

Pancréatite et hypertriglycéridémie : de la physiopathologie à la prise en charge

Pancreatitis and hypertriglyceridemia: From physiopathology to management

Vinciane Rebours⁽¹⁾, Philippe Lévy⁽¹⁾,
Éric Bruckert⁽²⁾

¹ Hôpital Beaujon, Service de pancréatologie et gastroentérologie, Université Paris 7, 100, boulevard du général Leclerc, 92110 Clichy, France

² Institut E3M et IHU cardiométabolique (ICAN), Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Service d'endocrinologie métabolisme et prévention cardiovasculaire, Paris ; Université Paris 6

e-mail : <vinciane.rebours@aphp.fr>

Résumé

La part des pancréatites sur hypertriglycéridémie est en augmentation constante et est probablement sous-estimée car elle peut être associée à d'autres causes de pancréatites comme l'alcoolisme chronique et n'est pas cherchée systématiquement. En phase aiguë, la pancréatite aiguë et ses complications doivent être prises en charge comme toute pancréatite. Cependant, elles sont souvent sévères, nécrosantes, survenant potentiellement sur un terrain fragile avec de nombreuses comorbidités, *i.e.*, diabète, obésité, grossesse, alcoolisme chronique, insuffisance rénale chronique... L'ensemble de ces comorbidités joue un rôle majeur dans la sévérité de la pancréatite aiguë et notamment dans la survenue potentielle de défaillances d'organe. Le risque de pancréatite et la gravité sont corrélés au taux de triglycérides. Une fois l'épisode aigu traité, il est primordial de prendre en charge l'hypertriglycéridémie et de comprendre la cause exacte de celle-ci. Il est fortement recommandé d'adresser ces patients à nos confrères endocrinologues pour qu'une recherche complémentaire soit effectuée, notamment des tests fonctionnels dynamiques, et une recherche génétique si besoin.

■ **Mots clés** : pancréatite, hypertriglycéridémie, nécrose pancréatique, déficit en lipoprotéine lipase, hyperchylomicronémie familiale

Abstract

*The exact incidence of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis is not clearly known but increased regularly and is probably under-estimated due to diagnosis bias. Hypertriglyceridemia is mainly associated with chronic alcoholism abuse and is not systematically investigated in every-day practice. Acute pancreatitis and complications management has to be the same as for other pancreatitis. However, hypertriglyceridemia-induced pancreatitis are more severe, necrotizing and patients have usually numerous co-morbidities, *i.e.* diabetes, pregnancy, chronic kidney failure, obesity, metabolic syndrome, leading to organ failures. In case of hypertriglyceridemia, the risk of pancreatitis and the severity are correlated with the triglycerides levels. To limit recurrent pancreatitis, a pluri-disciplinary management has to be organized with dietician and endocrinologists, especially.*

■ **Key words**: pancreatitis, hypertriglyceridemia, pancreatic necrosis, lipoprotein lipase deficiency, familial chylomicronemia syndrome

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : V. Rebours

Pour citer cet article : Rebours V, Lévy P, Bruckert É. Pancréatite et hypertriglycéridémie : de la physiopathologie à la prise en charge. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 1013-1020. doi : 10.1684/hpg.2018.1709

La pancréatite aiguë (PA) est la première cause d'admission pour urgence abdominale en Europe et aux États-Unis. Elle est parfois à l'origine de longs séjours d'hospitalisation notamment en cas de pancréatite aiguë grave, nécrosante ou en cas de défaillance d'organe. En cas de défaillance d'organe, la mortalité est élevée et peut varier de 16 % à 29 % selon les études [1, 2]. La consommation chronique d'alcool et une origine biliaire sont les deux grandes causes prédominantes de pancréatite aiguë (PA) en Occident et représenteraient près de 80 % des cas. Les causes plus rares sont multiples et variées. Cependant, parmi les causes de pancréatite aiguë grave, l'hypertriglycéridémie (HTG) est une raison majeure.

Il est difficile de connaître exactement l'incidence des pancréatites aiguës secondaires à une HTG car celle-ci est le plus souvent méconnue et non cherchée. Les raisons sont multiples : 1) une HTG peut être favorisée par une prise chronique d'alcool ou un syndrome métabolique (fréquent au cours des pancréatites aiguës biliaires), les praticiens ne font alors généralement pas la démarche de doser le taux sérique de triglycérides ayant déjà trouvé une cause ; 2) le dosage des triglycérides sériques n'est pas réalisé de manière systématique dans les structures d'urgence qui accueillent les patients pour PA et il est difficile de faire le diagnostic *a posteriori* car le niveau de triglycérides sériques peut varier rapidement et se normaliser en moins de 72 heures.

Dans une étude chinoise rapportant les données de 1 582 patients pris en charge pour PA sur une durée de suivi de 15 ans, de 1990 à 2005, on note une nette augmentation au cours du temps du nombre de PA dues à une HTG, qui représenteraient au final 7,8 % de l'ensemble des cas de PA [3].

“ Les pancréatites aiguës secondaires à une hypertriglycéridémie sont le plus souvent méconnues et non cherchées ”

“ Le dosage des triglycérides sériques n'est pas réalisé de manière systématique dans les structures d'urgence qui accueillent les patients ayant une pancréatite aiguë et il est difficile de faire le diagnostic *a posteriori* ”

Pour comprendre

Les hypertriglycéridémies constituent un ensemble hétérogène de dyslipidémies qui comportent une concentration plasmatique anormale de triglycérides (> 1,5 g/L). Les hypertriglycéridémies peuvent être mineures (< 4 g/L),

modérées (de 4 à 10 g/L), ou majeures (> 10 g/L). Une triglycéridémie supérieure à 10 g/L signe la présence de chylomicrons.

La classification de Fredrickson

Cette classification repose sur l'électrophorèse des lipoprotéines et est définie par le type de lipoprotéine dont la concentration plasmatique est augmentée. On décrit six phénotypes (I, IIa, IIb, III, IV, V) dont quatre sont liés à l'élévation d'une seule lipoprotéine (I : augmentation des chylomicrons, IIa : augmentation des LDL, III : augmentation des IDL (*Intermediate Density Lipoproteins*), IV : augmentation des VLDL), et deux à l'élévation de deux lipoprotéines (IIb : augmentation des VLDL et LDL, V : augmentation des chylomicrons et des VLDL).

Les défauts très purs en activité de lipoprotéine lipase (LPL) s'expriment sous forme d'augmentation exclusive de chylomicrons (type I). Quand il y a hyper-synthèse associée de VLDL, le phénotype est de type V. Ceci explique la variabilité du phénotype : par exemple, un patient avec déficit en lipoprotéine lipase (LPL) aura un type I à un âge jeune puis exprimera plutôt un type V avec l'avancée en âge et a fortiori s'il prend du poids.

Les hypertriglycéridémies sont le plus souvent secondaires, les formes exclusivement primaires sont rares

Une hypertriglycéridémie peut être monogénique ou polygénique, ou purement secondaire (maladie auto-immune, carence totale en insuline...).

• Hypertriglycéridémies primaires monogéniques

Le syndrome d'hyperchylomicronémie familiale, anciennement connu comme l'hyperlipoprotéïnémie de type 1, est une maladie rare (1-2/1 million), monogénique, de transmission autosomique récessive liée à des mutations des gènes codant pour les molécules-clés de la cascade lipolytique. Le phénotype est marqué par la persistance anormale de chylomicrons circulants après une période de jeûne supérieure à 12 heures. Les mutations de la lipoprotéine lipase (LPL) représentent plus de 80 % des cas rapportés dans la littérature, et à ce jour plus de 180 mutations ont été identifiées. Ce syndrome est ainsi dû à un déficit fonctionnel de la LPL, ce déficit peut être lié à une mutation du gène codant pour la LPL ou lié à une mutation d'un gène codant pour un cofacteur en jeu dans l'activité de la LPL : LMF1, GPIHBP1, ApoC2 et ApoA5. En pratique courante, en cas de doute diagnostique, il est recommandé de séquencer le gène entier de la LPL et de ces quatre cofacteurs [4].

Le *tableau 1* résume les principales caractéristiques de l'hypertriglycéridémie primaire [5].

Tableau 1. Principales caractéristiques de l'hypertriglycéridémie primaire en dehors du risque de pancréatite.

Caractéristiques cliniques et biologiques	Remarques
Début dans l'enfance ou adulte jeune	
Histoire biologique montrant l'absence de taux de triglycérides inférieur à 2 g/L	Dans les formes polygéniques, en l'absence de facteur favorisant, le taux peut être normal
Forte dépendance aux graisses	Dans les formes polygéniques, la dépendance est plus souvent liée au surpoids, au sucre rapide ou à l'alcool
Absence d'efficacité des hypolipémiants (ex : fibrates)	
Sévérité biologique avec hypertriglycéridémie supérieure à 10 g/L (parfois 20 g/L) sur trois prélèvements consécutifs	

● *Hypertriglycéridémies polygéniques*

Elles sont l'association de prédispositions génétiques et de facteurs favorisants.

Parmi les situations cliniques pouvant favoriser une hypertriglycéridémie, on retient :

- Diabète de type I à l'origine d'une diminution de la sécrétion d'insuline et ainsi de la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase.
- Diabète de type II à l'origine d'une insulino-résistance qui diminue la clairance des triglycérides sériques.
- L'alcoolisme qui favorise et augmente le taux d'acide gras libres sériques et ainsi la synthèse de triglycérides.
- Une consommation importante en sucres dit d'absorption rapide et en particulier de fructose.
- Le surpoids et la consommation excessive de calories.
- L'hypothyroïdie périphérique ou centrale.
- La grossesse qui serait à l'origine de 50 % des pancréatites aiguës sur hypertriglycéridémie.
- L'insuffisance rénale chronique, le syndrome néphrotique.
- La prise de médicaments, avec notamment comme médicaments principaux (liste non exhaustive) : œstrogènes, tamoxifène, antiprotéase, clomiphène, interféron, glucocorticoïdes, diurétiques thiazidiques, l'acide rétinoïdes bêtabloquants, certains immunosuppresseurs, les antipsychotiques de type clozapine et olanzapine (en complément de la prise pondérale induite), les antirétroviraux. . .

● *Hypertriglycéridémies purement secondaires*

Elles sont tout à fait exceptionnelles et peuvent se voir en cas d'anticorps anti-LPL ou d'anticorps dirigés contre la protéine d'ancrage de la LPL sur l'endothélium vasculaire (GPIHBP1) [6]. Elles peuvent aussi se voir en cas de diabète de type I décompensé et sont dans ce cas liées à la carence absolue en insuline.

● *Cas particulier des hypertriglycéridémies majeures*

Les hypertriglycéridémies majeures (HTGM) ont une définition non codifiée (TG > à 10 g/L, c'est-à-dire > 11 mmol/L).

Leur présentation est le plus souvent asymptomatique, avec une découverte fortuite lors de circonstances favorisantes (diabète, éthyliste chronique, hypothyroïdie, grossesse). Parfois elles sont révélées d'emblée par une pancréatite aiguë, qui constitue leur principale complication. Les symptômes peuvent être alors florides comprenant des douleurs abdominales récurrentes, une altération de l'état général, une xanthomatose éruptive. Le diagnostic repose sur une combinaison, en proportion variable, de facteurs environnementaux (nutritionnels-comorbidités-iatrogénie) et un nécessaire terrain génétique prédisposant à un déficit d'activité lipolytique de la LPL.

Physiopathologie

Il existe plusieurs théories expliquant la toxicité propre des triglycérides au niveau pancréatique. Deux mécanismes semblent être associés : la toxicité des acides gras libres et des phénomènes ischémiques.

● *Toxicité des acides gras libres*

Une HTG est à l'origine d'une hydrolyse en excès des triglycérides en acides gras libres. Cette accumulation d'acides gras libres a une toxicité directe sur les cellules acinaires pancréatiques. Ils favorisent : 1) une activation lysosomiale prématurée et ainsi une activation inappropriée des enzymes pancréatiques en intracellulaire, 2) l'activation des cellules étoilées pancréatiques qui pérennisent les phénomènes inflammatoires pancréatiques, 3) l'activation des voies du réticulum endoplasmique et 4) l'activation de la voie de signalisation du stress oxydatif.

• Phénomènes ischémiques

L'accumulation de chylomicrons, particules de grande taille (de 100 à 500 nm), est à l'origine de microthrombi dans les petits vaisseaux pancréatiques. On note ainsi des phénomènes ischémiques majeurs de la glande pancréatique.

L'association de ces deux phénomènes explique que les pancréatites aiguës survenant sur hypertriglycéridémie sont souvent graves et nécrosantes.

“ Les acides gras libres ont une toxicité directe sur les cellules acinaires pancréatiques et l'accumulation de chylomicrons est à l'origine de microthrombi dans les petits vaisseaux pancréatiques ”

“ L'association de ces deux phénomènes explique que les pancréatites aiguës survenant sur hypertriglycéridémie sont souvent graves et nécrosantes ”

Le rôle des acides gras libres a été étudié dans les modèles animaux et notamment murins. La culture de cellules acinaires en présence, soit de lipase, soit de cholécystokinine, soit de chylomicrons, montrait en cas de culture associée aux chylomicrons un taux d'acides gras libres quatre fois supérieur aux cultures témoins et plus de deux fois supérieur aux cultures associant cellules acinaires et lipase. La présence de chylomicrons au contact de cellules acinaires était à l'origine d'une augmentation de la concentration calcique du cytosol, favorisant ainsi l'activation prématurée des enzymes pancréatiques et l'activation du réticulum endoplasmique [7]. Dans un autre modèle murin présentant un déficit induit en lipoprotéine lipase, l'injection de céruléine (permettant d'induire des phénomènes inflammatoires de pancréatite) était à l'origine de phénomènes ischémiques et hémorragiques majeurs, d'un œdème cellulaire et de lésions nécrotiques bien plus importants comparativement à des animaux témoins sans déficit en lipoprotéine lipase [8].

Faut-il chercher des facteurs de risque associés en dehors des causes connues d'hypertriglycéridémie ?

Chez des patients ayant un déficit en lipoprotéine lipase (LPL), il a été cherché d'autres anomalies génétiques associées pouvant favoriser la survenue de pancréatite aiguë chez ces patients. Dans une première

étude, on notait une surexpression de mutation hétérozygote de CFTR chez les patients avec déficit en LPL ayant une pancréatite aiguë, soit 26 % *versus* 1,3 % chez les patients déficitaires en LPL sans antécédent de pancréatite [9]. De même, dans une étude de 2014, dans une population de 38 patients porteurs d'un déficit en LPL, les auteurs ont mis en évidence une surexpression de mutations de *SPINK1* (gène codant pour l'inhibiteur du trypsinogène cationique) à l'état hétérozygote et de *CTRC* (gène codant pour la chymotrypsine C) chez les patients ayant des pancréatites aiguës [10].

Ces données sont encore parcellaires et il n'est pas recommandé de réaliser des tests génétiques supplémentaires notamment pour les gènes *SPINK1*, *CTRC* et *CFTR* chez les patients présentant une hypertriglycéridémie primaire.

“ Il n'est pas recommandé de réaliser des tests génétiques supplémentaires notamment pour les gènes *SPINK1*, *CTRC* et *CFTR* chez les patients présentant une hypertriglycéridémie primaire ”

Comment faire le diagnostic d'une pancréatite aiguë sur hypertriglycéridémie ?

Le diagnostic de pancréatite aiguë repose sur des douleurs typiques pancréatiques associées à une lipasémie supérieure à trois fois la normale. L'origine d'une hypertriglycéridémie peut être retenue si le taux sérique est > 10 mmol/L (ou > 10 g/L). Classiquement dans la littérature, il est admis qu'un taux de triglycérides entre 3,5 et 100 mmol/L peut induire une pancréatite aiguë, la moyenne étant de 10 mmol/L. En raison de la demi-vie très brève des chylomicrons (moins d'une heure) et des VLDL, le dosage des triglycérides doit être réalisé dès la survenue des douleurs abdominales et au mieux, dès l'admission du patient aux urgences. Dans le cas contraire, le diagnostic peut être méconnu car la pancréatite survient en général à l'acmé de l'hypertriglycéridémie. Le diagnostic peut être suspecté dès la prise de sang devant l'aspect lactescent du sérum qui témoigne d'un taux sérique de triglycérides proche de 10 mmol/L [11] (figure 1).

“ L'origine d'une hypertriglycéridémie à une pancréatite peut être retenue si le taux sérique est > 10 mmol/L (ou > 10 g/L) ”

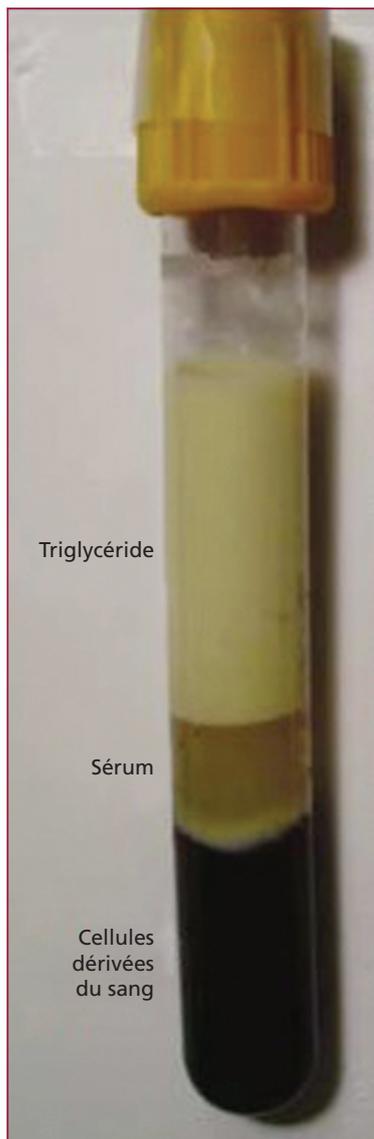


Figure 1. Aspect lactescent du sérum. Après centrifugation, on obtient trois couches différentes : les triglycérides, le sérum et les cellules dérivées du sang.

“ En raison de la demi-vie très brève des chylomicrons (moins d'une heure) et des VLDL, le dosage des triglycérides doit être réalisé dès la survenue des douleurs abdominales et au mieux, dès l'admission du patient aux urgences ”

Le risque de pancréatite est-il corrélé au taux de triglycérides sériques ?

Plusieurs études ont étudié le taux de triglycérides à l'admission en cas de PA. Dans une grande étude danoise

de registre [12], 116 550 patients étaient suivis de 2003 à 2015. Un taux > 5 mmol/L était à l'origine d'un taux d'incidence de pancréatite de 12 pour 10 000 personnes-année. En analyse multivariée, le hazard ratio (HR) ajusté sur l'âge et le sexe, était 8,7 (3,7-20). De 3 à 4 mmol/L, le HR était de 2,9 (1,4-5,9). Après ajustement sur la prise d'alcool pour un taux de triglycérides sériques > 5 mmol/L, les données étaient de 12 événements pour 10 000 personnes-année, HR : 8,5 (3,6-20). Après ajustement sur la présence d'un diabète et sur l'indice de masse corporelle (IMC), le hazard ratio était de 5,8 (2,4-14). Tous les résultats étaient ajustés sur l'âge, le sexe, la consommation de tabac, l'hypertension artérielle et la prise de statines [12]. Dans une autre cohorte regroupant 5 550 patients présentant une HTG sévère $> 1 000$ mg/dL (> 10 mmol/L), on notait une incidence de pancréatite aiguë de 5,4 %. Pour chaque augmentation de 100 mg/dL au-delà de 1 000 mg/dL, le risque de pancréatite augmentait de 3 % [13].

Quels sont les facteurs de risque de pancréatite en cas d'hypertriglycéridémie ?

Dans l'étude danoise citée ci-dessus, les facteurs de risque de pancréatite aiguë en cas d'HTG étaient une consommation d'alcool (Odds ratio OR : 1,76 (1,28-2,4)) un antécédent de pancréatite aiguë (OR : 9,27 (6,42-13,35)), un IMC > 25 (OR : 2,12 (1,41-3,14)), l'insuffisance rénale chronique de stade 4 (OR : 5,07 (1,86-11 89)) [10]. Dans une étude française comprenant 129 patients, un âge plus jeune au diagnostic d'HTG était facteur de risque (32,4 ans versus 40,2, $p = 0,0003$) [14].

Les pancréatites aiguës sur hypertriglycéridémie sont-elles sévères ?

Dans la même étude française [14], les pancréatites étaient dites sévères dans plus de 70 % des cas, avec un taux de C-Reactive Protein à 48 heures > 150 , un index scanographique de sévérité (CTSI) supérieur à 6 en médiane, et une nécessité d'hospitalisation en unité de soins continus. On remarquera que dans 85 % des cas, le taux de triglycérides sériques était > 30 g/L.

Dans un registre de 2 519 patients, 10,6 % présentaient une défaillance d'organe, multiple pour 28 % et persistante pour 31 %. Après ajustement en analyse multivariée, le risque de défaillance d'organe augmentait avec l'âge et était majoré en cas de sexe masculin [15].

De plus, le taux de triglycérides sériques dans les 72 heures après l'admission semblerait être corrélé à l'histoire naturelle de la pancréatite aiguë. En cas de taux de triglycérides normal, moyennement élevé (150-199 mg/dL),

modérément (200-999 mg/dL) élevé ou sévère (> 1 000 mg/dL), la mortalité serait respectivement de 3 % versus 5 % versus 7 % versus 8 %, la persistance d'une défaillance d'organe serait de 17 %, 30 %, 39 % et 48 % et le taux de nécrose pancréatique serait de 36 %, 42 %, 34 % et 50 % [16].

Dans un second article publié en 2017 incluant 1 539 patients, le taux de mortalité n'était pas associé au taux de triglycérides sériques dans les 72 heures mais était associé à plus de défaillance d'organe unique ou multiple, plus de SIRS et plus d'admission en unité de soins continus [17].

Sont-elles plus sévères que les autres ?

Dans une étude chinoise, en comparaison avec les pancréatites aiguës biliaires [3], les PA sur HTG avaient des scores CTSI plus importants, un taux de mortalité plus haut (4,1 % versus 1,3 %), plus de complications générales (défaillance d'organe : respiratoire, rénale, cardiaque...) et locorégionales (pseudo-kystes et collections nécrotiques) [3].

Dans une première méta-analyse regroupant les données de 74 articles, le taux de mortalité globale était de 7,1 %, le taux de PA sévères de 11,8 % et une défaillance d'organe de 19,2 % [18].

Dans une méta-analyse plus récente publiée en 2017 incluant 15 études, soient 1 564 patients avec pancréatite aiguë sur HTG versus 5 721 patients avec pancréatite aiguë sans HTG, l'hypertriglycéridémie était facteur de risque d'insuffisance rénale, OR = 3,18 (1,92-5,27), d'insuffisance respiratoire, OR = 2,88 (1,61-5,13), de mortalité, OR : 1,9 (1,05-3,45) et de SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) OR = 2,03 (1,49-2,75) [19].

“ L'hypertriglycéridémie est une cause de pancréatite aiguë associée à la survenue d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance respiratoire, de décès et de SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) ”

Comment prendre en charge une pancréatite aiguë sur hypertriglycéridémie ?

La prise en charge ne diffère pas d'une pancréatite aiguë de toute autre cause. Il faut être attentif au taux de triglycérides dans les premières 48 heures et s'assurer de la normalisation du taux sérique. Il a été proposé différents procédés pour accélérer le retour à la norme, notamment en favorisant la libération de la lipoprotéine lipase. Ainsi, il a

été suggéré, soit une héparinothérapie afin de recruter la LPL sur la surface des cellules endothéliales, soit une bithérapie – glucose et insulinothérapie – afin de mobiliser la LPL synthétisée par les cellules musculaires et le tissu adipeux. Ces deux attitudes ne sont pas validées et très débattues. Il n'y a pas de recommandations d'experts qui les recommandent.

Quelle est la place de la plasmaphérèse ?

Les séries publiées sont hétérogènes et les effectifs de petites tailles. Dans les formes graves de pancréatite avec défaillances d'organes multiples, les échanges plasmatiques montreraient un bénéfice clinique en cas de taux de triglycérides sériques toujours > 5 mmol/L après 48-72 heures [18, 20].

Dans les cas de pancréatites récidivantes chez des patients ayant une HTG primaire non contrôlée malgré un régime drastique, des séances régulières d'échanges plasmatiques ont été proposées pour diminuer la fréquence des pancréatites aiguës.

Au final, la place de la plasmaphérèse est très limitée voire exceptionnelle car la demi-vie des chylomicrons et des VLDL étant de moins d'une heure, cela permet une normalisation du taux de triglycérides en quelques heures.

Quel traitement de l'hypertriglycéridémie proposer ?

En cas d'HTG compliquée de PA, le taux de rechute est important, généralement > 25 %. Le principal objectif consiste à éviter la survenue d'une PA en contenant la triglycéridémie dans une zone de relative sécurité < 5 mmol/L. Il est donc primordial que les patients soient pris en charge par des endocrinologues.

“ En cas d'hypertriglycéridémie compliquée de pancréatite aiguë, le taux de rechute est important, généralement > 25 % ”

En cas d'HTG secondaires, indépendamment du traitement de la cause, des règles hygiéno-diététiques doivent être mises en place, avec perte de poids en cas de syndrome métabolique. Un suivi par un professionnel doit être réalisé : nutritionniste, diététicien... Il est recommandé de réduire la charge calorique, limiter les apports de sucres simples, modérer la consommation d'alcool et promouvoir l'activité physique. L'intérêt des traitements médicamenteux (statines et fibrates) est le plus souvent limité, pour contenir le taux de triglycérides sériques. Leur indication

réside en cas de haut risque cardio-vasculaire dans des formes mixtes avec hypercholestérolémie associée.

En cas de formes primaires (*i.e.*, déficit fonctionnel en lipoprotéine lipase), des régimes extrêmement hypolipidiques (limitant à 30 g voire 10 g par jour les apports lipidiques) sont nécessaires. Les triglycérides à chaînes moyennes peuvent être indiqués dans ce type d'hyperlipidémie car l'absorption à travers la barrière intestinale s'effectue sans hydrolyse préalable.

La thérapie génique par vecteurs permettant d'exprimer la lipoprotéine lipase dans le quadriceps n'a pas tenu ses promesses. De nouveaux traitements ont été développés, notamment un inhibiteur antisens de l'apolipoprotéine C-III mRNA (volanesorsen) dont le rôle est de prévenir la synthèse de l'ApoC-III et ainsi favoriser la libération de la lipoprotéine lipase. Deux essais de phase III (*versus* placebo) ont été réalisés, un chez des patients avec déficit en LPL et un chez des patients ayant une hypertriglycéridémie supérieure à 7,5 g/L (forme polygénique) [21, 22]. Le traitement a diminué le nombre d'épisode de pancréatite, toutefois l'effet est significatif uniquement quand les deux études de phase III sont combinées.

Conclusion

Être confronté à la prise en charge d'une pancréatite aiguë sur hypertriglycéridémie n'est pas un événement rare. En phase aiguë, la pancréatite et ses complications doivent être traitées comme toute autre pancréatite aiguë. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'elles sont souvent sévères, nécrosantes survenant potentiellement sur un terrain fragile avec de nombreuses comorbidités, *i.e.*, diabète, obésité, grossesse, alcoolisme chronique, insuffisance rénale chronique... L'ensemble de ces comorbidités occupe une part majeure dans la sévérité de la pancréatite aiguë et notamment sur la survenue potentielle de défaillance d'organe. Une fois l'épisode aigu traité, il est primordial de prendre en charge l'hypertriglycéridémie et comprendre la cause exacte de celle-ci. Il est fortement recommandé d'adresser ces patients à nos confrères endocrinologues pour qu'une recherche complémentaire soit effectuée si nécessaire, notamment des tests fonctionnels dynamiques, et une recherche génétique si besoin.

“ Les pancréatites aiguës sur hypertriglycéridémie surviennent sur un terrain fragile avec de nombreuses comorbidités qui ont une part majeure sur la sévérité de la pancréatite et la survenue potentielle de défaillance d'organe ”

Take home messages

- Les pancréatites aiguës sur hypertriglycéridémie sont plus sévères et nécrosantes que les pancréatites résultant d'autres causes.
- La sévérité et les complications de la pancréatite sont corrélées au taux de triglycérides sériques.
- Les hypertriglycéridémies sont le plus souvent secondaires, notamment au cours du syndrome métabolique, la grossesse...
- La demi-vie des chylomicrons et des VLDL n'est que de quelques minutes, le taux de triglycérides sériques se normalise rapidement après le début de la pancréatite aiguë.

Liens d'intérêts : VR et EB déclarent avoir reçu des honoraires de la société AKCEA. PL déclare n'avoir aucun lien d'intérêts en rapport avec l'article. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Sellers ZM, Maclsaac D, Yu H, *et al.* Nationwide trends in acute and chronic pancreatitis among privately insured children and non-elderly adults in the United States, 2007-2014. *Gastroenterology* 2018 ; 155 (2) : 469-78.
2. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, *et al.* Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012 ; 142 (7) : 1476-82.
3. Huang YX, Jia L, Jiang SM, Wang SB, Li MX, Yang BH. Incidence and clinical features of hyperlipidemic acute pancreatitis from Guangdong, China: A retrospective multicenter study. *Pancreas* 2014 ; 43 (4) : 548-52.
4. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015 ; 11 (6) : 352-62.
5. Moulin P, Dufour R, Aversa M, *et al.* Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 2018 ; 275 : 265-72.
6. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, *et al.* Autoantibodies against GPIIb/IIIa as a cause of hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2017 ; 376 (17) : 1647-58.
7. Yang F, Wang Y, Sternfeld L, *et al.* The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca⁺ signalling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice. *Acta Physiol (Oxf)* 2009 ; 195 (1) : 13-28.
8. Kimura W, Mössner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996 ; 20 (3) : 177-84.
9. Chang YT, Chang MC, Su TC, *et al.* Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 2008 ; 54 (1) : 131-8.
10. Tremblay K, Dubois-Bouchard C, Brisson D, Gaudet D. Association of CTFR and SPINK1 gene variants with recurrent hospitalizations for pancreatitis or acute abdominal pain in lipoprotein lipase deficiency. *Front Genet* 2014 ; 5 : 90.
11. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995 ; 90 (12) : 2134-9.
12. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016 ; 176 (12) : 1834-42.

13. Rashid N, Sharma PP, Scott RD, Lin KJ, Toth PP. Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *J Clin Lipidol* 2016 ; 10 (4) : 880-90.

14. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008 ; 37 (1) : 13-2.

15. Sue LY, Batech M, Yadav D, et al. Effect of serum triglycerides on clinical outcomes in acute pancreatitis : Findings from a regional integrated health care system. *Pancreas* 2017 ; 46 (7) : 874-9.

16. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 (10) : 1497-503.

17. Wan J, He W, Zhu Y, et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: A retrospective study. *Lipids Health Dis* 2017 ; 16 (1) : 124.

18. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol* 2015 ; 15 (4) : 313-20.

19. Wang Q, Wang G, Qiu Z, He X, Liu C. Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis : A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Gastroenterol* 2017 ; 51 (7) : 586-593.

20. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014 ; 25 (8) : 689-94.

21. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2015 ; 373 (5) : 438-47.

22. Schmitz J, Gouni-Berthold I. APOC-III antisense oligonucleotides: A new option for the treatment of hypertriglyceridemia. *Curr Med Chem* 2018 ; 25 (13) : 1567-76.



Vous souhaitez recruter un médecin pour compléter votre équipe médicale ?

Pour une diffusion maximale de votre petite annonce

- > dans la revue de votre choix parmi toutes nos revues
- > sur notre site www.jle.com

- Contactez Corinne Salmon
01 46 73 06 63
corinne.salmon@jle.com
- ou connectez-vous sur la rubrique Petites annonces de notre site www.jle.com