

Chapitre 12 Dyslipoprotéinémie associée à la résistance à l'insuline

12.1 Résistance à l'insuline

12.1.1 Définition

Traditionnellement, la résistance à l'insuline (RI), relativement à la sensibilité à l'insuline, réfère à une diminution de la capacité de l'insuline à éliminer le glucose de la circulation sanguine.²⁰² Dans un état de sensibilité à l'insuline, l'insuline a une forte capacité à stimuler la captation cellulaire du glucose. Ainsi, une faible quantité d'insuline est nécessaire pour gérer un certain afflux de glucose. Dans un état de RI, gérer le même afflux de glucose requiert une quantité plus importante d'insuline.

Depuis 1988, la RI est présentée comme le construit physiopathologique derrière une constellation d'anomalies métaboliques se développant avec l'obésité abdominale. Ces anomalies regroupent une dérégulation du métabolisme du glucose et de l'insuline, un état pro-inflammatoire, une dysfonction endothéliale, une diminution de la fibrinolyse, des changements hémodynamiques, un déséquilibre dans le métabolisme de l'acide urique, une hypertension artérielle et une dyslipoprotéinémie caractérisée, entre autres, par une hyperlipidémie postprandiale. Les travaux de ce volet portent principalement sur cette anomalie lipidique.

Au début des années 1990, la présence simultanée de ces anomalies chez une même personne était alors décrite comme le syndrome de RI ou le syndrome X. Aujourd'hui, le syndrome métabolique fait davantage référence à cette condition clinique.²⁰²⁻²⁰⁵

12.1.2 Prévalence

En 2002, il était estimé qu'environ 25% de la population nord-américaine était RI.²⁰⁶ Aux États-Unis seulement, la prévalence de cette anomalie atteignait même près de 50% dans certaines tranches de la population comme les adolescents.^{207, 208} Ailleurs dans le monde, la prévalence est aussi très élevée, particulièrement dans les pays en développement.²⁰⁸ Depuis 2002, tout indique que cette proportion a progressé parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité.^{206, 209, 210}

12.1.3 Physiopathologie de la résistance à l'insuline

12.1.3.1 Insuline

L'insuline est une hormone pancréatique qui agit sur la voie de signalisation de la PI3K (*Phosphatidylinositol-3 kinase*) et de la MAPK (*Mitogen-Activated Protein-Kinase*) (**Figure 12-1**).^{7, 211,}

²¹² Cela confère à l'insuline la capacité de stimuler la captation du glucose en circulation, la

glycogénogénèse, la synthèse protéique et la croissance cellulaire en plus d'inhiber la néoglucogénèse et la lipolyse.⁷

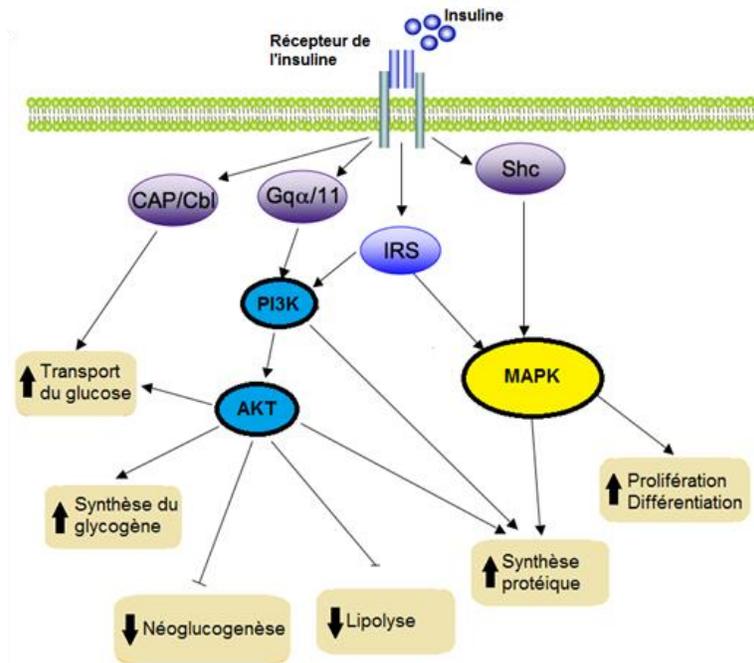


Figure 12-1 Représentation schématique des voies de signalisations cellulaires de l'insuline

12.1.3.2 Étiologie de la résistance à l'insuline

L'inflammation induite par l'obésité serait la principale cause du développement de la RI.^{7, 213} Ce construit positionne le tissu adipeux comme une pierre angulaire dans la physiopathologie de cette anomalie métabolique. Avec le développement de l'obésité, l'hypertrophie et l'hyperplasie des adipocytes induit un stress métabolique diminuant la fonctionnalité des cellules adipeuses. En réponse à ce stress, les adipocytes libèrent des AGL et des cytokines pro-inflammatoires. Cette réaction inflammatoire stimule subséquemment la migration de macrophages vers le tissu adipeux.^{7,}

214-216

L'augmentation de la concentration de cytokines pro-inflammatoires et d'AGL dans l'environnement adipeux active la voie de signalisation cellulaire du facteur nucléaire kappa-B (NF-κB), ce qui diminue l'activité des voies de signalisation de l'insuline (**Figure 12-2**).^{7, 217} La baisse d'efficacité de l'insuline à inhiber la lipolyse dans l'environnement adipeux exacerbe la libération d'AGL en circulation et la réponse inflammatoire. La RI se développe alors au niveau du tissu adipeux. Afin de palier à cette résistance, le pancréas sécrète davantage d'insuline et une hyperinsulinémie compensatoire s'observe dans le plasma.²¹⁸

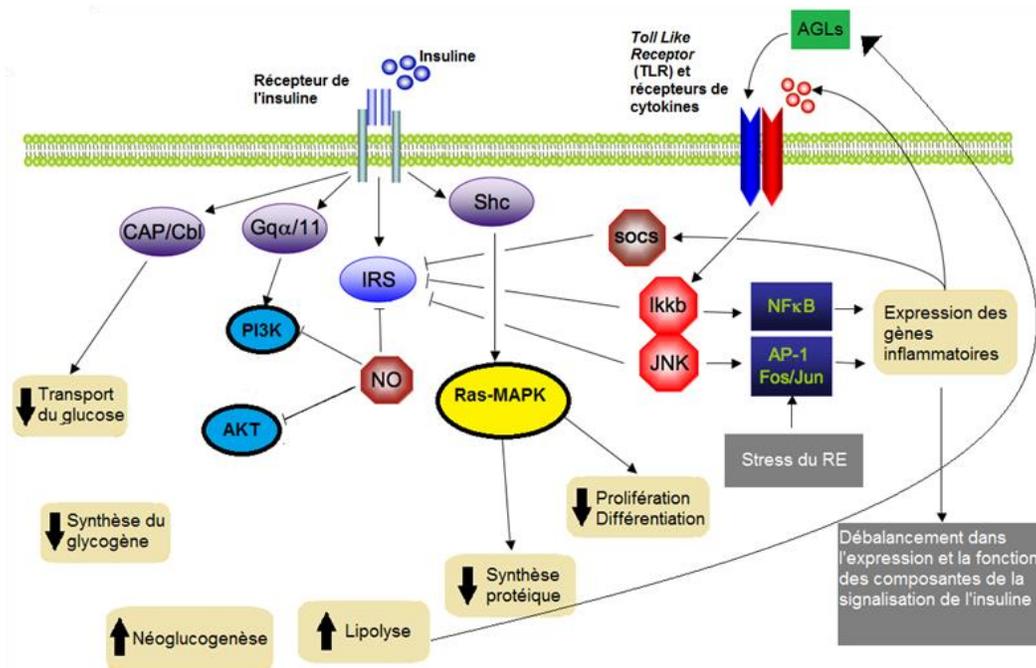


Figure 12-2 Représentation schématique des effets des cytokines pro-inflammatoires et des AGL sur la signalisation cellulaire de l'insuline

Les cytokines libérées par le tissu adipeux atteignent le foie, les muscles et l'intestin via la circulation sanguine et entraînent une réaction inflammatoire au niveau de ces organes. Parallèlement, l'augmentation progressive de l'insulinémie plasmatique stimule la captation et l'accumulation ectopique d'AGL par le foie, les muscles et l'intestin, comme ces tissus sont toujours sensibles à l'insuline.^{219, 220} Cela a comme conséquence de diminuer graduellement la sensibilité à l'insuline de ces tissus. La RI devient alors systémique (**Figure 12-3**).

L'intestin serait aussi impliqué dans le développement de la RI. Une alimentation de mauvaise qualité de type *western* (riche en gras et en glucides simples) diminue la qualité du microbiote intestinal.⁸ Cet effet contribuerait au développement de l'inflammation intestinale et de la perméabilité intestinale. La résultante est une migration accrue d'endotoxines pro-inflammatoires (lipopolysaccharides) produites par certaines bactéries intestinales de la lumière intestinale vers la circulation sanguine. La présence de lipopolysaccharides en circulation initierait ainsi une réponse inflammatoire systémique et le développement de la RI (**Figure 12-3**).⁸

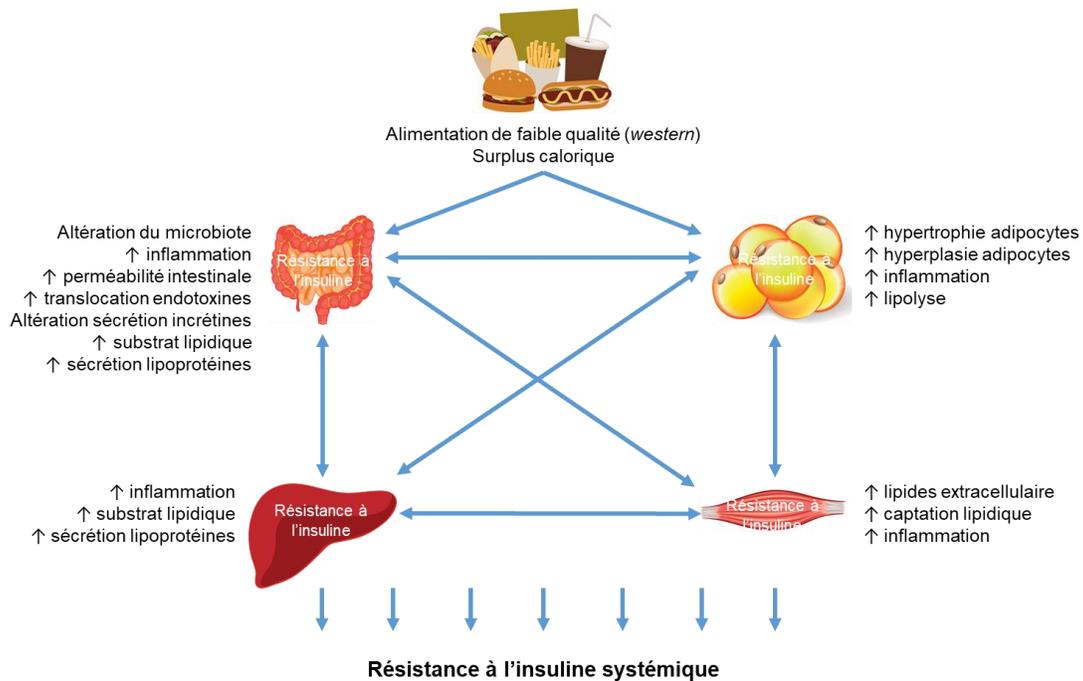


Figure 12-3 Représentation schématique du développement de la résistance à l'insuline systémique

La physiopathologie de la RI est fortement associée à la qualité des habitudes de vie. Une alimentation de faible qualité et la sédentarité sont deux facteurs majeurs dans le développement de l'obésité et dans les altérations du microbiote intestinal. En ce sens, le développement de la RI prend ses origines dans les mauvaises habitudes de vie.

12.1.3.3 Altérations métaboliques associées à la résistance à l'insuline

La RI ne se développe pas dans tous les tissus de l'organisme. Cette subtilité est cruciale dans la physiopathologie des altérations métaboliques associées à la RI.²⁰² Par exemple, le développement de la RI au niveau des muscles et du foie diminue la capacité de ces tissus à capter le glucose en circulation. Tant que le pancréas a la capacité de maintenir les niveaux plasmatiques d'insuline suffisamment élevés, les concentrations de glucose se maintiennent dans les valeurs normales. Lorsque la capacité compensatoire du pancréas ne peut être maintenue, soit par un défaut de sécrétion ou une RI trop importante, l'intolérance au glucose apparaît et peut évoluer jusqu'au diabète de type 2.^{202, 221} D'un autre côté, l'exposition des reins et du système nerveux à l'hyperinsulinémie occasionne aussi des dérèglements. Au niveau rénal, l'hyperinsulinémie compensatoire diminue l'élimination de l'acide urique et entraîne le développement d'un état d'hyperuricémie en plus d'augmenter la rétention du sodium.²²² Parallèlement, l'hyperinsulinémie active le système nerveux central.²²³ Le contrôle de la pression artérielle s'en trouve altéré ce qui entraîne le développement de l'hypertension artérielle essentielle. Le développement des anomalies métaboliques associées à la

RI est donc fonction de la RI des organes et/ou de l'effet de l'hyperinsulinémie. L'hyperlipidémie postprandiale associée à la RI n'y fait pas exception. Sa physiopathologie est décrite à la **section 12.2**.

Tableau 12-1 Anomalies métaboliques associées à la RI²⁰⁴

Anomalies métaboliques	Symptômes cliniques
Intolérance au glucose	Anomalie de la glycémie à jeun Anomalie de la tolérance au glucose
Dyslipoprotéinémie	Hypertriglycéridémie (à jeun et postprandiale) LDL petites et denses Concentration de C-HDL faible
Dysfonction endothéliale	↑ des niveaux de marqueurs d'adhésion cellulaire ↓ de la vasodilatation endothéliale
État inflammatoire chronique de faible intensité	↑ de cytokines et marqueurs pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6, CRP, etc.) ↓ adipocytokines anti-inflammatoire (adiponectine)
Fibrinolyse	↑ fibrinogène ↑ de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
Changements hémodynamiques	↑ activité du système nerveux sympathique ↑ rétention rénale de sodium ↑ pression artérielle
Métabolisme anormal de l'acide urique	↑ de l'acide urique plasmatique

12.1.4 Résistance à l'insuline et santé cardiovasculaire

La RI constitue un facteur de risque majeur pour les MCV. L'hyperinsulinémie est associée au risque de MCV,²²⁴⁻²²⁸ ce qui suggère que le risque cardiovasculaire est augmenté dès les stades les plus précoces de la RI. Avec la progression de la RI et le développement des anomalies métaboliques concomitantes, le risque de MCV augmente davantage et n'est plus fonction exclusivement de l'hyperinsulinémie. En fait, dépendamment du stade de RI, le risque de MCV est 2 à 5 fois supérieur que chez des personnes insulino-sensibles.²²⁹⁻²³²

La RI augmente le risque de diabète de type 2, de syndrome métabolique, d'hypertension artérielle et de stéatose hépatique non alcoolique. Toutes ces conditions contribuent au risque de MCV et nécessitent une prise en charge clinique.^{204, 229, 230, 232, 233} De ce fait, la RI représente un fardeau socio-économique majeur à l'échelle mondiale. Par exemple, en 2012, aux États-Unis, les coûts attribuables seulement à la prise en charge du diabète de type 2 étaient évalués à plus de 245 milliards de dollars.²³⁴

12.1.5 Diagnostic de la résistance à l'insuline

La RI réfère aujourd'hui davantage à un construit physiopathologique qu'à une condition clinique.²⁰⁴ Bien qu'une hyperinsulinémie compensatoire, une réponse glycémique exagérée lors d'un test de

tolérance au glucose ou un indice HOMA-IR > 2,5 permettent d'identifier une RI,^{218, 235} cette dernière n'est habituellement pas diagnostiquée en soi.

En 1988, Dr Gerald M. Reaven a proposé les premiers critères diagnostics du syndrome de RI (ou syndrome X). La présence simultanée d'une captation de glucose résistante à l'insuline, d'une intolérance au glucose, d'une hyperinsulinémie, d'une hypertriglycéridémie, de faibles concentrations de C-HDL et d'hypertension constituaient les composantes cliniques du syndrome de RI.

Depuis 2001, il existe des critères uniformisés pour diagnostiquer le syndrome métabolique. La présence simultanée de trois des cinq critères présentés au **tableau 12-2** est suffisante pour diagnostiquer un syndrome métabolique (chez les personnes caucasiennes d'origine européenne ; les critères varient selon l'ethnicité).

Tableau 12-2 Critères diagnostiques du syndrome métabolique

Mesure	Seuil
Obésité abdominale	
Homme, tour de taille	≥ 102 cm
Femme, tour de taille	≥ 88 cm
Glycémie à jeun	≥ 5,6 mmol/L ou médication
Pression artérielle	≥ 130/85 mm Hg ou médication
Triglycérides	≥ 1,7 mmol/L
C-HDL	
Hommes	< 1,0 mmol/L
Femmes	< 1,3 mmol/L

12.2 Dyslipoprotéïnémie associée à la RI

12.2.1 Présentation clinique

La dyslipoprotéïnémie associée à la RI se caractérise par une triade d'anomalies lipidiques, dont la plus fréquente est l'hypertriglycéridémie. À jeun, des concentrations de TG supérieures à 1,7 mmol/L sont considérées élevées. En état postprandial, une triglycéridémie supérieure à 2,5 mmol/L est anormalement élevée.²³⁶ L'hypertriglycéridémie associée à la RI est de niveau faible à modérée (1,7 mmol/L à 10,0 mmol/L). Une triglycéridémie à jeun supérieure à cela est plus souvent causée par un désordre génétique lié à l'hydrolyse des TG (p.ex. déficience en LPL).⁴⁶ Dans un état de RI, l'hypertriglycéridémie résulte d'une augmentation du nombre et du temps de résidence des LRT d'origine intestinale et hépatique.²³⁷

Les deux autres caractéristiques de la triade athérogène de la dyslipoprotéïnémie associée à la RI touchent les LDL et HDL. En présence de RI, les particules LDL en circulation sont plus nombreuses, plus petites et plus denses. Parallèlement, les concentrations de C-LDL demeurent normales ou

faiblement élevées. Quant aux particules HDL, elles sont aussi plus petites et plus denses. Cela entraîne une diminution des concentrations de C-HDL. Toutes les caractéristiques cliniques de la dyslipoprotéinémie associée à la RI sont associées à l'athérosclérose.

12.2.2 Physiopathologie de la dyslipoprotéinémie associée à la résistance à l'insuline

12.2.2.1 Altérations dans le métabolisme des lipoprotéines

L'hypertriglycéridémie se développe par des altérations dans la sécrétion et la clairance des VLDL hépatiques et des LRT intestinales. D'abord, au niveau de la sécrétion, dans un état de RI, l'augmentation des niveaux circulants d'AGL et de glucose élève la quantité de substrats disponibles au foie et à l'intestin pour la production de lipoprotéines.^{45, 238} Au niveau hépatique, des études suggèrent aussi que la RI atténue la dégradation de l'apo B, rendant ainsi disponible un plus grand nombre de ces protéines pour la formation de VLDL.²³⁹ Parallèlement, le développement de la RI au foie et à l'intestin diminue l'effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion de lipoprotéines. Il y a donc une abondance de substrats requis pour l'assemblage de LRT et une diminution de l'efficacité du « frein » métabolique modérant la sécrétion de lipoprotéines. Cela résulte en une augmentation de la sécrétion de ces particules.⁵²

Le construit ci-haut est bien reconnu et accepté. Cependant, une incertitude demeure quant aux mécanismes responsables de l'augmentation de la sécrétion de LRT intestinales. En effet, des observations contradictoires par rapport à l'expression intestinale des gènes clés impliqués dans l'assemblage et la sécrétion des chylomicrons ont été rapportées chez des humains RI présentant une surproduction de LRTs contenant l'apo B-48.^{11, 240} Phillips et coll.²⁴⁰ ont observé une augmentation de l'expression duodénale du gène de la MTP chez des sujets avec un diabète de type 2 comparativement à des sujets sans diabète. Cette observation suggère que l'effet supprimeur de l'insuline sur la synthèse des chylomicrons est atténué par la RI, ce qui augmente la lipogenèse intestinale et stimule la sécrétion de LRT contenant l'apo B-48. Ce construit est aussi appuyé par les modèles animaux de RI. Des travaux réalisés par Dr Patrick Couture ont plutôt démontré que l'expression intestinale de plusieurs gènes clés impliqués dans le métabolisme des chylomicrons, dont celui de la MTP, était diminuée chez des sujets RI comparativement avec des sujets insulino-sensibles.¹¹ L'absence de corrélation directe entre l'expression génique intestinale et la sécrétion de chylomicrons en état postprandial était expliquée par l'effet répressif important de l'hyperinsulinémie sur l'expression des gènes impliqués dans la synthèse des chylomicrons et par l'augmentation du flux d'AGL de la circulation vers les entérocytes.^{11, 241, 242} Ces deux paradigmes opposés ont été démontrés sur un nombre limité de sujet ($n \leq 27$). Il demeure donc essentiel d'étudier les mécanismes intracellulaires du métabolisme des LRT contenant l'apo B-48 dans un échantillon plus grand. Cet enjeu fait partie des travaux présentés au chapitre 14.

Le métabolisme des LRT contenant l'apo B-48 et des VLDL contenant l'apo B-100 en circulation est aussi altéré avec la RI.²³⁹ L'effet stimulant de l'insuline sur la LPL est diminué et l'augmentation des concentrations d'AGL et de glucose stimule la sécrétion hépatique d'apo C-III.^{243, 244} Ces deux éléments diminuent l'activité de la LPL, ce qui ralentit le processus d'hydrolyse des TG transportés par les lipoprotéines. Parallèlement, considérant que les LRT contenant l'apo B-48 ont une plus grande affinité avec la LPL que les VLDL hépatiques et que ce processus d'hydrolyse est saturable,^{245, 246} une augmentation de la concentration de LRT contenant l'apo B-48 tend à « monopoliser » l'activité de la LPL, ralentissant par le fait même l'hydrolyse des TG des VLDL contenant l'apo B-100. Cela contribue à l'accumulation de TG en circulation.

Enfin, le taux de clairance des LRT contenant l'apo B-48, VLDL, IDL et LDL est inférieur chez les sujets RI comparativement à des sujets insulino-sensibles.²⁴⁷⁻²⁵⁰ La glycosylation des apos et l'oxydation des lipoprotéines en circulation diminuent leur affinité avec les récepteurs lipoprotéiques hépatiques responsables de leur clairance.²³⁹ De plus, l'activation des récepteurs lipoprotéiques par l'insuline serait aussi diminuée dans un état de RI.²³⁹ Dans l'ensemble, cela contribue à l'accumulation des lipoprotéines en circulation et au développement de l'hypertriglycéridémie.

L'accumulation de LRT dans la circulation stimule l'activité de la CETP et facilite l'échange de TG et d'esters de cholestérol entre les LRT, les LDL et les HDL via la CETP. Ces échanges sont à l'origine de la diminution de la grosseur des LDL et HDL. La réduction de la grosseur de ces particules les rend plus susceptibles à la glycolisation et à l'oxydation, diminue leur affinité avec les récepteurs membranaires et augmente leur temps de résidence.²³⁹ Cela augmente aussi l'affinité des LDL aux protéoglycans de l'intima ce qui peut favoriser leur entrée dans la paroi vasculaire. Ces modifications physiques des LDL et des HDL mènent à un profil lipidique plus athérogène.

En somme, les altérations dans le métabolisme des LRT d'origine intestinale observées dans la RI jouent un rôle central dans le développement de la dyslipoprotéïnémie associée à la RI ainsi que dans le développement des MCV associées à cette condition. C'est pour cette raison que la majorité des travaux originaux présentés dans les chapitres à venir portent sur le métabolisme intestinal des lipoprotéines.

12.2.2.3 Rôle de l'inflammation dans la sévérité phénotypique de la dyslipoprotéïnémie associée à la RI

L'inflammation intestinale jouerait un rôle central dans le développement de la RI et, par le fait même, dans celui de la dyslipoprotéïnémie associée à la RI.^{8, 251, 252} Dans des modèles animaux expérimentaux chez qui une inflammation intestinale était induite, une diminution de la sensibilité à l'insuline intestinale et une augmentation de la sécrétion de LRT contenant l'apo B-48 était observée.^{8, 253} Chez des humains, des associations entre des marqueurs de l'inflammation

intestinale, la signalisation de l'insuline et la sécrétion d'apo B-48 ont été observées.^{13, 14, 254} Une association inverse entre les concentrations plasmatiques de CRP, une protéine de phase aiguë reflétant de façon précoce et sensible l'état inflammatoire,²⁵⁵ et le taux de clairance des LRT contenant l'apo B-48 a aussi été observée dans un petit échantillon de sujets obèses.²⁵⁶ Somme toute, les données sur le rôle de l'inflammation dans la sécrétion de LRT contenant l'apo B-48 et le développement de la dyslipoprotéïnémie postprandiale associée à la RI demeurent très limitées à ce jour chez les humains. Cet aspect du métabolisme des LRT contenant l'apo B-48 fait partie des travaux présentés au chapitre 15.

12.2.2.4 Rôle de la PCSK9 dans la sévérité phénotypique de la dyslipoprotéïnémie associée à la RI

Un nombre important d'études ont rapporté que les sujets RI présentent des concentrations élevées de la PCSK9 comparativement aux sujets insulino-sensibles.²³⁻²⁹ Compte tenu des effets de cette proprotéine sur les concentrations des récepteurs lipoprotéiques membranaires (R-LDL, R-VLDL, LRP1)^{18, 19, 257, 258} et de ses effets possibles sur la sécrétion de lipoprotéines contenant une apo B, particulièrement les LRT contenant l'apo B-48,^{20, 21} la PCSK9 pourrait exacerber la dyslipoprotéïnémie postprandiale chez des sujets RI. Cet enjeu fait l'objet des travaux présentés au chapitre 16.

12.3 Approche clinique dans la prise en charge de la dyslipoprotéïnémie associée à la RI

12.3.1 Habitudes de vie

Normaliser le profil lipidique des individus RI nécessite d'abaisser la triglycéridémie et la concentration des LDL petites et denses. Comme les travaux réalisés portent principalement sur le métabolisme des LRTs, la présente section se concentre sur les approches cliniques visant le métabolisme de ces lipoprotéines. Ce choix éditorial ne vise pas à diminuer l'importance de la réduction de la concentration des LDL petites et denses dans la prise en charge de cette dyslipoprotéïnémie.

Il est recommandé de traiter la dyslipoprotéïnémie et l'hypertriglycéridémie associées à la RI principalement par l'adoption de saines habitudes de vie.²⁵⁹⁻²⁶² Une amélioration marquée des habitudes de vie peut entraîner une baisse dans les concentrations de TG de près de 50%. Il est estimé qu'une baisse du poids corporel de 5-10% peut réduire les concentrations de TG de 25% à raison d'un ratio moyen de 0.015 mmol/L/kg.²⁶³⁻²⁶⁵

12.3.1.1 Alimentation

L'approche nutritionnelle clinique pour l'hyperlipidémie postprandiale associée à la RI n'est pas spécifique à cette anomalie lipidique. Aussi, cette approche n'a pas été systématiquement évaluée chez des sujets RI. La composition en macronutriments et aliments d'un patron alimentaire bénéfique pour cette problématique s'applique à la majorité des anomalies lipidiques et s'inscrit aussi dans une démarche globale de saines habitudes de vie. Les bénéfices qui en découlent touchent tant le métabolisme des lipides que la santé globale et permettent de prévenir les MCV en plus de plusieurs autres problèmes de santé chronique. Il demeure tout de même problématique que, dans certains cas, il soit assumé que l'effet de l'alimentation observé dans la population générale est le même que chez les sujets RI.

12.3.1.1.1 Macronutriments

La consommation d'une alimentation riche en glucides et faible en gras comparativement à une alimentation avec un contenu faible à modéré en glucides et modéré à élevé en gras est associée à une augmentation des concentrations de TG plasmatiques. Une substitution de 5% de l'apport énergétique provenant de lipides au profit des glucides est associée à une augmentation d'environ 5% des concentrations de TG.^{260, 266, 267} Ces données proviennent de méta-analyses d'études nutritionnelles réalisées chez des sujets sains et des sujets avec un diabète de type 2.^{266, 268} Chez les personnes avec une hypertriglycéridémie associée à la RI, les glucides alimentaires devraient composer 45 à 65% de l'apport énergétique total.^{269, 270} Un apport dans la tranche inférieure (45% à 55%) serait préférable. La consommation de glucides simples et de sucres ajoutés augmente les niveaux de TG, alors que la consommation de fibres alimentaires est associée à une réduction de la triglycéridémie des sujets avec RI.²⁷¹⁻²⁷⁴ Les glucides consommés doivent donc être riches en fibres et provenir d'aliments sans ou faibles en sucres ajoutés. La consommation de sucres simples et de fructose (provenant du sirop de maïs à forte teneur en fructose) doit être minimale (environ 10% de l'apport énergétique total).^{44, 274-276}

La consommation totale de lipides devrait représentée environ 35% de l'apport énergétique total et les protéines devraient composer les 15% à 20% d'énergie restant. La consommation d'acides gras insaturés doit être privilégiée par rapport aux gras *trans* et saturés.³³ La consommation de gras *trans* doit être réduite au minimum (< 1 % de l'énergie totale) puisque la consommation de ces gras entraîne d'importants effets délétères sur le métabolisme des lipides. La consommation d'acides gras insaturés à la place d'acides gras saturés est associée à une diminution du risque de MCV,³³ bien que les effets délétères sur la santé cardiovasculaire des gras saturés demeurent grandement débattue dans la communauté scientifique.^{277, 278} Il a été observé que la consommation d'acides gras polyinsaturés (AGPI) oméga (ω)-6 en remplacement des acides gras saturés (AGS) diminue la lipémie postprandiale et la sécrétion d'apo B-48 chez des sujets insulino-sensibles.^{33, 266, 279-282} Les

AGPI ω -6 diminueraient l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la synthèse des acides gras, induisant ainsi des effets bénéfiques sur la lipémie postprandiale.²⁸³⁻²⁹⁰ Les AGS diminuent le taux de catabolisme des VLDL contenant l'apo B-100, mais aucune donnée n'est disponible quant à leur effet sur les LRT contenant l'apo B-48.²⁹¹ Il est suggéré que la longueur et les caractéristiques physiques des différents AGS influencent leur effet sur la lipémie postprandiale et à la durée de l'élévation postprandiale des TG, mais cela n'a pas été encore validé par des études de cinétique.^{291, 292} En somme, les effets de la consommation d'AGPI ω -6 en remplacement des AGS sur le métabolisme des LRT chez des sujets RI demeurent incertains.²⁹³⁻²⁹⁶ Cela fait l'objet des travaux présentés au chapitre 18.

La prise de suppléments d'acides gras ω -3 permet réduit les concentrations de TG de 20 à 50%.²⁶⁰ Les acides gras ω -3 diminuent les concentrations de TG en stimulant l'activité de PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) α et en augmentant l'hydrolyse des TG en circulation. Les effets des acides gras ω -3 chez les sujets avec une dyslipidémie associée à la RI semblent par contre moins importants.²⁹⁷ L'efficacité de la consommation de suppléments d'acides gras ω -3 à réduire le risque de MCV n'a toujours pas été démontrée.²⁹⁸ Deux essais contrôlés randomisés sont actuellement en cours afin de vérifier l'effet de la combinaison d'une statine et d'un supplément d'EPA (acide eicosapentaénoïque) sur le risque de MCV (études STRENGTH et REDUCE-IT). L'EPA induit cette réduction sans augmenter les concentrations de C-LDL parallèlement.²⁹⁹ Certaines associations médicales comme l'*American Heart Association*, l'*Endocrine Society* et la Société Européenne de l'Athérosclérose recommandent l'utilisation de suppléments ω -3 pour traiter l'hypertriglycéridémie en prévention cardiovasculaire.²⁶⁰⁻²⁶² La Société Canadienne de Cardiologie et l'*American Diabetes Association* ne recommandent pas ces suppléments.^{161, 259}

Finalement, une méta-analyse a observé une relation linéaire entre la consommation d'alcool et les niveaux de TG. Une consommation d'alcool de 1 g/jour augmente les concentrations de TG de 0,005 mmol/L. Réduire la consommation d'alcool est associée à une amélioration de la triglycéridémie.³⁰⁰ La consommation devrait être maintenue minimale chez les sujets avec une dyslipoprotéinémie associée à la RI, bien qu'une consommation modérée d'alcool (0-2 consommations par jour pour les hommes et 0-1 pour les femmes) est associée à une diminution du risque de MCV.^{300, 301}

12.3.1.1.2 Aliments

Afin d'obtenir le maximum de bénéfices des nutriments consommés, il est important d'accorder une importance à la matrice alimentaire par lesquels ils sont consommés. Par exemple, il a été observé dans quelques cohortes que l'association entre le risque de MCV et la consommation de gras saturés diffère selon l'aliment par lesquels ces gras sont consommés.^{302, 303} De Oliveira Otto et coll.³⁰² ont observé un rapport d'incidence de MCV franchement différent pour chaque tranche de 5 g de gras saturés provenant de produits laitiers, viande ou diverses sources végétales. La consommation

d'AGS provenant des produits laitiers était associée à une diminution du risque de MCV, alors que les gras saturés de la viande étaient associés à une augmentation du risque.

Tableau 12-3 Rapport d'incidence de MCV en fonction de la source alimentaire de gras saturés dans la *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*

Sources alimentaires d'AGS	Rapport d'incidence pour chaque 5 g/jour (IC à 95%)
Produits laitiers	0,79 (0,68; 0,92)
Viandes	1,26 (1,02; 1,54)
Végétaux	1,00 (0,50; 2,01)

Tiré de De Oliveira Otto et coll.³⁰²

Une analyse encore plus approfondie des associations entre la consommation de produits laitiers et la santé cardiovasculaire appuie davantage le concept où la matrice alimentaire module l'effet sur la santé des nutriments qu'elle contient. Le lait, le yogourt et le fromage sont tous riches en protéines bioactives, en vitamines et minéraux. Le yogourt et le fromage contiennent aussi des bactéries lactiques susceptibles d'induire des changements favorables dans le microbiote intestinal. Cependant, les produits laitiers, le fromage particulièrement, sont aussi une importante source de gras saturés dans l'alimentation occidentale.³⁰⁴ Le fromage contribue aussi de façon importante aux apports en sodium.³⁰⁵ Évidemment, les gras saturés et le sodium ne sont pas traditionnellement associés de façon favorable à la santé cardiovasculaire.³⁰⁶ En 2016, nous avons publié une revue systématique des méta-analyses d'études prospectives de cohortes ayant évalué l'association entre la consommation de produits laitiers et le risque de maladies cardiovasculaires et cardiométaboliques. Les conclusions sont présentées dans le **tableau 12-4**.³⁵ D'abord, il est intéressant de constater que la consommation de produits laitiers, indépendamment du type et du contenu en gras, n'est pas défavorable pour la santé cardiovasculaire. Il est aussi intéressant de constater que les associations avec le risque de maladies cardiovasculaires et cardiométaboliques ne reflètent pas la composition nutritionnelle des aliments. La consommation de fromage (>20% m.g.) est associée à un risque diminué d'AVC et de diabète de type 2. La consommation de lait (0-3,5% m.g.) est associée à un risque diminué d'hypertension et de syndrome métabolique et rien n'indique que le faible contenu en gras du lait lui procure des avantages comparativement au fromage. Ces données suggèrent que la matrice laitière dans sa complexité modifie les effets sur la santé des nutriments qu'elle contient.

Tableau 12-4 Associations entre la consommation de produits laitiers et le risque de MCV et de maladies cardiométaboliques

	MCV	MCO	AVC	Hypertension	SMet	DT2
PL totaux	Neutre	Neutre	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable
PL entiers/ riches en gras	Incertain	Neutre	Neutre	Neutre	Incertain	Neutre
PL réduits/ faibles en gras	Incertain	Neutre	Favorable	Favorable	Incertain	Favorable
Lait	Incertain	Neutre	Neutre	Favorable	Favorable	Neutre
Fromage	Neutre	Neutre	Favorable	Neutre	Incertain	Favorable
Yogourt	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre	Incertain	Favorable
PL fermentés	Incertain	Incertain	Favorable	Neutre	Incertain	Neutre

Tiré de Drouin-Chartier JP et coll.³⁵ Neutre : pas d'association avec le risque ; favorable : association avec un risque réduit ; incertain : données insuffisantes ou inconstantes permettant de statuer sur l'association. Les associations neutres et favorables sont appuyées par des données de qualité modérée à élevée. MCO : maladie coronarienne; AVC : accident vasculaire cérébral; SMet : syndrome métabolique; DT2 : diabète de type 2; PL : produits laitiers.

Ce concept a aussi été évalué dans des études cliniques. D'ailleurs, en 2016, nous avons aussi réalisé une revue narrative des effets de la consommation de produits laitiers comparativement à leur exclusion de l'alimentation sur les facteurs de risque cardiométaboliques (C-LDL, C-HDL, TG à jeun et postprandiaux, taille des LDL, apo B, C-non-HDL, ratios de cholestérol, marqueurs inflammatoires, RI, pression artérielle et fonction vasculaire).³⁰⁷ Le constat général était que l'inclusion des produits laitiers dans l'alimentation n'avait pas ou peu d'impact sur ces différents facteurs de risque. Le concept de la matrice alimentaire a aussi été étudié davantage en comparant la consommation de gras saturés laitiers provenant du fromage (gras laitiers emprisonnés dans une matrice alimentaire complexe) et du beurre (gras laitiers libres). La consommation de gras saturés laitiers via la matrice fromagère n'augmente pas les concentrations de C-LDL comparativement à lorsqu'ils sont consommés via le beurre.^{307, 308} Des études réalisées dans des modèles de digestion *in vitro* ont observé que la matrice fromagère affecte la vitesse de digestion et d'absorption des gras qu'elle contient. Cette observation suggère que la matrice fromagère pourrait modifier la réponse lipidique postprandiale. Cet enjeu d'intérêt pour les personnes avec une hypertriglycéridémie postprandiale associée à la RI a été étudié au chapitre 19.

Le continuum d'aliments présenté à la **figure 12-4** représente les aliments à favoriser et à limiter afin de contrôler les niveaux de TG et autres lipides et d'améliorer la santé cardiométabolique et cardiovasculaire.³⁰⁹ La consommation de légumes et fruits devrait être abondante. La consommation de produits céréaliers à grains entiers devrait prévaloir sur les produits céréaliers raffinés. Les légumineuses, noix, poissons, volailles et produits laitiers devraient être consommés fréquemment, alors que la consommation de viande rouge et de boissons sucrées demeure limitée. Enfin, les huiles végétales non tropicales devraient être utilisées pour cuisiner.

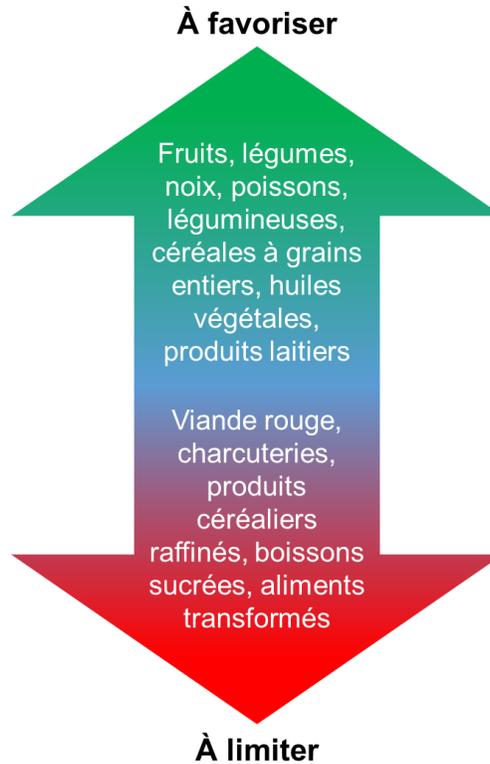


Figure 12-4 Représentation schématique des aliments à favoriser et à limiter pour une bonne santé cardiométabolique (adaptation de ³⁰⁹)

12.3.1.1.3 *Patrons alimentaires*

La diète DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) et la diète méditerranéenne sont les deux patrons alimentaires dont les bénéfices sur la santé cardiovasculaire sont appuyés par les données de meilleure qualité. La diète DASH est un patron alimentaire sain pour le cœur développé autour des habitudes alimentaires nord-américaines. La diète DASH a été initialement développée et étudiée pour son effet favorable sur la pression artérielle. Depuis, ces effets bénéfiques sur le profil lipidique, dont l'hypertriglycéridémie, a été démontrée.^{309, 310} La diète méditerranéenne est le patron alimentaire traditionnel des pays bordant la mer méditerranée. Il est aussi composé des aliments présentés à la section précédente. Son effet sur la prévention des MCV chez des sujets à haut risque CV a été démontrée avec l'étude PREDIMED.³¹¹ Les effets protecteurs de ces diètes résultent potentiellement d'un effet synergique entre les différentes composantes nutritionnelles et alimentaires.^{312, 313}

12.3.1.2 Activité physique

L'activité physique aérobie permet de diminuer les TG et d'améliorer la dyslipidémie athérogène associée à la RI, peu importe le stade de celle-ci.^{32, 263, 314, 315} Un minimum de 150 minutes d'activité physique hebdomadaire est recommandé.

12.3.1.3 Cessation tabagique

Le tabagisme en soi a un effet limité sur les concentrations plasmatiques de TG.³² Cependant, l'arrêt tabagique demeure prescrit dans toutes les stratégies d'amélioration des habitudes de vie en prévention des MCV.³²

12.3.2 Médication

12.3.2.1 Statines

Les statines diminuent les concentrations de TG de 10 à 30%.^{260, 316} Chez des sujets avec une dyslipoprotéïnémie associée à la RI, cette diminution s'opère par une augmentation de la clairance des VLDL et par une réduction du taux de production des LRT contenant l'apo B-48.³¹⁷ L'amplitude de la diminution des concentrations de TG sous l'effet des statines est influencée par les concentrations de TG pré-traitement et est proportionnelle à la baisse du C-LDL.³¹⁶ Les statines diminuent le risque de MCV chez les sujets avec une dyslipidémie associée à la RI.^{318, 319} Cependant, cet effet repose davantage sur la réduction de la cholestérolémie (LDLs) que la réduction de la triglycéridémie.^{161, 259, 260} Pour cette population, les statines constituent les médicaments de premier plan.

12.3.2.2 Fibrates

Les fibrates diminuent les concentrations de TG de 30 à 50%.²⁶⁰ Ces médicaments stimulent la β -oxydation des acides gras via PPAR α , ce qui diminue les substrats lipidiques disponibles au foie pour la synthèse des VLDL. Aussi, les fibrates stimulent l'expression de la LPL et répriment celle de l'apo C-III. Cela a comme effet d'augmenter l'hydrolyse des TG et de réduire le temps de résidence en circulation des lipoprotéines contenant l'apo B.^{317, 320} Ainsi, les fibrates augmentent aussi la taille des particules LDL et la concentration de C-HDL.³²¹

Deux essais contrôlés randomisés de grande envergure ont évalué l'effet des fibrates en prévention cardiovasculaire chez des sujets avec un diabète de type 2.^{322, 323} Le traitement combinant une statine et une fibrate n'a procuré aucun bénéfice cardiovasculaire comparativement à une statine seule chez cette population.^{322, 323} Par contre, une méta-analyse compilant toutes les études contrôlées randomisées sur les fibrates a observé que les fibrates diminuent le nombre d'événements cardiovasculaire chez les patients avec une dyslipidémie associée à la RI.³²⁴ Compte-tenu des

résultats mitigés et de l'incertitude entourant les bénéfices sur le risque de MCV, l'utilisation des fibrates en combinaison à une statine en prévention cardiovasculaire chez les sujets avec une dyslipoprotéinémie associée à la RI n'est pas une stratégie recommandée, bien qu'elle ne soit pas déconseillée non plus.^{161, 259, 260} Une large étude contrôlée randomisée visant à évaluer les effets du pemafibrate sur le risque de MCV via la diminution des concentrations de TG chez des sujets diabétiques de type 2 (n=10 000) a débuté en 2017 (étude PROMINENT). La durée de traitement prévue est de 4 ans. L'avenir nous en dira plus à ce sujet.

12.3.2.3 Niacine

La niacine diminue les concentrations de TG de 10 à 50% en inhibant la lipolyse du tissu adipeux et diminuant le flux d'AGL au foie.³² La niacine induit des changements similaires à ceux des fibrates au niveau des LDL et du C-HDL.³² L'effet de la niacine sur les événements cardiovasculaires chez des sujets avec une dyslipidémie associée à la RI a été évaluée dans l'étude AIM-HIGH et aucun bénéfice n'a été observé.³² Comme pour les fibrates, l'utilisation de la niacine en combinaison à une statine n'est pas une stratégie recommandée.^{161, 260} L'*American Diabetes Association* déconseille même son utilisation.²⁵⁹

12.3.2.4 Ezetimibe

L'ezetimibe diminue les concentrations de TG de 5 à 10% en état postprandial et à jeun.^{260, 325-327} Cet effet s'opère par une diminution de la production de LRT contenant l'apo B-48 et une augmentation du taux de clairance fractionnel des VLDL, IDL et LDL.^{328, 329} L'étude IMPROVE-IT a démontré que l'addition de l'ezetimibe à une statine diminue le risque de MCV chez des sujets RI.³⁷ En plus, l'effet bénéfique sur le risque était davantage important chez les sujets RI que chez les sujets insulino-sensibles.³⁷ Comme pour les statines, l'effet protecteur découlerait davantage de la diminution de la cholestérolémie que de la triglycéridémie. Son utilisation en combinaison à une statine chez les personnes dyslipidémiques et RI est recommandée afin de contrôler les concentrations de cholestérol.¹⁶¹

12.3.2.5 Inhibiteurs de PCSK9

Les inhibiteurs de PCSK9 diminuent les concentrations de TG d'environ 15%.³³⁰ Cette diminution est le résultat, entre autre, d'une augmentation de la clairance des VLDL.^{257, 258} L'effet sur le métabolisme des LRT contenant l'apo B-48 n'a jamais été étudié. Tel que décrit auparavant, il est possible que les inhibiteurs de PCSK9 diminuent la sécrétion de chylomicrons.²⁰ Bien que les inhibiteurs de PCSK9 diminuent le risque de MCV, aucune société scientifique ou médicale ne recommande ces agents dans le but de traiter l'hypertriglycéridémie associée à la RI.^{161, 260-262}

12.3.2.6 Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4

Le GIP (*glucose-dependent insulintropic peptide*) et le GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) sont des hormones produites par le système gastro-intestinal (incrétines) et sécrétées suite à un repas.^{331, 332} Ces hormones stimulent la sécrétion d'insuline, répriment la sécrétion de glucagon, ralentissent la vidange gastrique et diminuent l'appétit. En plus, ces molécules diminuent la sécrétion de chylomicrons et les concentrations postprandiales d'apo B-48 et de TG. Une fois en circulation, ces hormones sont dégradées par la DDP4 (*dipeptidyl peptidase 4*).³³³ Les inhibiteurs de la DDP4 ont été développés afin d'améliorer le contrôle de la glycémie chez les diabétiques. Les effets de ces agents ne se limitent pas qu'à la glycémie. Ils réduisent la sécrétion et la concentration des chylomicrons et des VLDL hépatiques chez des sujets RI en prolongeant la durée d'action des incrétines au pancréas.^{334, 335} Ces agents permettent de diminuer les concentrations à jeun et en état postprandial de TG.³³⁵⁻³³⁷ Cependant, des essais contrôlés randomisés n'ont observés aucun effet de ces agents sur le risque de MCV.^{338, 339} L'utilisation des inhibiteurs de la DDP-4, dans le but de traiter la dyslipidémie associée à la RI, n'est pas recommandée chez les sujets RI.

12.3.2.8 Autres agent pharmacologiques

D'autres agents pharmacologiques visant le métabolisme des LRT et la triglycéridémie sont actuellement en développement ou à l'essai. Ces thérapies sont présentées dans l'article de revue disponible en annexe.¹¹⁵

