk:	0	1	2	3	4	5
Placebo	2552	2462	2318	1986	1657	964
Icosapent Ethyl	2545	2467	2317	1994	1707	993

AHA 15 nov 2021

EPA et protection CV



EPA et protection CV



Le consensus canadien 2021

Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD)
Receiving maximally tolerated statin dose

If LDL-C is ≥ 1.8 mmol/L or
if ApoB ≥ 0.70 g/L** or
if non-HDL-C ≥ 2.4 mmol/L

If TG is ≥ 1.5 to 5.6 mmol/L

LDL-C 1.8-2.2 mmol/L or
ApoB 0.70-0.80 g/L or
non-HDL-C 2.4-2.9 mmol/L

LDL-C > 2.2 mmol/L or
ApoB > 0.80 g/L or
non-HDL-C > 2.9 mmol/L or
high PCSK9i benefit patient*

Consider
Icosapent ethyl 2000 mg BID[†]

Consider
ezetimibe \pm PCSK9 inhibitor

Consider
PCSK9 inhibitor \pm ezetimibe

[†]May also be considered for patients without ASCVD but with DM requiring medication treatment in patient ≥ 50 years of age, and ≥ 1 additional CV risk factor (from REDUCE-IT[®]):

- men ≥ 55 y and women ≥ 65 y;
- cigarette smoker or stopped smoking within 3 months;
- hypertension (≥ 140 mmHg systolic OR ≥ 90 mmHg diastolic) or on BP medication;
- HDL-C ≤ 1.04 mmol/L for men or ≤ 1.3 mmol/L for women;
- hsCRP > 3.0 mg/L;
- Renal dysfunction: eGFR > 30 and < 60 mL/min;
- Retinopathy;
- Micro- or macroalbuminuria;
- ABI < 0.9 without symptoms of intermittent claudication)

*Patients shown to derive largest benefit from intensification of statin therapy with PCSK9 inhibitor therapy are identified in Table 3.

**At low levels of LDL-C or non-HDL-C, measurement of apoB is more accurate than other markers.

Le consensus canadien 2021

Consider Icosapent ethyl 2000 mg BID[†]

[†]May also be considered for patients without ASCVD but with DM requiring medication treatment in patient ≥ 50 years of age, and ≥ 1 additional CV risk factor (from REDUCE-IT¹⁰⁴):

- *men ≥ 55 y and women ≥ 65 y;*
- *cigarette smoker or stopped smoking within 3 months;*
- *hypertension (≥ 140 mmHg systolic OR ≥ 90 mmHg diastolic) or on BP medication;*
- *HDL-C ≤ 1.04 mmol/L for men or ≤ 1.3 mmol/L for women;*
- *hsCRP > 3.0 mg/L;*
- *Renal dysfunction: eGFR > 30 and < 60 mL/min;*
- *Retinopathy;*
- *Micro- or macroalbuminuria;*
- *ABI < 0.9 without symptoms of intermittent claudication)*