

Université de Montréal

Comparaison des effets d'une diète faible en lipides et d'une diète faible en glucides sur le profil cardiométabolique chez des sujets atteints de chylomicronémie multifactorielle.

Étude croisée randomisée

Par

Manon Fantino

Département de Nutrition, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences en Nutrition

Février 2021

© Manon Fantino, 2021

Université de Montréal

Département de Nutrition, Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé

Comparaison des effets d'une diète faible en lipides et d'une diète faible en glucides sur le profil cardiométabolique chez des sujets atteints de chylomicronémie multifactorielle.

*Étude croisée randomisée*

Présenté par

Manon Fantino

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

**Dr Émile Levy**

Président-rapporteur

**Dre Sophie Bernard**

Directrice de recherche

**Dr Guillaume Paré**

Codirecteur

**Dr Matthieu Riuz**

Membre du jury

## Résumé et mots clés

Le syndrome de chylomicronémie multifactorielle (MCS) est une maladie complexe au cours de laquelle les valeurs de triglycérides (TG) dépassent 10 mmol/L. Le MCS se manifeste à l'âge adulte et a une prévalence d'environ 1 adulte sur 600 au Québec. Deux conditions doivent être réunies pour développer cette maladie : une composante génétique (oligogénique ou polygénique) ainsi que la présence de facteurs de risque reliés au style de vie (une alimentation riche en gras et en sucres raffinés, une consommation excessive d'alcool, un diabète non contrôlé ou l'obésité). Le MCS est une condition de santé grave, puisqu'il augmente considérablement le risque de pancréatites aiguës et peut doubler le risque de maladies cardiovasculaires. Actuellement, il n'y a pas d'étude d'intervention nutritionnelle, réalisée dans cette population, qui permette de connaître l'approche nutritionnelle la plus bénéfique. Ce mémoire présente les résultats d'une étude croisée randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'impact d'une diète faible en lipides et d'une diète faible en glucides sur le profil lipidique à jeun et postprandial chez des patients atteints de MCS en fonction de la présence d'un variant rare à l'état hétérozygote du gène de la lipoprotéine lipase (*LPL*). Les résultats de cette étude suggèrent qu'une diète faible en lipides permettrait une diminution plus importante des TG chez les sujets porteurs d'un variant rare à l'état hétérozygote de la *LPL* et pourrait ultimement contribuer à réduire le risque de pancréatite aiguë sur le long terme.

Mots clés : Dyslipidémie, hypertriglycéridémie, chylomicronémie, hyperlipoprotéïnémie, diète, lipoprotéine lipase, Type V, pancréatite

## **Abstract :**

Multifactorial chylomicronemia syndrome (MCS) is a complex disease in which triglyceride (TG) values exceed 10 mmol/L. MCS occurs in adulthood and has a prevalence of approximately 1 in 600 adults in Quebec. Two conditions must be met to develop this disease: a genetic component (oligogenic or polygenic) as well as the presence of lifestyle risk factors (a diet high in fat and refined sugars, excessive alcohol consumption, uncontrolled diabetes or obesity). MCS is a serious health condition, as it significantly increases the risk of acute pancreatitis and can double the risk of cardiovascular disease. Currently, there are no nutritional intervention studies conducted in this population to determine the most beneficial nutritional approach. This thesis presents the results of a randomized crossover study whose objective was to evaluate the impact of a low-fat diet and a low-carbohydrate diet on the fasting and postprandial lipid profile in patients with SCD according to the presence of a rare heterozygous lipoprotein lipase (LPL) gene variant. The results of this study suggest that a low-fat diet would result in a greater reduction in TGs in subjects with a rare heterozygous variant of LPL and may ultimately help reduce the risk of acute pancreatitis in the long term.

**Keywords:** Dyslipidemia, hypertriglyceridemia, chylomicronemia, hyperlipoproteinemia, diet, lipoprotein lipase, Type V, pancreatitis

## Table des matières

<b>RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS</b> .....	<b>2</b>
<b>ABSTRACT</b> :.....	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>4</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>7</b>
<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b> .....	<b>12</b>
<b>RECENSION DE LITTÉRATURE</b> .....	<b>15</b>
1    PHYSIOLOGIE DU MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES RICHES EN TG .....	15
2    CLASSIFICATION DES DYSLIPIDÉMIES ET DÉFINITION DE L'HTG .....	18
3    LA CHYLOMICRONÉMIE .....	22
3.1 <i>Le syndrome de chylomicronémie familiale (FCS)</i> .....	23
3.2 <i>Le syndrome de chylomicronémie multifactorielle</i> .....	24
3.2.1    Implication génétique .....	25
3.2.2    Facteurs secondaires environnementaux .....	28
3.2.3    Présentation clinique et diagnostique .....	30
3.2.4    Complication du syndrome de chylomicronémie multifactorielle .....	33
3.2.5    Différence clinique et biochimique entre FCS et MCS et diagnostique .....	36
3.2.6    Traitement actuel .....	41
4    APPROCHES NUTRITIONNELLES .....	48
4.1 <i>Diète faible en glucides</i> .....	48
4.2 <i>Diète faible en lipides</i> .....	51
4.3 <i>L'impact de la diète sur le profil lipidique dans la population générale ou avec une HTG faible à modérée</i> .....	53
4.4 <i>L'impact de la diète chez les sujets FCS ou avec HTG sévère</i> .....	55
<b>OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES</b> .....	<b>70</b>
<b>ESSAI CLINIQUE</b> .....	<b>72</b>

1	ABSTRACT :	75
2	INTRODUCTION.....	76
3	MATERIALS AND METHODS.....	78
	3.1 <i>Subjects</i> .....	78
	3.2 <i>Trial design</i> .....	79
	3.3 <i>Dietary intervention and test meal</i> .....	79
	3.4 <i>Biochemical analyses and clinical investigation</i> .....	80
	3.5 <i>Genetic analyses</i> .....	80
	3.6 <i>Statistical Analyses</i> .....	81
4	RESULTS.....	81
	4.1 <i>Description of the study cohort</i> .....	81
	4.2 <i>Effect of the diet on fasting serum lipid levels</i> .....	82
	4.3 <i>Effect of diet on triglycerides level after the low-C and low-F test meals.</i> .....	83
5	DISCUSSION .....	83
6	CONCLUSION.....	86
7	ACKNOWLEDGEMENTS.....	86
8	FUNDING SOURCES .....	86
9	DISCLOSURES.....	87
10	AUTHOR CONTRIBUTIONS.....	87
11	REFERENCES .....	88
12	TABLES.....	92
13	FIGURES .....	95
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>99</b>
	<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>107</b>

## Liste des tableaux

Tableau 1: Classification de Fredrickson.....	19
Tableau 2: Classifications des HTG selon différentes lignes directrices .....	20
Tableau 3: Différence entre FCS et MCS .....	37
Tableau 4: Tableau résumé des diètes faibles en glucides et faibles en lipides .....	58

## Liste des figures

Figure 1: Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides .....	17
Figure 2: Apparence du plasma et du sérum en présence de chylomicrons d'un patient suivi à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) atteint de MCS .....	23
Figure 3: Comparaison des profils génétiques des patients atteints de MCS .....	27
Figure 4: Fluctuation des TG chez des patients atteints de MCS suivis à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) .....	29
Figure 5: Manifestation clinique et biochimique de la chylomicronémie primaire .....	31
Figure 6: Électrophorèse des lipoprotéines .....	32
Figure 7: Algorithme pour le diagnostic du syndrome de chylomicronémie multifactorielle et familiale. IMC: Indice de masse corporelle; VLDL: Lipoprotéine de très basse densité	41

## Abréviations

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association  
Acétyl-CoA: Acétyl Coenzyme A  
ADN: Acide désoxyribonucléique  
AGL: Acide gras libre  
AGMI: Acide gras monoinsaturé  
AGPI: Acide gras polyinsaturé  
AGS: Acide gras saturé  
ALA: Acide alpha linoléique  
Apo: Apolipoprotéine  
CT: Cholestérol total  
DGAT: Diacylglycérol O-acyltransférase  
DHA: Acide Docosahexaénoïque  
DT2: Diabète de type 2  
EFSA: Autorité Européenne de Sécurité des Aliments  
EPA: Acide eicosapentaénoïque  
FCS: Syndrome de chylomicronémie familiale  
FABP: Protéine de liaison aux acides gras (Fatty acid-binding protein)  
GGT: Gamma-Glutamyl Transférase  
GPIHBP1: Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1  
HDL-C: Cholestérol – Lipoprotéine à haute densité  
HTG: Hypertriglycémie  
IDL: Lipoprotéine à densité intermédiaire  
IMC: Indice de masse corporelle  
IG: Indice glycémique  
LDL-C: Cholestérol-Lipoprotéine à faible densité  
LMF1: Lipase maturation factor 1  
LPL: Lipoprotéine lipase

MCS: Syndrome de chylomicronémie multifactorielle

MCV: Maladie cardiovasculaire

MTTP/MTP: Microsomal triglyceride transfer protein

NASH: Stéatohépatite non alcoolique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

SNP: Polymorphisme nucléotidique (single-nucleotide polymorphism)

TG: Triglycérides

TRL: Lipoprotéine riche en triglycérides

VLDL-C: Cholestérol-Lipoprotéine à très faible densité

VLCHF: Diète très faible en glucides et élevée en lipides

## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier ma directrice de recherche le **Dre Sophie Bernard** de m'avoir permis de travailler sur ce projet et de m'avoir transmis son intérêt pour la recherche. En plus de m'avoir guidé et appuyé tout au long de ma maîtrise elle m'a offert de nombreuses opportunités me permettant de varier mes expériences de recherches et rendu mes années de maîtrise extrêmement agréables et enrichissantes.

Je tiens aussi à remercier le **Dr Guillaume Paré** d'avoir accepté d'être le co-directeur de ma maîtrise et de m'avoir permis d'effectuer un stage au sein de son laboratoire. Je le remercie, lui et son équipe, pour l'accueil chaleureux et leur partage de connaissance dans le domaine de la biostatistique et génétique.

J'aimerais également remercier toute l'équipe de recherche de la clinique des lipides sans qui ce projet n'aurait pas pu être réalisé. En premier lieu, les infirmières **Lucienne Bourque et Nathalie Saint-Pierre**, qui ont été d'un soutien infaillible pour le recrutement et le suivi des patients; le technicien en laboratoire **Sylvain Labbé** et l'assistante de recherche de laboratoire **Dany Gauthier** qui ont réalisé un travail formidable et minutieux du début jusqu'à la fin de ce projet; les nutritionnistes **Chantal Blais** et **Andréanne Fortin** qui ont été d'une aide précieuse lors de la mise en place des outils nutritionnels et du déroulement du projet.

Je tiens à remercier particulièrement l'assistante de recherche **Martine Paquette** pour son aide, son soutien et son dévouement. Son expertise dans le domaine des dyslipidémies, sa rigueur et sa grande qualité à transmettre ses connaissances ont fait d'elle mon mentor et l'ensemble de toutes ces qualités lui ont valu le doux surnom de « la perle de l'IRCM ».

Je tiens à remercier **la fondation Yvan Morin** pour son support financier dans ce projet et **l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal** pour le cadre exceptionnel sans lequel ce travail n'aurait pas été possible.

Enfin, j'aimerais sincèrement remercier les membres du comité de correction qui ont pris le temps de réviser mon travail et qui m'ont apporté des commentaires pertinents et constructifs me permettant d'améliorer mon mémoire.

## Introduction générale

Le terme de « chylomicronémie » désigne une accumulation anormale de chylomicrons dans la circulation sanguine. Les chylomicronémies sont caractérisées par des valeurs de TG  $\geq$  10 mmol/L et peuvent être classées en deux groupes: le syndrome de chylomicronémie familiale (FCS), maladie rare autosomique récessive, et le syndrome de chylomicronémie multifactorielle (MCS). L'accumulation excessive des chylomicrons d'origine intestinale dans la circulation sanguine et la surproduction hépatique de lipoprotéines à très basses densités (VLDL), ou une mauvaise clairance de ces derniers sont à l'origine de l'hypertriglycéridémie (HTG) sévère observée chez les patients atteints de MCS. Le MCS est la forme la plus courante de chylomicronémie et peut atteindre une prévalence d'environ 1 adulte sur 600 au Québec (Gagne et al. 1989; Dron and Hegele 2020) . C'est une condition de santé grave, puisqu'elle augmente considérablement le risque de pancréatites aiguës, qui est 7 fois plus élevé que dans la population générale (Warden et al. 2020), et peut doubler le risque de maladies cardiovasculaires (Tremblay et al. 2011). Le MCS est responsable de la plupart des cas de pancréatites liées aux HTG et des études ont montré que la pancréatite en lien avec l'HTG s'associe à plus de complications que la pancréatite indépendante de l'HTG et possède un moins bon pronostic (Wang et al. 2017; Kiss et al. 2018). De ce fait, cette pathologie représente un coût économique non négligeable (Gaudet et al. 2013; Lankisch, Apte, and Banks 2015).

Pour développer cette pathologie, deux conditions doivent être réunies: une composante génétique et la présence de facteurs de risques reliés au style de vie tels que l'obésité, le diabète, la sédentarité, une consommation d'alcool excessive et une alimentation de mauvaise qualité (Brahm and Hegele 2015). Les déterminants génétiques impliqués dans le MCS peuvent être de deux types. La forme polygénique impliquant la présence de plusieurs variants génétiques à faibles effets (SNPs) et la forme oligogénique impliquant la présence de variants rares à l'état hétérozygote sur l'un des 5 gènes majeurs impliqués dans la lipolyse des TG, soit les gènes *LPL*, *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5* et *LMFI* (Dron and Hegele 2020). En raison de l'effet fondateur présent chez les Canadiens français, les sujets d'origine

québécoise sont génétiquement plus prédisposés à développer le MCS ([Gagne et al. 1989](#)). En réponse à l'ampleur de la problématique actuelle entourant l'incidence de l'obésité ainsi que d'autres facteurs reliés à cette pathologie tels que le diabète de type 2, le MCS pourrait bien voir sa prévalence augmenter fortement dans les années à venir.

Bien que certains agents pharmacologiques (fibrate, niacine, oméga-3) soient disponibles pour réduire le taux de TG, leur efficacité est limitée surtout pour les patients atteints de FCS, ce qui rend l'approche nutritionnelle primordiale pour le traitement des chylomicronémies. Parmi les agents pharmacologiques utilisés actuellement pour diminuer les TG, les fibrates vont avoir comme mécanisme d'action une augmentation de l'activité de la LPL et une diminution de la synthèse des TG par le foie, entraînant une diminution des VLDL ([Staels et al. 1998](#)). Chez les patients atteints de FCS, l'activité de la LPL est extrêmement déficiente voire inexistante ce qui rend inefficaces ces agents pharmacologiques. En revanche, les patients atteints de MCS ont une activité LPL encore présente, et la production des VLDL par le foie est augmentée. Ainsi, l'utilisation des fibrates chez ces patients permet de diminuer les niveaux de TG en diminuant la production anormale de VLDL et leur lipolyse par la LPL. Concernant les oméga-3, leur mécanisme d'action serait similaire aux fibrates en diminuant la production de VLDL par le foie et en augmentant leur clairance par la LPL justifiant leur faible efficacité chez les patients FCS.

Dans la population générale, *The Endocrine Society* recommande d'adapter le traitement nutritionnel en fonction du niveau des TG ([Berglund et al. 2012](#)). En présence d'hypertriglycémie modérée (TG entre 2 et 10 mmol/L), une diminution du poids ainsi qu'une réduction de la consommation d'alcool et des sucres simples sont les cibles de prédilection pour diminuer la production de VLDL, et donc le taux de TG en circulation ([Miller et al. 2011](#)). Pour les hypertriglycémies sévères à très sévères (TG > 11,3 mmol/L) les recommandations portent sur une réduction de l'apport en lipides et en sucres simples combinées à un hypolipémiant tel que les fibrates ([Berglund et al. 2012](#)). La perte de poids, une diminution de la consommation d'alcool et le traitement des causes secondaires sont également importants dans la prise en charge des HTG sévères multifactorielles. Cependant,

ces recommandations ont un niveau de preuve faible en raison du nombre très faible d'études cliniques réalisées dans cette population. Au meilleur de nos connaissances, aucune étude d'intervention nutritionnelle n'a été réalisée jusqu'à ce jour afin de connaître quelle approche nutritionnelle serait la plus bénéfique pour faire diminuer le taux de TG chez des sujets atteints de MCS en fonction de leur profil génétique.

L'objectif de ce projet de recherche était donc d'évaluer l'impact d'une diète faible en lipides comparé à une diète faible en glucides sur le profil lipidique, à jeun et postprandial chez des patients atteints de MCS en fonction de la présence d'un variant rare à l'état hétérozygote de la *LPL*.

Ce mémoire comprend plusieurs sections subséquentes dont la première est une revue de littérature sur le syndrome de chylomicronémie multifactorielle. Ce chapitre fait état des connaissances notamment sur les différences entre le syndrome de chylomicronémie familiale et le syndrome de chylomicronémie multifactorielle, incluant l'implication génétique dans le MCS, ainsi que les manifestations cliniques, le diagnostic et la prise en charge. Une revue de littérature a également été effectuée sur l'impact des diètes faibles en glucides et les diètes faibles en lipides sur les niveaux de TG. Par la suite, les objectifs et les hypothèses de ce projet seront mentionnés. Cette partie sera suivie d'un article en révision dans la revue *Obesity Research & Clinical Practice* lors de la rédaction du mémoire. Une discussion de nos résultats et une conclusion viendront clore ce document.

## Recension de littérature

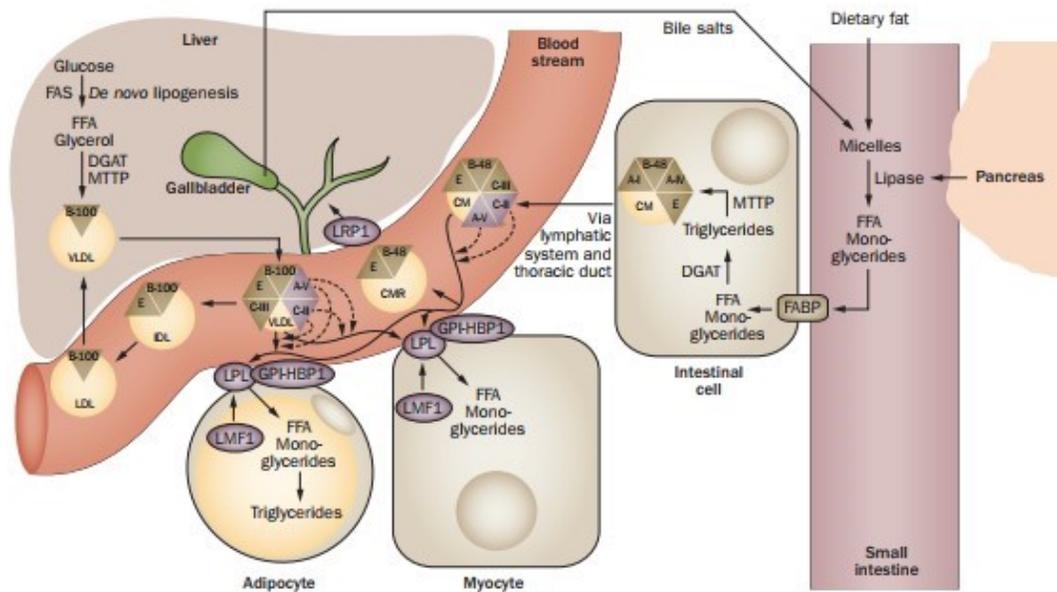
### 1 Physiologie du métabolisme des lipoprotéines riches en TG

Les lipoprotéines riches en TG (TRL) peuvent être produites de manière endogène et exogène. Les lipides contenus dans le bol alimentaire, qui sont principalement des TG (>90%) vont subir un grand nombre de mécanismes avant d'être métabolisés en TRL. La première étape est l'hydrolyse des TG au niveau de l'estomac par la lipase gastrique. Cette première hydrolyse va permettre une libération d'acides gras (AG) provoquant la sécrétion de la cholecystokinine (CCK) de la muqueuse duodénale qui par la suite va permettre l'excrétion des enzymes pancréatiques (lipase pancréatique) et de la bile. La lipase pancréatique est l'enzyme principale pour l'hydrolyse des TG et des diglycérides (DG). Elle va agir au niveau du duodénum et va nécessiter une co-enzyme, la colipase, pour assurer une hydrolyse optimale des TG. Les grosses gouttelettes lipidiques formées par le cholestérol libre, les AG, les monoglycérides et DG libérés lors de l'hydrolyse des TG vont être émulsifiés par les sels biliaires déversés dans le duodénum afin d'augmenter la surface d'action des enzymes lipolytiques et la solubilité des lipides. Cette émulsification va permettre la formation de petites gouttelettes lipidiques appelées micelles qui sont indispensables à l'absorption des lipides. À la surface de la bordure en brosse des entérocytes les AG vont être séparés des sels biliaires grâce à l'acidité présente à la surface de ces cellules intestinales. Afin de pénétrer à l'intérieur des entérocytes de l'épithélium intestinal l'implication de transporteurs protéiques tels que le FABP (Fatty Acid-Binding Protein) est nécessaire à ce processus bien que certains AG non chargés vont pouvoir traverser la membrane plasmique grâce à une diffusion simple. Dans l'entérocyte, les AG et le monoglycérol vont être assemblés d'abord par le monoacylglycérol acyltransférase (MGAT) pour former les DG, et suite à l'intervention du diacylglycerol O-acyltransférase (DGAT) les DG et AG seront estérifiés pour former les TG. Ces TG ainsi que d'autres composantes lipidiques, notamment les phospholipides et le cholestérol estérifié s'associent avec l'apoB48, l'apoA-I et l'apoA-II, grâce à l'intervention du MTP (microsomal triglyceride transfer protein aussi appelé MTP) pour donner naissance à des lipoprotéines appelées

chylomicrons. L'apoB d'origine intestinale est l'apoB48, l'apoB 100 est quant à elle produite au niveau du foie et les techniques courantes dosent seulement l'apoB100 ne permettant pas l'évaluation du taux de l'apoB48. Une fois les chylomicrons assemblés, l'intervention de protéines cargos recrutées par le Coat Protein Complex II (COPII) vont être nécessaires pour l'exportation des chylomicrons du réticulum endoplasmique (RE) vers l'appareil de Golgi, puis leur transfert vers la membrane baso-latérale. Une fois dans l'appareil de Golgi les chylomicrons vont subir des modifications jusqu'à atteindre leur maturité et va aboutir à leur exocytose. Les chylomicrons vont pénétrer dans la circulation sanguine par le système lymphatique et vont acquérir les apolipoprotéines C-II et apo E qui interviennent dans leur métabolisme subséquent. Les apoC-II incluses dans la couche périphériques des chylomicrons vont permettre leur reconnaissance et leur dégradation par la lipoprotéine lipase (LPL). Les chylomicrons sont composés à 90% de TG et ont pour rôle de transporter les lipides exogènes de l'intestin grêle vers les organes périphériques, dont le tissu adipeux. En effet, les chylomicrons sont hydrolysés dans leur composante triglycéridique par la LPL (suite à l'activation de l'apo C-II) pour produire d'une part les acides gras destinés aux différents organes, et d'autre part les résidus des chylomicrons qui sont rapidement éliminés par le foie grâce aux récepteurs reconnaissant les apo E (récepteurs LRP).

La voie endogène de production des TRL se fait au niveau hépatique par un processus similaire à celui de l'intestin. Les TG formés par DGAT sont assemblés avec l'apo B-100 grâce au MTP pour produire les VLDL. Ces TRL sont sécrétées par le foie et excrétées par exocytose dans la circulation sanguine. Cette synthèse des VLDL par les hépatocytes se fait de manière continue, mais augmente considérablement après un repas, pour revenir à son niveau de base une fois à jeun. Cette augmentation postprandiale de la synthèse des VLDL vient en grande partie des AG libérés par le catabolisme des résidus des chylomicrons qui vont apporter des substrats pour la lipogénèse hépatique, mais aussi stimuler la synthèse des apo B-100 et C. Une fois dans la circulation les VLDL acquièrent des apo C-II et E provenant des HDL qui leur cèdent également du cholestérol. Leur catabolisme va être similaire à celui des chylomicrons, dépendante de la LPL et activée par l'apo C-II. Les VLDL contrairement aux chylomicrons vont être dégradés de manière beaucoup plus lente et vont avoir une demi-

vie de 6 à 12 heures. Sous l'effet de la lipolyse par la LPL, les résidus des VLDL vont être internalisés et dégradés par le foie via les récepteurs de l'apo B et E (récepteur LDL) ou transformés en lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL) puis en lipoprotéine de faible densité (LDL) grâce à la lipase hépatique. Après l'hydrolyse des TG des VLDL et des chylomicrons par La LPL, qui est l'enzyme primordiale et essentielle à l'hydrolyse, les acides gras libres seront captés dans les tissus périphériques (ex. adipocytes, muscles) où ils seront oxydés pour produire de l'énergie ou stockés sous forme de TG (**Figure 1**).



**Figure 1: Métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides**

A-I : Apolipoprotéine A-I (apoA-I); A-IV : Apolipoprotéine A-IV (apoA-IV); A-V : Apolipoprotéine A-V (apoA-V); B-48 : Apolipoprotéine B-48 (apoB-48); B-100 : Apolipoprotéine B-100 (apoB-100); C-II : Apolipoprotéine C-II (apoC-II); C-III : Apolipoprotéine C-III (apoC-III); CM : Chylomicron; CMR : Résidus de chylomicrons; DGAT : diacylglycérol O-acyltransférase; E : Apolipoprotéine E (apoE); FABP : Protéine de liaison aux acides gras (Fatty acid-binding protein); FAS : Acide gras synthase; FFA : Acide gras libre; GPI-HBP1 : Glycosylphosphatidylinositol protéine de liaison aux lipoprotéines de haute densité (glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1); IDL : Lipoprotéine de densité intermédiaire; LRP1 : Protéine 1 liée au récepteur

LDL; LMF1: Lipase maturation factor 1; LPL : lipoprotéine lipase; MTTP : Protéine de transfert des triglycérides microsomaux

*Source : (Brahm and Hegele 2015)- Figure reproduite avec autorisation*

La LPL est distribuée le long de la surface vasculaire endothéliale des vaisseaux et est particulièrement concentrée au niveau du tissu adipeux et du muscle cardiaque et squelettique. La protéine LMF1 (lipase maturation factor 1) est une protéine chaperonne qui permet la sécrétion de la LPL dans le plasma à partir du tissu adipeux, muscles squelettiques et cardiaques. La LPL est ancrée à la surface de l'endothélium par la protéine GPIHBP1 (glycosylphosphatidylinositolanchored high-density lipoprotein-binding protein 1). Si comme mentionné auparavant, l'apoC-II est un cofacteur essentiel à l'activité de la LPL, l'apoA-V stabilise et augmente l'activité de la LPL.

Lors d'une activité normale de la LPL, les chylomicrons sont dégradés en 4h à 6h après un repas et le taux de TG dans le sérum à jeun n'excède pas 1,7 mmol/L (150 mg/dL) (Johansen, Kathiresan, and Hegele 2011; Hegele 2009). Les chylomicrons et les VLDL sont donc en concurrence dans le processus d'hydrolyse via la LPL qui peut être saturable si les chylomicrons ou les VLDL sont présents en trop grande quantité.

## 2 Classification des dyslipidémies et définition de l'HTG

Les dyslipidémies sont caractérisées par une augmentation de la concentration des lipoprotéines et du cholestérol et/ou des TG dans la circulation sanguine. Plusieurs classifications des dyslipidémies existent, mais celle qui est la plus utilisée dans le monde et adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1970, est la classification de Fredrickson, Levy et Less. Cette classification définit 6 types d'hyperlipoprotéinémies qui reposent sur trois critères d'évaluation après un jeûne de 12h: l'aspect du plasma, les taux plasmatiques des TG et du cholestérol et les résultats de l'électrophorèse des lipoprotéines (**Tableau 1**).

**Tableau 1: Classification de Fredrickson**

Phénotype	Lipoprotéines élevées	Lipides élevés & aspects du plasma	Prévalence
Type I (aussi appelé chylomicronémie familiale)	Chylomicrons	TG $\geq$ 10mmol/L ; Sérum lactescent	$\sim 1 : 10^6$
Type IIa (hypercholestérolémie familiale)	LDL	CT $\geq$ 5,6mmol/L; Sérum clair	$\sim 1 : 250$
Type IIb (hyperlipoprotéinémie combinée)	LDL et VLDL	CT $\geq$ 5,6mmol/L et TG $\geq$ 1,7mmol/L; Sérum opalescent	$\sim 5 \%$
Type III (dysbetalipoprotéinémie)	IDL	CT $\geq$ 5,6 mmol/L et TG $\geq$ 1,7mmol/L; Sérum opalescent	$\sim 1 : 10^4$
Type IV (hypertriglycéridémie primaire)	VLDL	TG $\geq$ 1,7mmol/L; Sérum trouble	$\sim 5-10\%$
Type V (chylomicronémie multifactorielle)	VLDL et Chylomicrons	TG $\geq$ 10mmol/L et CT $\geq$ 5,6mmol/L; Sérum opalescent	$\sim 1 : 10^3$

CT: Cholestérol total; IDL : Lipoprotéine de densité intermédiaire; LDL : Lipoprotéine de basse densité; VLDL : Lipoprotéine de très faible densité; TG, Triglycérides.

*Adapté de : (Hegele and Pollex 2009; Fredrickson, Levy, and Lees 1967).*

Dans la classification de Fredrickson, 5 des 6 types d'hyperlipoprotéinémies incluent une hypertriglycéridémie dans leur définition. L'hypertriglycéridémie est généralement définie lorsque la concentration des TG à jeun est supérieure à 1,7 mmol/L (>150 mg/dL) et l'HTG

sévère lorsque la concentration des TG est supérieure à 10 mmol/L (>885 mg/dL). Cependant, la définition du diagnostic de l'hypertriglycéridémie peut varier d'une ligne directrice à une autre (**Tableau 2**).

**Tableau 2: Classifications des HTG selon différentes lignes directrices**

<b>Ligne directrice</b>	<b>Classification</b>	<b>Niveau des TG</b>
NCEP/ ATP III	Normale	<150 mg/dL (< 1.7 mmol/L)
American Heart Association	TG à la limite TG élevés	150-199 mg/dL (1.7-2.3 mmol/L)
National Lipid Association	TG très élevés	200-499 mg/dL (2.3-5.6 mmol/L)
		≥500 mg/dL (≥5.6 mmol/L)
The Endocrine Society	Normale	<150 mg/dL (< 1.7 mmol/L)
	HTG légère	150-199 mg/dL (1.7-2.3 mmol/L)
	HTG modérée	200-999 mg/dL (2.3-11.2 mmol/L)
	HTG sévère	1000-1999 mg/dL (11.2-22.4 mmol/L)
	HTG très sévère	≥2000 mg/dL (≥22.4 mmol/L)
European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society	Normale	<1.7 mmol/L (<150mg/dL)
	HTG légère à modérée	1.7<10mmol/L (150-880 mg/dL)
	HTG sévère	> 10 mmol/L (> 880mg/dL)

Hegele	Normale	<2.0 mmol/L (<175 mg/dL)
	HTG légère à modérée	2.0-10 mmol/L (175- 885 mg/dL)
	HTG sévère	>10 mmol/dL (>885 mg/dL)

TG : Triglycérides. *Adapté de : (Chait and Eckel 2019)*

Dans ce mémoire la définition de l'HTG sévère décrite par Hegele et al sera utilisée et correspondra donc à un niveau de TG>10mmol/L.

En grande majorité, les TG sont mesurés après un jeûne de 10 à 12h lors d'une analyse en laboratoire. La détermination de TG se fait en mesurant la concentration du glycérol libre qui représente l'addition du glycérol formé à partir des TG et du glycérol libre déjà présent. La mesure des TG nets peut également être faite en éliminant le glycérol libre lors d'une étape préliminaire suivie d'une mesure des TG nets par hydrolyse et mesure du glycérol libéré. Cependant, la plupart des automates des laboratoires utilisent la mesure du glycérol libre. Le glycérol d'origine est de temps en temps ignoré, car il constitue une concentration négligeable. Une déficience de la glycérol kinase pourrait induire une fausse HTG. Cette déficience est rare, mais doit être tout de même prise en compte afin que le diagnostic soit correctement établi.

Bien que les directives recommandent la mesure des TG après un jeûne de 12h, la mesure des TG postprandiaux, ou non à jeun, permettrait d'évaluer la capacité d'élimination. En effet, une étude a montré qu'en présence d'une hyperlipoprotéïnémie combinée et après un repas, l'aire sous la courbe pour les lipoprotéines riches en TG peut être jusqu'à quatre fois plus grande que pour les patients sans dyslipidémie (Guerin et al. 2002).

De plus, les concentrations non à jeun de divers lipides tels que le CT, TG, non-HDL-C,

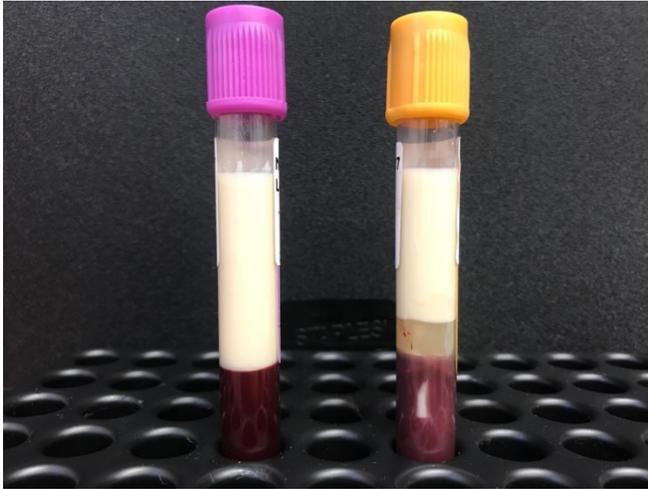
LDL-C, ApoB, ApoA1 ainsi que les ratios de cholestérol total sur HDL-C et le ratio de ApoB sur ApoA1 ont été associés à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire

(Langsted and Nordestgaard 2011). La mesure non à jeun des concentrations de TG pourrait être aussi informative, voire supérieure aux dosages à jeun, car elle permettrait de mieux apprécier le risque de maladie cardiovasculaire (Nordestgaard and Benn 2009).

### 3 La chylomicronémie

La chylomicronémie est par définition une accumulation anormale de chylomicrons dans le sang. À partir d'un certain seuil de TG, l'apparition des chylomicrons est presque inévitable et la plupart des HTG sévères ( $TG > 10 \text{ mmol/L}$ ) sont considérées comme des chylomicronémies. À partir de la classification de Fredrickson, deux types de dyslipidémies sont associées à une accumulation de chylomicrons: le syndrome de chylomicronémie familiale (FCS ou dyslipidémie de type I) et le syndrome de chylomicronémie multifactorielle (MCS ou dyslipidémie de type V). Plusieurs nomenclatures existent dans la littérature. Cependant, les termes FCS et MCS sont les plus utilisés actuellement pour définir ces deux pathologies.

La présence de chylomicrons à jeun dans le plasma peut être due à une altération partielle ou complète de l'activité de la lipoprotéine lipase (Brahm and Hegele 2015). Lorsqu'il y a une quantité importante de chylomicrons dans le sang, celui-ci a une apparence laiteuse (lactescence) (**Figure 2**).



**Figure 2: Apparence du plasma et du sérum en présence de chylomicrons d'un patient suivi à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) atteint de MCS**

### 3.1 Le syndrome de chylomicronémie familiale (FCS)

Le syndrome de chylomicronémie familiale est la forme la plus rare des chylomicronémies représentant seulement 1% des cas de chylomicronémie et sa prévalence est estimée à 1-2 sur 1 000 000 (Warden et al. 2020). Cependant, cette prévalence peut être beaucoup plus élevée à certains endroits comme le Canada et l'Italie où elle atteint respectivement 3-5 sur 1000 000 pour le Canada et 13 sur 1000 000 pour un centre en Italie (Pallazola et al. 2020; Dron and Hegele 2020). En 1989, Gagné et al estimaient même que la prévalence de cette maladie chez les Canadiens Français pouvait atteindre, dans certaines régions du Québec, une prévalence de 1 sur 10 000 (Gagne et al. 1989). Le FCS est une chylomicronémie monogénique et résulte de la présence d'un variant rare à l'état homozygote ou hétérozygote composite entraînant la perte de la fonction de certains gènes qui codent pour des molécules clés dans le processus de la lipolyse (Chokshi et al. 2014). D'après Brahm et al., 90% des cas de FCS sont causés par une mutation homozygote de la *LPL* bien que d'autres mutations causales dans d'autres gènes canoniques tels que *l'APOC2*, *l'APOA5*, *LMF1* et *GPIHBP1* aient été identifiées (Brahm and Hegele 2015).

Chez les patients souffrant de FCS, l'approche nutritionnelle basée sur une restriction importante de la consommation des lipides (<15% de lipides totaux) est reconnue par les experts dans le domaine et bien appuyée par la littérature (Hegele and Pollex 2009; Rahalkar and Hegele 2008). De plus, elle est la seule approche possible, car aucun traitement pharmacologique efficace n'existe actuellement pour cette forme de chylomicronémie. Des essais de thérapie génique ont été testés et ont eu des résultats concluants, mais cette pratique n'a pas été maintenue comme traitement standard au Canada et aux États-Unis pour des raisons économiques. C'est donc un régime très restrictif en lipides (< 15% de lipides totaux) qui doit être mis en place tout au long de la vie afin d'éviter l'apparition de pancréatite. De nouvelles molécules telles que les anti-sens de l'APOC3 sont en train d'être développées et pourraient être utilisées à l'avenir dans le traitement pour le FCS. Bien que ces nouveaux traitements semblent prometteurs dans le traitement du FCS et potentiellement dans le traitement des MCS un traitement nutritionnel devrait également y être associé. Les coûts non négligeables de cette approche pourraient également être une limite.

### 3.2 Le syndrome de chylomicronémie multifactorielle

Le syndrome de chylomicronémie multifactorielle est une dyslipidémie caractérisée par une augmentation anormale à la fois des chylomicrons et des VLDL. Elle est considérée comme la forme la plus courante en touchant 1 à 2 adultes sur 12000 (États-Unis) (Warden et al. 2020). Sa prévalence est bien plus élevée au Canada, notamment au Québec en lien avec l'effet fondateur des Canadiens-français, et atteint une prévalence de 1 adulte sur 600 (Gagne et al. 1989; Dron and Hegele 2020). Le MCS est 40 à 80 fois plus prévalent que le FCS. De plus, avec l'augmentation de la présence de certains facteurs secondaires tels que l'obésité ou un diabète mal contrôlé, le MCS devrait voir sa prévalence s'accroître d'ici les prochaines années (Warden et al. 2020).

### 3.2.1 Implication génétique

Contrairement au FCS, les facteurs génétiques impliqués dans le MCS ne sont pas causals, mais prédisposent seulement à l'apparition de la chylomicronémie. Il y a deux principaux types de facteurs génétiques dans le MCS. Le premier type est la présence à l'état hétérozygote d'un variant rare dans un des 5 gènes canoniques (*LPL*, *APOA5*, *APOC2*, *LMFI*, *GPIHBP1*) impliqués dans le métabolisme des TG. La présence d'un seul variant rare à l'état hétérozygote peut également être dans d'autres gènes que ceux cités au-dessus tels que les gènes de *APOB*, *GCKR* et *CREBH*, mais qui sont moins souvent rapportés dans la littérature (Dron and Hegele 2020; Brahm and Hegele 2015). Le second type de facteurs génétiques est la présence de plusieurs polymorphismes communs (aussi appelés SNP) dans plus de 100 gènes qui individuellement ont un effet faible sur le taux de TG, mais dont l'accumulation de ces derniers peut prédisposer au MCS (Brehm et al. 2005; Johansen, Kathiresan, and Hegele 2011; Klarin et al. 2018). Dans une étude récente sur les déterminants génétiques chez des patients avec une HTG sévère, sur 563 sujets, 1,1% étaient porteurs des variants rares homozygotes ou composés hétérozygotes (FCS), 14,4% étaient porteurs de variants rares hétérozygotes, 32,0% étaient porteurs d'une accumulation extrême de variants communs et 52,6% restaient génétiquement indéfinis (Dron et al. 2019). Cependant, une personne avec une prédisposition génétique ne développera pas le MCS si des facteurs secondaires environnementaux ne sont pas également présents. Du fait que ces variants rares peuvent avoir une pénétrance partielle ou incomplète, 4% des individus avec des niveaux de TG normaux (TG<1,7mmol/L) peuvent également être porteurs de ces variants rares (Dron and Hegele 2020).

#### Variants rares hétérozygotes

La présence d'un variant rare hétérozygote dans les gènes de la *LPL*, *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5* et *LMFI* représente entre 10 et 14% des sujets atteints de MCS (Dron and Hegele 2020; Hegele et al. 2020). Ces variants à l'état hétérozygote vont entraîner une perte partielle de l'activité lipolytique de la LPL et augmenter les niveaux de TG chez ces individus. Au Québec, en lien avec l'effet fondateur Canadiens-français, le gène le plus touché est le gène

de la *LPL* dont la présence de variant rare à l'état hétérozygote ou homozygote peut être 200 fois plus fréquentes par rapport à d'autres régions (Gagne et al. 1989). Contrairement au Québec, une étude menée sur une cohorte majoritairement italienne de patients atteints de MCS a montré que la présence d'un variant rare à l'état hétérozygote était plus élevée dans le gène de l'*APOA5* que dans le gène de la *LPL*. En effet, lors de cette étude, environ 74% d'entre eux possédaient un variant rare à l'état hétérozygote dans le gène de l'*APOA5* combiné avec des variants pathogéniques et non pathogéniques dans d'autres gènes impliqués dans l'augmentation des TG (D'Erasmus et al. 2019).

### Risques polygéniques

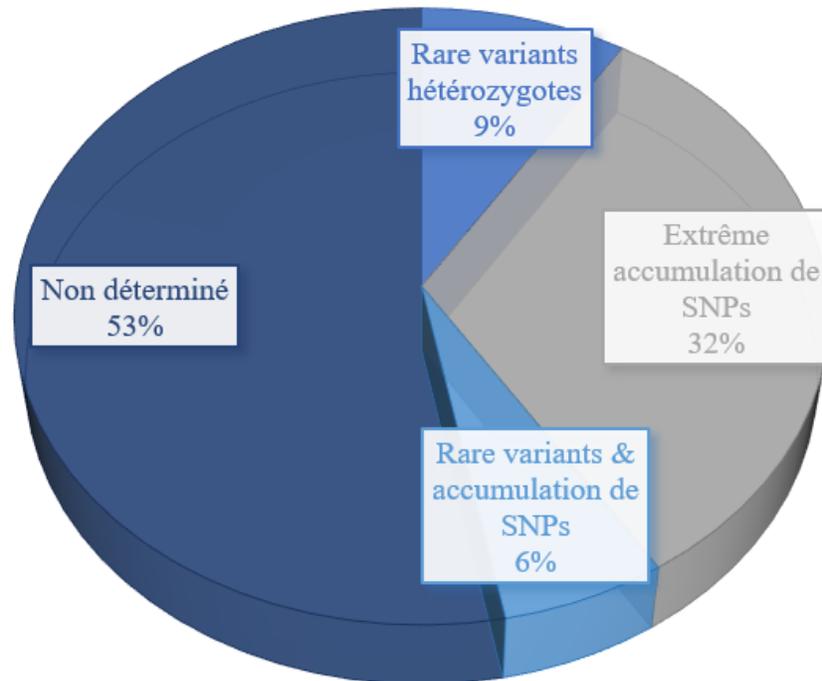
Les polymorphismes communs (SNPs) sont prédominants chez le MCS contrairement au FCS. Chaque polymorphisme a un effet faible sur le taux de TG, mais l'accumulation de plusieurs polymorphismes communs va avoir un effet significatif sur le taux de TG en présence de facteurs secondaires. Des scores polygéniques intégrant les différents variants communs ont été développés (D'Erasmus et al. 2019; Lewis, Xiao, and Hegele 2015). Les scores polygéniques regroupent l'accumulation de SNPs associés à un trait précis, tel que l'HTG, provenant d'études d'association pangénomique (Genome Wide Association Study, GWAS) en une seule variable pour un individu. Pour chaque SNP déterminé comme étant "significatif", un individu peut avoir 0, 1 ou 2 allèles à risque. Un score polygénique peut être soit un simple décompte du nombre d'allèles à risque dans le génome d'un individu (score non pondéré), soit être affiné en intégrant des facteurs de pondération, c'est-à-dire en multipliant le nombre d'allèles à effet par la « taille de l'effet » du SNP en particulier. Ces tailles d'effet sont dérivées des études GWAS originales ; il s'agit généralement de coefficients  $\beta$  issus d'analyses de régression linéaire. D'après l'étude de Dron JS et al, un score de risque polygénique pondéré (PRS) composé de 16 SNPs associés à des niveaux de TG a été créé basé sur les informations du Global Lipids Genetic Consortium. Le nombre d'allèles augmentant les TG à un locus (soit 0, 1, ou 2) a été compté et multiplié par le coefficient  $\beta$ . Les produits pour chaque SNP ont ensuite été totalisés pour l'ensemble des 16 SNPs afin d'obtenir le score polygénique pondéré global (Dron et al. 2019) Cette étude est

l'évaluation la plus vaste et la plus systématique à ce jour du profil génétique des patients atteints d'hypertriglycéridémie sévère.

Bien que ces deux types de facteurs génétiques soient les plus fréquemment rapportés dans la littérature, certains auteurs mentionnent qu'un grand nombre de patients atteints de MCS ne dispose pas de facteur génétique identifié, ce qui suggère que d'autres gènes que ceux déjà connus pourraient être impliqués et que des processus épigénétiques ou des interactions gènes-gènes et gènes-environnement pourraient également contribuer au développement du MCS (Dron and Hegele 2020).

La figure 3 illustre les différents types et fréquences des déterminants génétiques impliqués dans le MCS.

### DÉTERMINANTS GÉNÉTIQUES IMPLIQUÉS DANS LE MCS



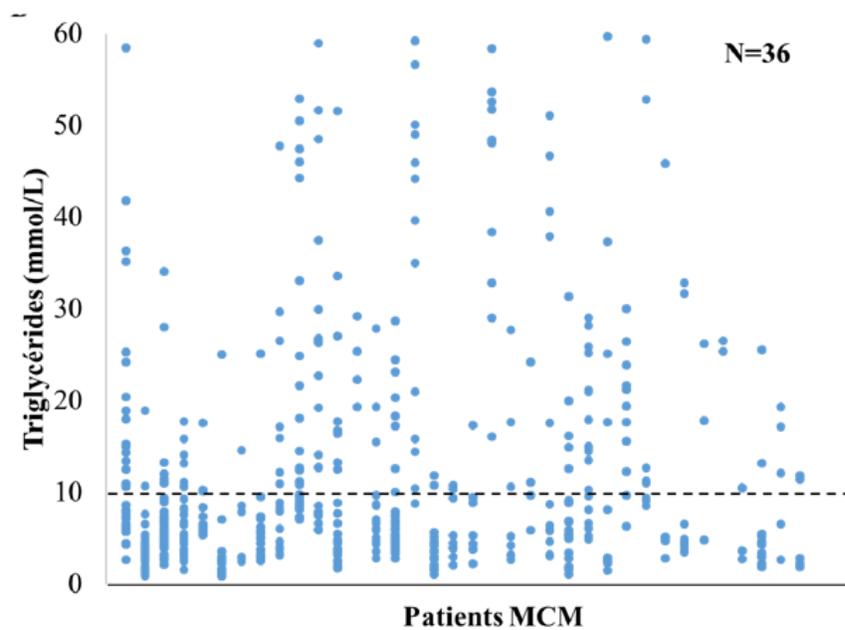
**Figure 3: Comparaison des profils génétiques des patients atteints de MCS**

*Adapté de : (Dron and Hegele 2020)*

### 3.2.2 Facteurs secondaires environnementaux

Les facteurs secondaires les plus fréquemment rapportés sont l'obésité et un diabète mal contrôlé (Esparza et al. 2019; Jialal, Amess, and Kaur 2010; Pedersen et al. 2018). Cependant, un grand nombre d'autres facteurs secondaires ont également été reportés dans la littérature tels qu'une consommation excessive d'alcool, une alimentation de pauvre qualité (riche en gras saturés et en sucre simple), un mode de vie sédentaire, la ménopause, la grossesse, l'hypothyroïdie, une maladie rénale (protéinurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale), le sepsis, le lupus érythémateux disséminé et la prise de certains médicaments tels que: œstrogènes, tamoxifène, glucocorticoïdes, bêta bloquants et des inhibiteurs des protéases (Hegele et al. 2014; Chait and Eckel 2019).

Il est intéressant de souligner que la contribution de ces facteurs n'est pas la même pour les hommes et pour les femmes. En effet, pour les femmes, les 3 premiers facteurs secondaires les plus importants sont la ménopause, l'obésité et un diabète de type 2 non contrôlé, alors que chez l'homme, le premier facteur de risque est l'obésité suivie du diabète de type 2 et d'un mode de vie sédentaire (Pedersen et al. 2018). Puisque ces causes secondaires pourraient être additives, il est nécessaire de prendre en considération la présence et la sévérité de tous ces facteurs lors de l'évaluation des patients atteints de MCS. Du fait que l'âge peut mener à une augmentation des TG (Greenfield et al. 1980), la pathologie se manifeste très souvent à l'âge adulte et dans certains cas peut ne jamais se déclarer si aucun facteur secondaire n'est présent. Ces facteurs secondaires ont un impact considérable sur les niveaux des TG, ce qui rend le diagnostic final plus difficile, car les TG peuvent varier d'un jour à l'autre et passer d'une HTG sévère à modérée (**Figure 4**). En effet sur la figure 4, nous pouvons voir une fluctuation importante des TG pour un même patient allant d'une valeur de TG inférieur à 1 à 60 mmol/L. Chaque ligne de point verticale représente les valeurs de TG pour un seul patient atteint de MCS suivi à l'IRCM et chaque point représente la valeur des TG mesurés à jeun lors des visites du patient.



**Figure 4: Fluctuation des TG chez des patients atteints de MCS suivis à l’Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)**

Bien que plusieurs études se soient intéressées aux facteurs secondaires, leurs contributions au développement du MCS reste encore mal comprises, mais sont sensiblement semblables d’une étude à une autre (Christian et al. 2011; Berberich and Hegele 2018). L’obésité viscérale ainsi que la résistance à l’insuline, dans un contexte d’obésité et de diabète, pourraient être une explication de ce phénomène. En effet, l’insuline au niveau hépatique augmente la dégradation de l’apolipoprotéine B (apoB), mais en présence de résistance hépatique à l’insuline, l’apoB n’est plus correctement dégradée par le protéasome et conduit à une augmentation de la production des VLDL par le foie et à une élévation des TG plasmatiques (Subramanian and Chait 2012). Le mécanisme reliant une consommation excessive d’alcool à une augmentation des TG s’expliquerait de deux façons. La première hypothèse est que l’alcool inhiberait la lipoprotéine lipase et par conséquent diminuerait la clairance des chylomicrons et des VLDL. La deuxième hypothèse est que la consommation d’alcool conduirait à une augmentation de la production d’acide gras libre hépatique et donc de VLDL en imitant certains changements dans le métabolisme lipidique similaire à la résistance à l’insuline (Bessembinders, Wielders, and van de Wiel 2011).

En conclusion, les facteurs secondaires environnementaux jouent un rôle important dans l'apparition du MCS et montrent la complexité de cette pathologie par son aspect multifactoriel. D'autres études sont attendues afin de comprendre plus précisément l'implication de ces facteurs secondaires dans l'apparition de cette pathologie. Une meilleure compréhension et identification de ces facteurs permettraient de prévenir l'apparition de cette pathologie chez les personnes ayant une prédisposition génétique et pourraient également être un levier dans la prise en charge thérapeutique de ces patients.

### 3.2.3 Présentation clinique et diagnostic

#### Signes cliniques

L'HTG sévère est définie par une valeur de TG supérieure à 10 mmol/L (885 mg/dL). La découverte est soit fortuite lors d'un bilan sanguin, soit secondaire à des signes cliniques spécifiques ou à des complications. Une étude menée sur la population du Danemark a montré que les hommes étaient 3 fois plus touchés que les femmes par le MCS (Pedersen et al. 2018). Cette différence entre les hommes et les femmes a également été remarquée lors d'une étude sur une cohorte américaine. Dans cette étude (n=5680), les patients avaient des TG compris entre 5,6 et 22 mmol/L et les hommes représentaient plus de 75% de la cohorte (Christian et al. 2011). La prépondérance des hommes dans les cas d'HTG pourrait potentiellement provenir d'un mode de vie différent avec une consommation d'alcool plus élevé et/ou un surpoids abdominal plus fréquemment rencontrés chez les hommes que chez les femmes. Bien que les femmes soient beaucoup moins touchées que les hommes par l'HTG, aucune n'étude n'a encore démontré de facteurs protecteurs chez la femme ni ne permet d'expliquer cette différence.

La chylomicronémie peut s'accompagner de : xanthome éruptif (Figure 5b), lipémie rétinienne (Figure 5c), douleurs abdominales récurrentes, pancréatite et hépatosplénomégalie (Figure 5) (Brahm and Hegele 2015; Hegele and Pollex 2009).

Le xanthome éruptif se manifeste sous forme de bouton rouge ou jaune, aussi appelé papule, entouré par un halo érythémateux au niveau du tronc, des fesses, des épaules et des extrémités. Il représente une réponse inflammatoire causée par le dépôt de lipides associé aux chylomicrons. À l'examen microscopique, des lipophages (des macrophages avec un contenu lipidique) peuvent être détectés. La lipémie rétinienne quant à elle est caractérisée par des vaisseaux rétiniens blanchis ou lipémiques, mais qui n'entraîne pas de déficience visuelle. L'hépatosplénomégalie représente une augmentation anormale de la taille du foie ou de la rate qui se produit à la suite d'une infiltration de macrophages secondaire au dépôt de chylomicrons dans les tissus. Ce phénomène est réversible avec la correction de l'HTG. La plus sérieuse des manifestations cliniques est la pancréatite aigüe, bien qu'elle n'apparaisse que dans 15 à 20% des cas elle est associée à un taux de mortalité de 5 à 6% (Brahm and Hegele 2015).



**Figure 5: Manifestation clinique et biochimique de la chylomicronémie primaire**

a) Échantillon de plasma avec une forte concentration en chylomicrons, b) xanthome éruptif, c) lipémie rétinienne.

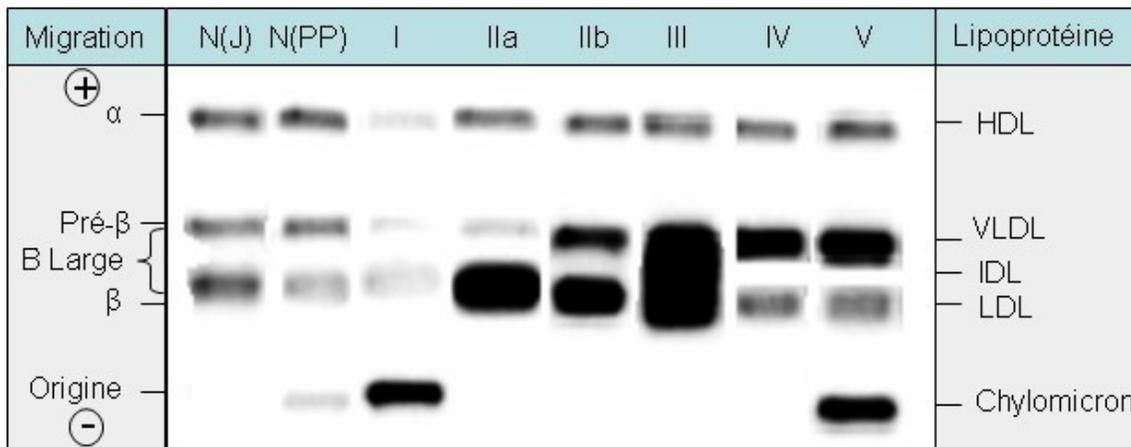
Source : (Baass et al. 2020)– Figure reproduite avec autorisation

### Signes biochimiques

La concentration des TG  $>10\text{mmol/L}$  caractérise la chylomicronémie primaire et fait donc partie des principaux signes biochimiques de cette pathologie. Les prélèvements sanguins à jeun des patients atteints de chylomicronémie vont avoir une apparence « crémeuse ». Après une centrifugation ou après un repos de 12h, une couche de chylomicrons blancs peut être

visible à l'œil nu au-dessus des autres composantes du plasma (Figure 5a). Cette couche de chylomicrons peut être plus ou moins grosse en fonction de leur quantité.

Les seules méthodes permettant de séparer les différents types de lipoprotéines sont l'ultracentrifugation et l'électrophorèse. L'ultracentrifugation est basée sur un processus de rotation à haute vitesse, pouvant atteindre 15 000 tours par minute, dans le but de séparer les différentes particules en fonction de leur densité. L'ultracentrifugation se fait de manière séquentielle et le dosage du CT et des TG va être effectué dans chaque sous-fraction de lipoprotéine. L'électrophorèse, quant à elle, est une technique de séparation dont le processus est basé sur l'action d'un champ électrique. Les lipoprotéines plasmatiques sont séparées par leur charge à la suite d'une électrophorèse sur gel d'agarose ou acétate de cellulose. Les chylomicrons sont les seules lipoprotéines à ne pas migrer. (**Figure 6**).



**Figure 6: Électrophorèse des lipoprotéines**

N(J) : Normal à jeun (HDL, VLDL et LDL); N(PP) : Normal en postprandial (HDL, VLDL, LDL, Chylo); I : Dyslipidémie de type I (Chylo); IIa : Dyslipidémie de type IIa (LDL); IIb : Dyslipidémie de type IIb (LDL, VLDL); III : Dyslipidémie de type III (IDL); IV : Dyslipidémie de type IV (VLDL); V : Dyslipidémie de type V (VLDL, Chylomicrons).

Source : (Baass 2010). Figure reproduite avec autorisation.

### 3.2.4 Complication du syndrome de chylomicronémie multifactorielle

#### Pancréatite aigüe

La pancréatite aigüe secondaire à l'HTG représente moins de 10% des cas contrairement aux calculs biliaires et à l'abus d'alcool qui sont les causes les plus courantes des pancréatites dans la population générale (Laufs et al. 2019; Lankisch, Apte, and Banks 2015). La prévalence des pancréatites aigües chez les sujets atteints de chylomicronémie est 7 fois plus élevée que dans la population générale et représente la principale cause de morbidité chez les sujets atteints de chylomicronémie (Warden et al. 2020). Une méta-analyse conduite entre 2005 et 2016 a démontré que les pancréatites induites par l'HTG étaient associées à un taux de complications plus important ainsi qu'à une mortalité 2 fois plus élevée que chez les sujets avec une pancréatite non liée à l'HTG (Wang et al. 2017). Ceci est concordant avec les résultats de deux autres études montrant que les patients présentant une pancréatite aigüe induite par l'HTG sont plus susceptibles d'avoir une évolution plus sévère de la pancréatite que les patients avec des épisodes de pancréatites liées à d'autres étiologies (Kiss et al. 2018; Goyal et al. 2016).

Certains facteurs rencontrés dans le syndrome de chylomicronémie multifactorielle tel que le diabète pourraient augmenter le risque de pancréatite aigüe de 2 à 3 fois environ particulièrement chez les sujets ayant moins de 45 ans (Girman et al. 2010; Noel et al. 2009). Ce risque était diminué avec l'utilisation d'antidiabétiques (Lai et al. 2011). En effet cette étude montre une diminution significative du risque ( $p < 0,05$ ; Hazard Ratio varie entre 0,44 et 0,63) pour les personnes prenant des inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase, de la metformine, des sulfonyles ou des thiazolidinediones, après contrôle du sexe, de l'âge et des comorbidités. Cependant ces résultats restent controversés, car d'autres études montrent une augmentation du risque de pancréatite aigüe avec les traitements à base de GLP-1, sitagliptine et exénatide (Singh et al. 2013; Dore et al. 2013; Tseng 2015). Le tabagisme pourrait également augmenter le risque de pancréatite (Sadr-Azodi et al. 2012). Dans cette étude menée dans une population générale en Suède, les sujets fumant plus de 20 paquets par années présentaient un risque deux fois plus élevé que les patients n'ayant jamais fumé. De plus, il

est intéressant de noter que l'arrêt du tabac a un réel effet bénéfique et qu'après 20 ans le risque de pancréatite était similaire au risque des sujets n'ayant jamais fumé.

Au-delà d'un seuil de 1,7 mmol/L, le risque de pancréatite augmente avec l'augmentation du taux de TG (Scherer et al. 2014; Tremblay, Brisson, and Gaudet 2020; Lindkvist et al. 2012). Ce risque devient d'autant plus important au-delà de 5,6 mmol/L, car il est associé au niveau où les enzymes responsables de l'hydrolyse des TG arrivent à saturation et à une augmentation rapide des taux de TG postprandiaux (Simha 2020; Berglund et al. 2014). En effet, il a été rapporté dans la littérature que la pancréatite aiguë survenait chez 3% des sujets avec TG compris entre 10 et 20 mmol/L et 15% pour ceux qui avaient des TG supérieurs à 20 mmol/L (Laufs et al. 2019). Le seuil de 5,6 mmol/L est donc une des valeurs cibles dans le but de diminuer considérablement le risque de pancréatite (Brown et al. 2012). Les sujets atteints de FCS, dont les chylomicrons sont les lipoprotéines les plus présentes dès la naissance et dont le processus lipolytique est grandement altéré, sont ceux qui sont les plus susceptibles de faire une pancréatite (Blom et al. 2018). En effet, environ 60-80% des sujets atteints de FCS vont être touchés par la pancréatite contre 5-20% pour les sujets atteints de MCS (Hegele et al. 2020; Dron and Hegele 2020).

Le mécanisme reliant l'HTG sévère à la pancréatite est encore mal connu. Une des hypothèses les plus courantes, initialement avancées par Havel et al. est qu'un changement dans le pH, augmentant l'acidité, causé par une trop grande concentration d'acides gras libres (AGL) serait une explication reliant l'HTG à la pancréatite (Havel 1969; Kimura and Mössner 1996). Une récente étude chez plus de 115 000 individus a démontré que l'inflammation associée avec l'HTG pouvait contribuer au développement d'une pancréatite aiguë (Hansen et al. 2019). Une autre théorie met l'accent sur les niveaux élevés de chylomicrons qui augmenteraient la viscosité du sang et aurait pour conséquence une circulation sanguine altérée provoquant une ischémie et une acidose dans les capillaires pancréatiques (Kimura and Mössner 1996; Saharia et al. 1977). De plus, le stress oxydatif et une dysfonction mitochondriale probablement causée par des AGL sont également discutés en tant que concept physiopathologique contribuant à la pancréatite induite par l'HTG (Zeng

et al. 2012; Christophersen, Sorby, and Nordstoga 2014). En effet lorsque la concentration d'AGL dépasse la capacité des protéines de liaison des acides gras intracellulaires, ces derniers peuvent venir perturber la fonction mitochondriale en interférant/découplant la chaîne respiratoire de transport des électrons et ainsi libérer des radicaux libres. Certains facteurs génétiques comme les polymorphismes dans le *CFTR* (régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique) peuvent également jouer un rôle dans la survenue de cette complication (Chang et al. 2008). Comme les patients atteints du MCS sont à risque de pancréatite, la présence de polymorphismes dans le *CFTR* pourrait donc être un facteur majorant le risque de pancréatite chez ces patients.

#### Maladies cardiovasculaires (MCV)

Le MCS est associé avec des taux de résidus de lipoprotéines riches en TG et d'apoB élevés, ainsi qu'à un niveau de HDL-C plus faible, les taux de non-HDL-C étant donc plus élevés. De ce fait, les patients atteints de MCS ont un risque plus élevé de MCV contrairement aux patients atteints de FCS (Chait and Eckel 2019). Bien que l'association entre les maladies cardiovasculaires et les TRL est bien documentée (Nordestgaard and Varbo 2014), ce ne sont pas toutes les particules contenant des TG qui sont athérogènes. En effet les chylomicrons sont des particules trop larges pour pénétrer dans les parois des vaisseaux alors que les résidus des lipoprotéines riches en TG, de plus petite taille, semblent être ceux qui seraient les plus athérogènes (Mamo, Proctor, and Smith 1998). Par le fait que la lipolyse médiée par la LPL, qui génère les lipoprotéines résiduelles, est déficiente, voir inexistante chez les patients atteints de FCS la présence de résidus de VLDL et de chylomicrons est bien moins importante que chez des sujets atteints de MCS (Baass et al. 2020). Ce qui expliquerait le fait que les MCV sont des maladies associées seulement au MCS plutôt qu'au FCS.

Il est également important de souligner que le risque de MCV médié par les TRL semblerait être plus lié à la concentration d'apoB circulante qu'à la concentration des TG. Les effets bénéfiques lors d'une diminution des TG seraient corrélés avec une diminution de l'apoB plutôt qu'à un changement dans la concentration de TG dans le plasma (Laufs et al. 2019).

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les patients diabétiques. Environ 40 % des sujets atteints de MCS sont diabétiques, ce qui contribue à majorer le risque cardiovasculaire lié au MCS (Dron et al. 2019).

### 3.2.5 Différence clinique et biochimique entre FCS et MCS et diagnostic

Le syndrome de chylomicronémie familiale et de chylomicronémie multifactorielle sont les deux formes de chylomicronémie que nous pouvons rencontrer. Bien que de plus en plus d'études soient publiées sur les chylomicronémies, cette pathologie est encore sous-diagnostiquée et sous-traitée. En effet, une étude montre qu'environ 67% des patients atteints de FCS sont mal diagnostiqués ou diagnostiqués avec du retard (Falko 2018). Ces résultats étaient basés sur le nombre de professionnels vus avant la mise en place du diagnostic de FCS, qui était en moyenne de 5 professionnels, et le pourcentage de patients ayant reçu un mauvais diagnostic (principalement HTG ou pancréatite aigüe de source inconnue) avant d'arriver à un diagnostic de FCS. Or, un retard dans le diagnostic pourrait avoir de graves conséquences sur la santé de ces patients, car cela augmente leur risque de pancréatite aigüe (Rodrigues et al. 2016). Par conséquent, il est nécessaire de les différencier correctement afin de mettre en place le traitement adéquat et d'éviter les complications. Le niveau des TG ne permet pas de différencier ces deux formes qui s'associent toutes deux à une HTG sévère. Cependant, pour un même niveau de TG, les patients atteints de FCS ont un taux de pancréatite 10 fois plus élevé que les patients atteints de MCS (Paquette et al. 2019). Ces résultats sont appuyés par l'étude de Warden et al. où 100% des sujets atteints de FCS avaient une histoire de pancréatite vs 6,5% pour les sujets atteints de MCS (Warden et al. 2020). L'histoire de pancréatite ainsi que l'âge à la première pancréatite sont des éléments à prendre en compte dans la différenciation entre ces deux formes. L'âge à la première manifestation est également un élément important permettant de différencier FCS et MCS (Paquette et al. 2019; Falko 2018). En effet selon Paquette et al., l'âge de la première manifestation de la chylomicronémie est le premier prédicteur du FCS, suivi de l'IMC et des niveaux de gamma-glutamyl transférase (GGT). Les premières manifestations de la chylomicronémie dans les cas de FCS apparaissent durant l'enfance ou à l'adolescence, contrairement aux sujets

atteints de MCS chez qui les premières manifestations apparaissent à l'âge adulte. L'IMC est beaucoup plus bas chez les patients atteints de FCS par rapport aux autres sujets atteints d'HTG tels que les patients atteints de MCS (Falko 2018; Paquette et al. 2019). Le biomarqueur GGT est associé avec un grand nombre de facteurs secondaires du MCS tels que le diabète, l'obésité ou le syndrome métabolique et la stéatohépatite non alcoolique (NASH) (Cusi 2012). La présence de ces facteurs secondaires pourrait donc augmenter la concentration de GGT chez les patients atteints de MCS contrairement aux sujets atteints de FCS. De plus, il est important de souligner que la prévalence de facteurs secondaires est élevée chez les sujets atteints de MCS contribuant à un profil métabolique athérogène comparativement aux patients atteints de FCS.

L'apoB mesurée, qui est l'apoB100, peut également aider à la différenciation entre le FCS et MCS, car les sujets avec un FCS présente généralement une apoB100 <100 mg/dL alors que les sujets atteints de MCS ont une apoB généralement supérieure à 130 mg/dL (Falko 2018; O'Dea et al. 2019). La réponse aux hypolipémiants, tels que les fibrates, oméga-3 ou niacine, n'est pas la même si le patient est atteint de FCS ou de MCS. Les sujets atteints de FCS ont une très faible réponse (<20%), voire inexistante aux hypolipémiants alors que les patients atteints de MCS répondent généralement mieux à ces thérapies et peuvent avoir une diminution des TG de 70% (Laufs et al. 2019; D'Erasmio et al. 2019).

Tous les facteurs cliniques et biochimiques permettant de différencier l'un ou l'autre type de chylomicronémie sont présentés dans le **Tableau 3**.

**Tableau 3: Différence entre FCS et MCS**

	<b>FCS</b>	<b>MCS</b>
Lipoprotéines élevées	Chylomicrons	Chylomicrons + VLDL
Prévalence	-1 :100 000	-1 :600

Niveau des lipides et enzyme hépatique	HTG ApoB <100mg/dL GGT normal	HTG ApoB > 120-130mg/dL GGT élevé
Première manifestation	Enfance - Adolescence	Adulte
Réponse aux traitements (hypolipémiants : fibrates, niacine, oméga-3)	Faible voire nulle	Modérée
Manifestations cliniques	Retard de croissance IMC normal Douleur abdominale Nausée Vomissement Xanthomes éruptifs Lipémie rétinienne	Douleur abdominale Nausée Vomissement Xanthomes éruptifs Lipémie rétinienne Pancréatite
	Pancréatite Hépatosplénomégalie	Hépatosplénomégalie
Maladies associées	Pancréatite aigüe	Pancréatite aigüe Maladies cardiovasculaires

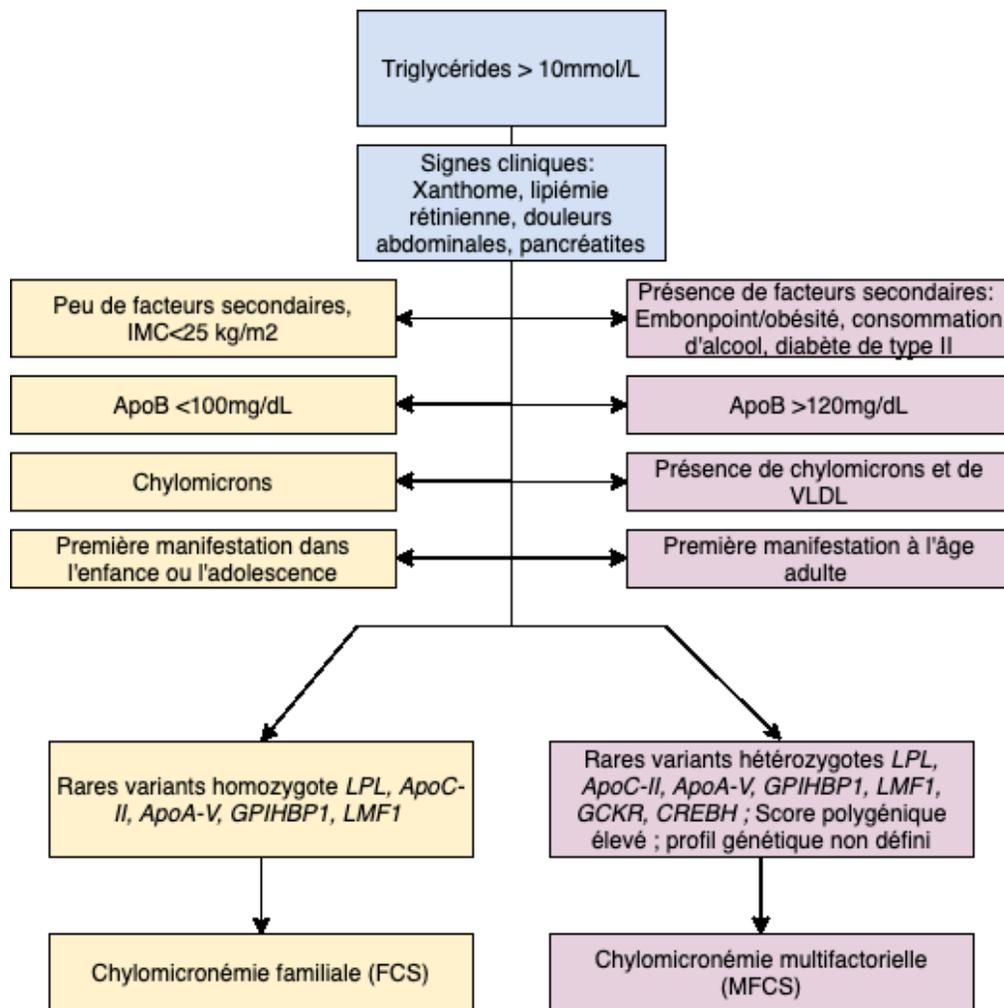
Contribution des facteurs secondaires	Minime	Majeur (Obésité, DT2, consommation d'alcool, diète, mode de vie sédentaire, ménopause, grossesse, hypothyroïdie, maladie rénale, sepsis, lupus érythémateux disséminé et prise de certains médicaments)
Causes génétiques	- Autosomale récessive variants rares à l'état homozygote ou hétérozygote composite: LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 et LMF1	- Variants rares à l'état hétérozygote : LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 APOB, GCKR et CREBH - Variants communs (SNP) ~40 gènes
Histoire de pancréatite	60-80%	10-20%

DT2 : Diabète de type 2; FCS : Syndrome de chylomicronémie familiale; MCS : Syndrome de chylomicronémie multifactorielle; HTG : Hypertriglycéridémie ; GGT : GammaGlutamyl Transférase ; IMC : Indice de masse corporelle.

*Adapté de (Dron and Hegele 2020; Brahm and Hegele 2015).*

### Diagnostic

La chylomicronémie devrait être considérée pour tous les sujets présentant une valeur de TG >10 mmol/L (>885 mg/dL) au moins une fois dans leur vie. Bien que les deux formes de chylomicronémies possèdent de nombreuses manifestations cliniques similaires, certaines caractéristiques vont permettre de les différencier l'une de l'autre. Cependant, un dépistage génétique devrait être effectué systématiquement afin d'établir le diagnostic définitif (Baass et al. 2020; Tremblay, Brisson, and Gaudet 2020).



**Figure 7: Algorithme pour le diagnostic du syndrome de chylomicronémie multifactorielle et familiale. IMC: Indice de masse corporelle; VLDL: Lipoprotéine de très basse densité**

### 3.2.6 Traitement actuel

Dans un contexte de chylomicronémie multifactorielle, l'objectif de la prise en charge est de prévenir la survenue des pancréatites aiguës à court et long terme et de réduire le risque de maladie cardiovasculaire sur le long terme. Selon le NCEP ATP III (National Education Cholesterol Program), les valeurs cibles à atteindre dans le cadre d'une HTG est une concentration de TG de moins de 1,7 mmol/L (150 mg/dL) ([Expert Panel on Detection 2001](#)). Cependant, certains auteurs estiment que cette valeur cible est irréaliste dans certains cas de

MCS et établissent donc une valeur cible en dessous de 5,6 mmol/L (500 mg/dL) (Leaf 2008). Le traitement du MCS doit prendre en compte le profil global de chaque individu, car le traitement des facteurs secondaires est un point primordial dans cette prise en charge. Un changement dans les habitudes de vie devrait faire partie de la première ligne de traitement. Si les objectifs ne sont pas atteints avec une amélioration des habitudes de vie et le traitement des facteurs secondaires, d'autres approches telles que l'utilisation des hypolipémiants doivent être mises en place pour aider à atteindre les valeurs cibles.

### Habitudes de vie

Les habitudes de vie devraient être la première ligne de traitement du MCS. Dans un premier temps, les habitudes liées à la consommation d'alcool devraient être modifiées afin que les patients évitent toute consommation d'alcool. Les effets bénéfiques concernant l'abstention de la consommation d'alcool peuvent être variables. En effet, une étude clinique réalisée auprès d'hommes hospitalisés a montré que la consommation d'alcool était plus dommageable chez les personnes présentant une obésité que les personnes sans surpoids (Crouse and Grundy 1984; Cesena et al. 2011). Une abstinence complète d'alcool pouvait aboutir à des niveaux de TG normaux chez 1 patient sur 5 dont les TG de base étaient supérieurs à 11,3 mmol/L (Chait et al. 1972).

La perte de poids est une stratégie permettant d'améliorer le profil cardiométabolique ainsi que de diminuer les niveaux de TG. En effet, une étude a montré qu'une perte de poids de 6,5% du poids corporel diminuait les TG d'environ 1 mmol/L, la glycémie de 0,94 mmol/L, la pression systolique de 11,1 mmHg et diastolique de 5,8 mmHg après 4 semaines de diète hypocalorique (Case et al. 2002). Une seconde étude a également observé une amélioration globale du profil métabolique avec n'importe quel niveau de perte de poids (<5% et comprise entre 5 et 10%) (Zomer et al. 2016).

En addition, l'activité physique est connue pour avoir beaucoup de bienfaits sur l'état de santé global et plus particulièrement sur le métabolisme en améliorant entre autres la capacité d'utilisation de l'insuline ou en augmentant les niveaux de HDL-C (Myers 2003; Mikkelsen

et al. 2017; Khan et al. 2012). L'exercice pourrait améliorer le métabolisme des lipoprotéines en améliorant la sensibilité à l'insuline et en augmentant l'hydrolyse des lipoprotéines riches en TG via une amélioration de l'activité de la LPL (Hata and Nakajima 2000). Un certain nombre d'études, réalisées auprès de populations différentes, ont rapporté que l'activité physique pourrait diminuer de 10% les TG chez des sujets sains ou ayant un niveau de TG <2,5 mmol/L (Hata and Nakajima 2000; Leaf, Parker, and Schaad 1997). Cependant certaines études associent cette diminution des TG à une diminution du poids en lien avec l'activité physique (Leaf, Parker, and Schaad 1997) alors que d'autres rapportent des résultats indépendants à la perte de poids (Thompson et al. 1997). En fonction de l'intensité et de la distance parcourue, la diminution des TG pourrait être indépendante à la perte de poids. La nature de la cohorte, sujets en surpoids versus sujets sains, pourrait également expliquer la différence des résultats. Une méta-analyse de 95 études a montré que l'exercice et la perte de poids avaient un effet additif sur le niveau des lipides. Ainsi, en fonction du type et de l'intensité de l'activité physique des études certaines auront besoin d'une perte de poids pour avoir une diminution des niveaux des lipides, notamment des TG, contrairement à d'autres études (Tran and Weltman 1985). En effet une étude sur des personnes en santé a montré que le nombre de kilomètres parcourus et la durée de l'entraînement étaient reliés aux changements dans les niveaux des lipides (Williams et al. 1982).

En ce qui concerne les habitudes alimentaires, une alimentation hypocalorique est la première recommandation nutritionnelle pour tous les types d'HTG (Laufs et al. 2019). Des recommandations plus spécifiques telles qu'une diminution des aliments riches en glucides simples ainsi qu'une diminution du sucrose et du fructose sont à considérer (Laufs et al. 2019). Concernant la consommation des aliments lipidiques, il est recommandé de remplacer les lipides mono-insaturés par des polyinsaturés autant que possible et de limiter les acides gras saturés (<7% de l'apport calorique total) et l'apport en cholestérol (<200 mg par jour) (Laufs et al. 2019; Leaf 2008). Cependant, l'American Heart Association (AHA) recommande, pour les HTG sévères persistantes, la mise en place d'une diète très faible en lipides totaux (le % journalier n'étant pas fourni), et de supprimer toute consommation de sucre raffiné et d'alcool (Grundy et al. 2018). Cependant, le niveau de preuve de ces

recommandations est faible et des résultats objectifs résultants d'essais contrôlés randomisés restent absents dans la littérature (Laufs et al. 2019).

### Traitement pharmacologique des facteurs secondaires

L'approche pour diminuer les TG dans un contexte de MCS doit également prendre en charge les facteurs secondaires tels qu'un bon contrôle du diabète, la substitution si possible des  $\beta$ -bloquants ou des diurétiques par une médication sans impact sur les TG (i.e: inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine). Des changements dans les voies d'administrations de l'œstrogène peuvent également contribuer à la diminution des TG. En effet, contrairement à la voie orale, la prise d'oestrogène par voie transdermique ou vaginale n'augmente pas les taux de TG (Sanada et al. 2004; Hemelaar et al. 2003).

### Hypolipémiants

Les fibrates sont les hypolipémiants les plus utilisés en cas d'HTG. En fonction du niveau de TG, si la valeur de TG est  $> 11,3$ , la diminution peut atteindre 70%, alors que dans le cas d'une HTG faible à modérée la diminution est moins importante atteignant seulement 20% de diminution des TG à jeun (Frick et al. 1987; Group 2000; Laufs et al. 2019; Rosenson 2008). Une augmentation du taux de HDL-C de 5 à 20% a également été observée lors de l'utilisation de fibrates (Group 2000; Frick et al. 1987; Investigators 2005). Concernant le LDL-C, les effets des fibrates sont plus variables et peu importants. En effet, si les TG sont supérieurs à 5,6 mmol/L, les fibrates peuvent augmenter le LDL-C alors qu'au contraire, si les TG sont moins élevés ( $TG < 5$  mmol/L), ils diminuent le LDL-C d'environ 10% (Investigators 2005; Frick et al. 1987).

Bien que ne réduisant pas les TG de façon significative, les statines ont également leur place dans la prise en charge des sujets MCS pour la prévention des événements cardiovasculaires. En effet, les statines réduisent de façon importante les niveaux de LDL-C et de non-HDL-C. Les effets bénéfiques des statines sur la réduction des événements cardiovasculaires sont clairement établis. L'AHA recommande d'initier les statines chez des adultes entre 40 et

75ans avec une HTG (TG>5,6 mmol/L à jeun) et un risque de MCV supérieur ou égal à 7% (Grundy et al. 2018). Les statines n'ayant que peu d'effet sur la concentration de TG et de HDL-C, les sujets atteints de MCS ayant un risque cardiovasculaire élevé ont souvent un traitement pharmacologique associant statine et fibrate.

### Omega-3

Les oméga-3 font partie de la prise en charge des sujets avec MCS dans plusieurs lignes directrices (Miller et al. 2011; Jellinger et al. 2017). Les principes actifs des oméga-3 sont l'acide eicosapentaénoïque (C20 :5n-3) appelé aussi EPA et l'acide docosahexaénoïque (C22 :6n-3) appelé DHA. Leur utilisation peut être faite via des suppléments alimentaires ou des médicaments tels que le Omacor et Lovaza qui contiennent un mélange d'EPA et DHA estérifiés, le Vascepa qui contient seulement de l'EPA estérifié et l'Epanova qui contient un mélange d'EPA et DHA sous sa forme libre. Contrairement aux formes libres, les formes d'oméga-3 estérifiées vont nécessiter la présence de lipases, notamment celle de la lipase pancréatique pour que l'hydrolyse des oméga-3 ait lieu et que ces derniers puissent être absorbés. L'efficacité des oméga-3 sur la diminution des TG a été démontrée à plusieurs reprises, et ce dans une grande variété de population (patients avec des maladies rénales, NASH, diabétique, HTG (Zhu et al. 2014; Spadaro et al. 2008; Oliveira and Rondó 2011). La diminution des TG est variable selon les études en fonction du niveau des TG de base. Pour une dose de 4g par jour d'EPA estérifié, nous pouvons observer une diminution de 22% dans une population caucasienne avec des TG de base > 2 mmol/L et une diminution de 33% chez des sujets avec des niveaux de TG d'environ 7 mmol/L (Bays et al. 2011; Ballantyne et al. 2012). Dans l'essai clinique REDUCE-IT, l'utilisation d'EPA seul à une dose journalière de 4g/jour, a mené à une diminution des TG après un an d'environ 18% chez des sujets dont les TG médians de base étaient de 2,4 mmol/L. Il est intéressant de noter que cette étude a également montré un impact sur les événements cardiovasculaires, avec une diminution du risque d'événements ischémiques de 25% comparativement au groupe placebo (Bhatt et al. 2020). Selon les auteurs de cette étude, la diminution des événements cardiovasculaires pourrait être indépendante de la diminution des TG et serait due aux propriétés anti-inflammatoires de l'EPA estérifié. Cette hypothèse est également suggérée dans les études

MARINE et ANCHOR ou l'EPA estérifié a permis une diminution des marqueurs inflammatoire de l'athérosclérose (Ballantyne et al. 2016). L'étude REDUCE-IT est la seule étude à avoir montré un effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire. Une étude récente, STRENGTH, a elle aussi testé 4 g d'oméga-3, mais avec une combinaison d'EPA et de DHA sur des patients avec un risque cardiovasculaire élevé et traité avec des statines (Nicholls et al. 2020). Cette étude a été arrêtée prématurément par manque de résultats significatifs au niveau de la réduction des risques cardiovasculaires. Bien que la quantité d'EPA soit plus basse dans cette étude que dans l'étude REDUCE-IT il est encore incertain si la différence des résultats observés au niveau cardiovasculaire peut s'expliquer seulement par les niveaux différents d'EPA ou par un effet potentiellement délétère du DHA en augmentant le LDL-C. Il est donc nécessaire de répliquer cette étude afin de confirmer si les oméga-3, et plus précisément l'EPA, diminuent significativement les risques cardiovasculaires.

Des études se sont intéressées aux effets de l'EPA/DHA séparément et combinées sur les niveaux de TG. Bien que la réponse à cette supplémentation dépend fortement du niveau des TG de base, il n'y avait pas de différence clinique majeure entre l'utilisation seule de l'EPA ou l'utilisation de l'EPA associé au DHA (Wei and Jacobson 2011). Mais contrairement au DHA, l'EPA ne semblait pas augmenter les niveaux de LDL-C et HDL-C (Wei and Jacobson 2011). Bien que les résultats soient encore très controversés sur les effets du DHA un essai clinique randomisé, réalisé sur 154 hommes et femmes avec une obésité abdominale et à risque de MCV, suggère une augmentation plus importante du LDL-C avec le DHA par rapport à l'EPA, associée à des particules de LDL-C plus grosses (Allaire et al. 2018). Selon cette étude, le DHA à forte dose (2,7g de DHA) augmente la taille des particules de LDL-C et modifie la cinétique de l'apoB100 des LDL et de l'apoCIII des VLDL par rapport à l'EPA. Cependant, on ignore dans quelle mesure l'augmentation plus importante du LDL-C avec le DHA par rapport à l'EPA, influence le risque de MCV. Les suppléments alimentaires comparativement aux médicaments sont en grande partie favorisés, car ils sont moins coûteux et disponibles en vente libre. La concentration en EPA et DHA peut varier d'un produit à un autre, par conséquent il est important de vérifier que l'apport d'un minimum de 3-4g d'EPA/DHA soit consommé chaque jour indépendamment du type de produit utilisé

pour observer une réduction des TG d'environ 20%. Quelques suppléments d'oméga-3 vont contenir de l'acide alpha linoléique (C18 :3n-3) aussi appelé ALA, plutôt que l'EPA/DHA. Bien que cet oméga-3 végétal puisse être converti en EPA/DHA, la conversion est limitée et n'est pas assez efficace pour diminuer les niveaux de TG (Wendland et al. 2006). Plusieurs études ont montré certains effets secondaires liés à une supplémentation en oméga-3 (4g) tels que l'inhibition des plaquettes avec un temps de saignement prolongé, une arythmie non sévère ou certains désordres gastro-intestinaux (Covington 2004; Bhatt et al. 2020; Nicholls et al. 2020). Cependant cette supplémentation ne comporte pas de contre-indication et les effets secondaires restent mineurs n'entraînant aucun évènement indésirable grave.

### Niacine (Vitamine B3)

L'utilisation de la niacine a démontré des effets bénéfiques sur le profil lipidique (Julius 2015). Une méta-analyse de 30 essais cliniques a montré que la niacine diminuait les TG de 20%, le LDL-C de 14% et augmentait le HDL-C de 16% (Birjmohun et al. 2005).

Certaines études ont démontré que l'association de la niacine à une statine ou aux oméga-3 améliorerait de manière plus significative les niveaux des HDL-C, non-HDL-C, apoB, lipoprotéine(a) et avait un plus grand impact sur la réduction des TG par rapport à une monothérapie (Ballantyne et al. 2008; Shearer et al. 2012). L'association de niacine avec les fibrates, quant à elle, n'a pas montré de différence significative par rapport à la monothérapie sur la diminution des TG (Pradhan et al. 2005).

Bien que plusieurs études mettent en avant l'efficacité de la niacine sur le bilan lipidique, aucune étude n'a montré une diminution du risque cardiovasculaire (Investigators 2011; Group 2014). Il est important de souligner que son utilisation comporte de nombreux effets secondaires. Les principaux effets secondaires recensés dans la littérature sont: une toxicité hépatique (seulement sous la forme de libération prolongée), une augmentation de l'acide urique précipitant des crises de goutte, des symptômes musculaires (seulement si combiné aux statines) et l'hyperglycémie. L'utilisation de la niacine n'est plus recommandée en clinique en raison de l'absence de bénéfices cardiovasculaires et de ses effets secondaires.

Son utilisation devrait être décidée en prenant en compte tous les effets secondaires par rapport au réel bénéfice apporté.

En conclusion, dans le cadre du syndrome de chylomicronémie multifactorielle, l'utilisation des fibrates reste le traitement de premier choix pour diminuer les TG en association avec les oméga-3. Pour diminuer les risques de maladie cardiovasculaire, l'utilisation des statines constitue le traitement de première ligne.

## 4 Approches nutritionnelles

### 4.1 Diète faible en glucides

Depuis de nombreuses années, la diète faible en glucides est une approche nutritionnelle très souvent utilisée en clinique pour de nombreuses pathologies telles que le diabète (Feinman et al. 2015), la maladie d'Alzheimer (Broom, Shaw, and Rucklidge 2019), l'épilepsie (Martin-McGill et al. 2018; Paoli et al. 2013) et les maladies cardiovasculaires, bien que cette dernière indication reste controversée (Hu and Bazzano 2014). Plusieurs instituts nationaux tels que l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) et le Food and Nutrition Board recommandent 45 à 65% de glucides dans notre apport journalier (Lupton et al. 2002; Authority 2017). Par conséquent, toutes les diètes comportant un pourcentage de moins de 45% de glucides sont considérées comme une diète faible en glucides. La terminologie et les définitions utilisées pour caractériser ces diètes varient considérablement, mais sont souvent définies en fonction de la proportion de glucides par rapport à l'apport calorique journalier total. Selon la National Lipid Association (NLA) (Feinman et al. 2015), les différentes diètes faibles en glucides sont définies comme ceci :

- Les diètes très faibles en glucides et élevées en lipides sont composées de 10% et moins de glucides, 10% de protéines et 70 à 80% de lipides
- Les diètes faibles en glucides comportent 10 à 25% de glucides, 10 à 30% de protéines et 25 à 45% de lipides.

- Les diètes modérées en glucides ont une proportion de glucides comprise entre 26 et 44%, un apport protéique de 10 à 30% et lipidique de 25 à 35%

Les glucides peuvent varier en termes de proportion au sein des diètes faibles en glucides, mais également en termes d'index glycémique (IG) (faible - modéré - élevé). En effet la qualité de tous les glucides alimentaires n'est pas équivalente; en fonction de leur impact sur la glycémie, les glucides sont généralement séparés en deux catégories : les glucides simples, avec un IG élevé, et les glucides complexes, avec un IG faible à modéré. En fonction du type de glucides, l'apport en fibres peut également varier et apporter une source de biais lors de la comparaison des différentes diètes faible en glucides.

Plusieurs études ont montré qu'avec une diète très faible en glucides, la dépense énergétique pouvait être augmentée d'environ 52 kcal/j pour 10% de réduction de glucides alimentaires (Hall et al. 2016; Ebbeling et al. 2018). Concernant l'effet satiétogène de cette diète entraînant une diminution spontanée des apports caloriques, les effets semblent être liés à la production de cétones et indépendants du niveau de protéines bien que le mécanisme ne soit pas encore élucidé et reste quelque peu incertain (Hamdy et al. 2018; Mansoor et al. 2016; Gibson et al. 2015). Une diminution des glucides serait également reliée à une moins grande sécrétion et variabilité dans la production d'insuline. Cette augmentation dans la satiété et le fait d'avoir une moins grande variabilité glycémique réduirait la faim et l'apport alimentaire global entraînant un déficit calorique.

La diète cétogène fait partie des diètes dont l'apport est très restreint en glucides, généralement entre 20 à 50g par jour, ce qui amène le corps dans un état de cétose. Lorsque le corps est privé de glucides, les niveaux d'insuline diminuent et les niveaux de glucagon augmentent ce qui va entraîner une diminution de la lipogenèse et augmenter l'oxydation des AGL. Cette oxydation accrue d'AGL provoque une surproduction d'acétyl-CoA et la production de corps cétoniques dans les mitochondries hépatiques. L'acétoacétate est le principal corps cétonique produit qui sera par la suite converti en  $\beta$ -hydroxybutyrate et acétone. La cétose est généralement définie comme un taux sanguin de  $\beta$ -hydroxybutyrate  $\geq$

0,3 mmol / L (Gibson et al. 2015; Sumithran et al. 2013). L'atteinte de la cétose est très variable d'un individu à un autre et pour certaines personnes un apport encore plus restrictif (<20g de glucides) peut être nécessaire pour atteindre cet état. Comme pour beaucoup de diètes, des variantes existent au sein de la diète cétogène. Une diète cétogène dite plus contemporaine met l'accent sur une augmentation des gras plus que des protéines, qui est définie comme une « very low-carbs/High-fat (VLCHF) diet ». Le risque pour la santé est controversé et il est important de rester conscient que cette approche pourrait augmenter le risque d'acidocétose chez le diabétique et le risque de mortalité totale (Tay et al. 2015; Seidemann et al. 2018; Noto et al. 2013). L'augmentation du risque de mortalité peut s'expliquer par une augmentation dans les protéines et les lipides, particulièrement de source animale, ainsi qu'une diminution des fruits, des légumes et des céréales à grains entiers (Seidemann et al. 2018). Il est important de souligner que malgré des effets bénéfiques d'une diète très faible en glucides sur la perte de poids et la dépense énergétique, les diètes faibles ou modérées en glucides ont des effets similaires à la diète très faible en glucides tout en étant moins restrictives et permettraient une meilleure observance de la diète à long terme (Johnston et al. 2014; Harvey et al. 2019; Fechner et al. 2020). Plusieurs études ont conclu que malgré un avantage sur les sentiments de satiété, sur le long terme les diètes très faibles en glucides n'étaient pas supérieures aux autres régimes amaigrissants (Kirkpatrick et al. 2019).

La relation entre les diètes faibles en glucides et le MCS doit être étudiée davantage par des études d'interventions démontrant réellement les effets de ces types de diètes. Un rapport de cas a montré que deux patients avec un niveau de TG entre 9 et 13 mmol/L ont réussi à diminuer leur concentration de TG en dessous de 2,4 mmol/L grâce à une diète très faible en glucides (<50g de glucides par jour) associée à un jeûne intermittent (Das et al. 2020). Bien que métaboliquement l'augmentation de la sécrétion des VLDL et des chylomicrons soit reliée à la consommation de lipides, ces résultats montrent l'importance d'approfondir les recherches dans ce domaine afin de connaître les mécanismes permettant de diminuer les niveaux de TG chez les patients atteints de MCS. Des essais cliniques évaluant l'évolution des niveaux de TG en fonction de la proportion de glucides des diètes, comprenant la diète

très faible en glucides, pourraient contribuer à l'avancement des connaissances dans ce domaine. Actuellement, aucune donnée n'existe concernant les effets de cette diète auprès de patients atteints de MCS porteurs de variants rares. Un effet plus délétère avec une augmentation du risque de pancréatite pourrait potentiellement survenir auprès de ces patients dont l'activité de la LPL est diminuée.

## 4.2 Diète faible en lipides

Une diète faible en lipides est une diète dont l'apport en lipides totaux représente 30% et moins de l'apport énergétique journalier (Astrup et al. 2000; Chawla et al. 2020; Jacobs et al. 2004). Similairement à la diète faible en glucides, le pourcentage de restriction peut varier d'une étude à l'autre du fait qu'il n'y a pas de consensus établi. Les lipides alimentaires proviennent de 4 catégories différentes qui sont: les lipides polyinsaturés (AGPI) retrouvés majoritairement dans les huiles végétales, les poissons et les noix; les lipides mono-insaturés (AGMI) retrouvés dans les huiles végétales et les noix; les lipides saturés (AGS) principalement dans les produits laitiers et les gras animaux; et les lipides trans retrouvés en grande quantité dans les produits industriels et ultra-transformés. Ces 4 types de gras diffèrent dans leur structure physique et chimique ce qui leur confère des propriétés distinctes. Les lipides saturés et trans sont reconnus pour avoir un effet délétère sur la santé et joueraient un rôle dans l'augmentation du LDL-C et plus particulièrement sur les particules de petite taille du LDL-C qui seraient d'autant plus athérogènes, alors que les lipides poly et mono-insaturés auraient des effets bénéfiques en augmentant le HDL-C et diminuant les concentrations du LDL-C (Siri-Tarino et al. 2015; Dhaka et al. 2011).

Les lignes directrices émises par le NCEP pour les individus avec un LDL-C élevé, un désordre lipidique, des maladies cardiovasculaires, un diabète, une résistance à l'insuline et/ou un syndrome métabolique recommandent un apport en lipides total compris entre 25 et 35% de l'apport total calorique, un apport de lipides saturés inférieur à 7% et un apport de cholestérol inférieur à 200mg/jour. Des recommandations sont également émises concernant les lipides polyinsaturés qui devraient représenter plus de 10% de notre apport calorique et

les lipides monoinsaturés 20% (Skulas-Ray, Flock, and Kris-Etherton 2013). De fortes controverses existent entourant l'apport en cholestérol alimentaire à un tel point que les lignes directrices de l'AHA/ACC (American College of Cardiology) n'ont pas donné de limite sur le cholestérol alimentaire en mentionnant qu'il n'y avait pas assez d'évidence pour montrer qu'une diminution du cholestérol alimentaire entraînerait une diminution considérable du LDL-C (Eckel et al. 2014).

Des relations directes entre l'apport en lipides alimentaires et le risque de maladies cardiovasculaires ont pu être établies (Briggs, Petersen, and Kris-Etherton 2017; Nettleton et al. 2017; Siri-Tarino et al. 2010). Le LDL-C est un bon prédicteur de maladie cardiovasculaire et il a été démontré qu'un apport élevé en lipides saturés et trans pouvait faire augmenter de manière significative les niveaux de LDL-C (Mensink and Organization 2016). Selon les résultats de la Nurses' Health Study, les femmes de moins de 65ans qui avaient une consommation faible en lipides saturés et trans, mais riche en lipides polyinsaturés et non hydrogénés avaient un risque cardiovasculaire moins élevé de 34% comparativement aux femmes avec un plus faible apport en lipides polyinsaturés (Oh et al. 2005). Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés a montré que le remplacement des AGS par des AGPI diminuait le risque de maladie coronarienne de 17% et une autre étude a rapporté que le risque de MCV était diminué de 27% (Skeaff and Miller 2009; Hooper et al. 2015).

Un lien entre la consommation de lipides et le risque d'obésité a également largement été étudié. Les lipides sont les macronutriments liés à l'apport calorique le plus élevé, 1g de lipide apporte 9kcal contrairement à 1g de protéine et de glucide qui apportent seulement 4kcal chacun, ainsi un régime riche en lipides est associé à un apport calorique plus élevé que les autres diètes. Or une diète avec un apport calorique excédant les besoins ou les dépenses métaboliques entraînerait un surpoids et une obésité (Galgani and Ravussin 2008). De plus les sujets obèses auraient plus de mal à oxyder les lipides par rapport à des sujets plus minces (Bergouignan et al. 2014).

Au vu de ces résultats, une consommation en excès de lipides, particulièrement les lipides saturés, s'est montrée délétère sur le plan lipidique et cardiovasculaire amenant les recommandations nutritionnelles à diminuer l'apport total en lipides et en lipides saturés (Eckel et al. 2014).

#### 4.3 L'impact de la diète sur le profil lipidique dans la population générale ou avec une HTG faible à modérée.

Le principal mécanisme métabolique impliqué dans l'augmentation des TG en lien avec la consommation des glucides serait une diminution de la clairance plasmatique des VLDL et des chylomicrons (Morgantini et al. 2014; Parks et al. 1999). L'augmentation de la synthèse des VLDL ou la stimulation de la lipogenèse de novo semblerait dépendre du type de glucides consommés et augmenteraient lors de la consommation de glucides simples ou raffinés (Morgantini et al. 2014). Bien que le fructose soit connu pour stimuler davantage la lipogenèse de novo comparé à d'autres monosaccharides tels que le glucose, de nombreuses études sur des personnes obèses et en surpoids ont montré des résultats inconsistants sur les niveaux de TG à jeun et postprandiaux quand le glucose ou le sucrose sont remplacés de manière isocalorique par du fructose (Matikainen et al. 2017; Moore, Gunn, and Fielding 2014; Despland et al. 2017).

Une étude incluant des sujets normo-lipémiques et des sujets avec une HTG légère (TG<2mmol/L) a montré que la production des VLDL-TG était plus élevée chez les patients avec une HTG légère par rapport aux sujets normolipémiques avec une diète riche en lipides (lipides = 35%), mais cette production n'était pas augmentée lors d'une diète faible en lipides (lipides = 15%) (Parks et al. 1999).

L'impact d'une diète faible en glucides sur les niveaux des lipides a été évalué dans des revues systématiques et des méta-analyses sur une population générale ou avec une HTG légère (TG<2,5mmol/L) (Nordmann et al. 2006; Gjuladin-Hellon et al. 2019). Les essais cliniques présentés montrent une diminution plus importante avec les diètes faibles en glucides sur les niveaux de TG (diminution entre 15 et 30% des TG) que les diètes faibles en

lipides ou les diètes traditionnelles (réduction calorique de 500kcal/j) (Foster et al. 2003; Gardner et al. 2018; Stern et al. 2004). Il est important de souligner que cette diminution des TG semble être indépendante de la perte de poids. L'étude de Schwingshackl et al a montré une augmentation significative de 0,14 mmol/L du niveau des TG (12,20 mg/dL) avec la diète faible en lipides comparativement à la diète faible en glucides (Schwingshackl and Hoffmann 2013). Cependant, ce résultat n'est pas confirmé lorsque la diète faible en lipides est comparée à une diète contrôle plutôt qu'une diète faible en glucides.

Bien que la diminution des TG soit l'objectif principal de la prise en charge nutritionnelle chez des sujets atteints de MCS, une amélioration du profil cardiovasculaire via l'alimentation pourrait également être bénéfique.

Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés comparant les diètes faibles en lipides à des diètes faibles en glucides dans la population générale a montré qu'une diète faible en lipides, avec un apport en AGS de 9,3%, diminuait significativement le cholestérol total et LDL-C à long terme (>12 mois) comparativement aux diètes plus riches en lipides. Les diètes plus riches en lipides comprenaient les diètes contrôles dont l'apport en AGS était d'environ 12,5% et l'apport en glucides de 15%. Cette diminution montrée à partir d'essais cliniques randomisés d'environ 1 mmol/L (38,6 mg/dL) dans le cholestérol total et de 0,09 mmol/L (3,58 mg/dL) dans le LDL-C a montré une diminution du risque de mortalité totale (15,6 à 17,5%) et des événements cardiovasculaires (26,6% à 29,5%). Au vu de ces essais randomisés, il est établi qu'il y a un lien causal entre la diminution du cholestérol et la diminution du risque de mortalité. La réduction observée dans cette méta-analyse d'environ 0,9 mmol/L (3mg/dL) du LDL-C pourrait correspondre à une diminution du risque absolu de maladie cardiovasculaire de 2 à 2,5% (Schwingshackl and Hoffmann 2013). Le risque absolu a été calculé à partir de l'étude de Lawrence Gould et al via le logarithme du rapport de côtes (Odds Ratio). D'autres méta-analyses à partir d'essais cliniques randomisés ont montré des effets bénéfiques de la diète faible en lipides sur les taux de LDL-C, cependant ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs après 12 mois (Chawla et al. 2020).

Dans le but de diminuer le risque des maladies cardiovasculaires, le HDL-C joue un rôle important et semblerait diminuer davantage avec la diète faible en lipides qu'avec la diète faible en glucides. La différence de moyenne pondérée était de 0,77 mmol/L (3,84 mg/dL) plus basse avec la diète faible en lipides comparativement à la diète faible en glucides (Schwingshackl and Hoffmann 2013). Cependant, ces résultats ne sont pas observés quand la diète faible en lipides est comparée à la diète contrôle (et non faible en glucides).

En résumé, dans un contexte d'HTG faible à modérée, les diètes faibles en glucides semblent être la stratégie nutritionnelle la plus efficace pour diminuer les TG ce qui est en accord avec les recommandations actuelles. En effet dans le but de diminuer le taux de TG en circulation les recommandations mettent l'emphase sur la diminution des glucides et plus particulièrement des sucres simples (Miller et al. 2011; Berglund et al. 2012)

#### 4.4 L'impact de la diète chez les sujets FCS ou avec HTG sévère

##### FCS

Par le fait que les patients FCS ne peuvent pas métaboliser les lipides, le traitement nutritionnel s'appuie essentiellement sur un contrôle de la consommation des lipides. La diète qui doit être suivie à vie par ces patients ne doit pas contenir plus de 10 à 15% de lipides par jour (ou <20 à 30g de lipides par jour). Pour atteindre cette quantité de lipides, les patients devront favoriser les produits laitiers sans matières grasses, les viandes extramaigres, les poissons maigres et les huiles à triglycérides à chaînes moyennes (MCT). L'huile MCT comporte de l'acide caprique (C10) et caprylique (C8) qui sont hydrolysés et liés à l'albumine pour être transportés par la veine porte vers le foie où ils seront oxydés, contournant ainsi la voie métabolique dépendante des chylomicrons. Une consommation de lipides dans un contexte de FCS est délétère pour la santé et le métabolisme du patient. Cela entraînerait une augmentation des chylomicrons et une augmentation des taux de TG amenant le patient à une HTG sévère et donc à un risque de pancréatite élevé. Toutes les lignes directrices pour les patients de FCS sont basées essentiellement sur des revues de littératures et d'opinion d'experts, cependant aucune étude clinique n'a été mise en place dans cette

population limitant donc les données actuelles à des observations et des expériences cliniques (Williams et al. 2018; Leaf 2008; Falko 2018; Chait and Subramanian 2019; Brahm and Hegele 2015).

### HTG sévère

Lors d'une étude en 2004, Jacob et al ont évalué les effets d'une diète faible en lipides (<30% de lipides et 53% de glucides) comparativement à une diète riche en lipides (lipides 40% et glucides 42%) chez des sujets présentant une HTG modérée à sévère. Dans cette étude, il est intéressant de noter qu'à première vue une diminution importante des TG était observée à la fois dans la diète faible en lipides, avec une diminution de 31% des TG, que dans la diète riche en lipides, avec une diminution de 34% des TG. Cette diminution des TG n'était pas significativement différente entre ces deux diètes. Cependant, les auteurs ont remarqué que la diète faible en lipides était plus efficace chez des sujets ayant un niveau de TG de base >4,5 mmol/L alors que la diète riche en lipides avait plus d'effet sur la diminution des TG quand les TG étaient initialement <4,5 mmol/L (Jacobs et al. 2004). Les auteurs concluent, au vu de ces résultats, qu'il serait favorable de mettre en place la diète en fonction du niveau initial des TG de chaque individu. Cette variabilité dans la réponse aux diètes montre qu'un nombre significatif de patients pourrait actuellement ne pas être traité de manière optimale lors de la prise en charge de l'HTG et cette variabilité entre ces sous-groupes pourrait expliquer une part d'hétérogénéité dans les résultats des études.

Par un manque important d'intervention nutritionnelle auprès de patients présentant une HTG sévère, aucune autre étude ne permet d'évaluer l'impact des diètes faibles en lipides ou faible en glucides sur la gestion des niveaux de TG ainsi que sur le métabolisme.

En conclusion, des biais importants ne permettent pas d'avoir des résultats concluants et similaires entre les diverses études concernant l'impact des diètes faibles en lipides ou en glucides sur la santé. En raison de l'absence de consensus établi sur la définition de chaque diète, il est difficile de comparer les effets des diètes faibles en lipides dont la proportion de lipides peut varier de 15% à 29%. Le pourcentage des autres macronutriments tels que les

protéines peut également avoir une influence sur les résultats obtenus. Le type de lipides utilisés dans les diètes riches en lipides ou le type de glucides utilisés pour les diètes faibles en lipides pourrait expliquer les résultats divergents sur la santé globale ainsi que les concentrations en TG et cholestérol. Il en est de même pour l'ajout/déficience de certains minéraux ou micronutriments tels que les fibres ou les oméga-3 qui peuvent varier d'une étude à l'autre et mener à des résultats différents.

De plus, les caractéristiques de la cohorte peuvent également avoir un impact sur les résultats et leurs interprétations. L'étude de Jacobs et al. soulève un point important en montrant une hétérogénéité de la réponse aux diètes en fonction du niveau de TG initial. De ce fait, il est donc primordial d'évaluer l'impact de certaines diètes sur le profil métabolique de patients atteints de MCS.

La **Tableau 4** présente les résultats des effets des diètes faibles en glucides et des diètes faibles en lipides sur la perte de poids et le profil métabolique.

**Tableau 4: Tableau résumé des diètes faibles en glucides et faibles en lipides**

Auteur	Design & Population	Diètes	Résultats			
			Poids	TG	Cholestérol	Glycémie
<b>Diète modérée, faible &amp; très faible en glucides</b>						
Johnstone, 2008	<p>Chassé-croisé</p> <p>4 sem/diète N=17</p> <p>Âge : 20-65ans</p> <p>Sexe : Homme</p> <p>Niveau initial des TG : 1,60 à 1,76 mmol/L</p> <p>Caractéristiques : Obèse, IMC &gt;30kg/m2</p>	<p>Céto (G : 4%)vs MC (G :35%)</p>	<p>↓ Dim.plus prononcée avec céto (WDM : - 2kg)</p>	/	/	/

Fechner, 2020	<p>Méta-analyse</p> <p>RCT = 37</p> <p>N= non renseigné</p> <p>Âge : NA</p> <p>Sexe : NA</p> <p>Niveau initial des TG : NA</p> <p>Caractéristiques :</p> <p>Toutes populations confondues</p>	<p>VLC (G :30-3%) vs LC (G :30-40%)vs MC (G :40-45%)</p>	<p>↓ du poids, mais pas de différence entre les diètes</p>	<p>↓Différence significative entre MC et LC (-0,13mmol/l en faveur de la LC) et différence significative entre MC et VLC (-0,19mmol/L en faveur de VLC)</p>	<p>CT : ↑ Pas de différence significative entre les 3;</p> <p>LDL : ↑ Différence significative entre VLC et MC (+0,10mmol/l) pour VLC</p> <p>HDL : ↑ pas de différence significative entre les 3 groupes</p>	<p>NS sur la glycémie ou les niveaux d'insuline</p>
---------------	---	--	--	---	--	---

Haldberg, 2018	<p>Essai clinique contrôlé N= 349</p> <p>Durée :&gt;1 an</p> <p>Âge moyen : 52 – 54 ans</p> <p>Sexe : H &amp; F</p> <p>Niveau initial moyen des TG : 2,23 – 3,2 mmol/L</p> <p>Caractéristiques : DT2, surpoids/obèse</p>	<p>Diète cétogène ( G :30g/j)</p>	<p>↓ 13,8 Kg</p>	<p>↓ de 24%</p>	<p>LDL : ↑ de 10%</p> <p>HDL : ↑ de 15%</p>	<p>HbA1c : ↓ de 7,6mmol/mol</p>
<b>Diète faible en glucides &amp; diète faible en lipides</b>						

<p>Bueno, 2013</p>	<p>Méta-analyse RCT= 13  N= + de 1200  Durée : &gt;12mois Âge : &gt;18ans  Sexe : H&amp;F  Niveau initial des TG : NA  Caractéristiques :  IMC &gt;27,5 kg/m<sup>2</sup></p>	<p>VLCKD  (G=50g) vs LF  (L&lt;30%)</p>	<p>↓ Plus prononcée avec VLC (WMD :  -0,91kg )</p>	<p>↓ Plus prononcée avec VLC (WMD :  -0,18mmol/L)</p>	<p>LDL : ↑ Plus prononcée avec VLC  (WDM :0,12mmol/l)  HDL : ↑ Plus prononcée avec VLC  (WDM :  0,09mmol/L)</p>	<p>Hb1Ac : NS</p>
<p>Johnston, 2014</p>	<p>Méta-analyse  RCT :48  N= 7286  Durée : 6 à</p>	<p>LC (G&lt;40%) vs LF (%L non renseigné)</p>	<p>↓ mais pas de différence  significative entre  les deux diètes</p>	<p>/</p>	<p>/</p>	<p>/</p>

	<p>12mois</p> <p>Âge : &gt;18ans</p> <p>Sexe : Homme &amp;Femme</p> <p>Niveau initial des TG : NA</p> <p>Caractéristiques : Obèse/surpoids</p>					
--	--	--	--	--	--	--

Nordman, 2006	<p>Méta-analyse</p> <p>RCT : 5</p> <p>N=447</p> <p>Durée : &gt;6mois</p>	<p>VLC (G : 60g) vs LF (L&lt;30%)</p>	<p>↓ Plus prononcée pour la VLC (WMD :-3,3kg) à 6 mois, mais pas de</p>	<p>↓ Plus prononcée pour VLC (WMD : - 0,25mmol/L)</p>	<p>LDL : ↑ Plus prononcée dans VLC (WDM :0,14mmol/L)</p>	/
---------------	--	---	---	---	--	---

	<p>Âge moyen : 42 – 49 ans</p> <p>Sexe : H&amp; F</p> <p>Niveau initial moyen des TG : 1,4 – 2,2 mmol/L</p> <p>Caractéristiques : IMC&gt;25kg/m2</p>		différence à 12 mois		<p>HDL : ↑ Plus prononcée avec VLC</p> <p>(WDM :0,12mmol/L)</p>	
Gardner, 2018	<p>Essai clinique contrôlé N=609</p> <p>Durée : 12mois</p> <p>Âge moyen : 39-40ans</p> <p>Sexe : H &amp; F</p>	<p>LF (L :29%) vs LC (G :30%)</p>	↓ pas de différence entre les deux diètes	↓ Plus prononcée de 15% pour LC	<p>LDL : ↓ Plus prononcée (5%) avec LF</p> <p>HDL : ↑ Plus prononcée de 5% avec LC</p>	NS

	<p>Niveau initial moyen des TG : 1,45mmol/L</p> <p>Caractéristiques : IMC = 33 kg/m2</p>					
<p>Schwingshackl, 2013</p>	<p>Méta-analyse RCT :32 N= 8810 Durée :&gt;12mois Âge moyen: 27,5 et 62,3ans Sexe : H &amp; F Niveau initial des TG : NA</p>	<p>LF (L &lt;30%) vs HF (L&gt;30%)</p>	/	<p>↓ Plus prononcée avec HF (WMD : -0,095mmol/L)</p>	<p>CT : ↓ dans la LF (WMD : -0,12mmol/L)</p> <p>LDL : ↓ dans la LF (WMD : -0,08mmol/L)</p> <p>HDL : ↑ dans la HF (WMD :0,06mmol/L)</p>	/

	Caractéristiques :					
	IMC >25 kg/m <sup>2</sup>					

Chawla, 2020	<p>Méta-analyse</p> <p>N=6495</p> <p>Durée : 6 à 12mois</p> <p>Âge moyen: 33 à 58ans</p> <p>Sexe : H &amp; F</p>	<p>LF (L :&lt;30%) vs LC (G&lt;40%)</p>	<p>↓ Plus prononcée avec LC (WDM : - 1,3kg)</p>	<p>↓ Plus prononcée pour LC (WDM : - 0,10mmol/l)</p>	<p>LDL : ↓ avec LF (WDM :- 0,07mmol/L)</p> <p>HDL : ↑ avec LC</p>	/
-----------------	--	---	---	--	---	---

	<p>Niveau initial des TG : NA</p> <p>Caractéristiques :</p> <p>22&lt;IMC&lt; 43,6 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Population générale</p>				(WDM :0,05mmol/L)	
Jacob, 2004	<p>Chassé-croisé</p> <p>N=17</p> <p>Durée :</p> <p>3sem/diète</p> <p>Âge moyen : 43,3</p> <p>Sexe : Homme</p> <p>Niveau initial moyen des TG : 7,37 mmol/L</p> <p>Caractéristiques :</p>	<p>LF (L&lt;30%) vs LC (G : 42%)</p>	NS	<p>↓ Pas de différence entre les deux diètes</p> <p>sauf si le groupe séparé en fonction des TG.</p>	NS	Pas de différence

	IMC<30kg/m2 Patients atteints d'HTG (TG>2,3mmol/L)					
Mansoor, 2015	Méta-analyse N=1369 Durée : >6 mois Âge moyen: 40-52 ans Sexe : H & F Niveau initial moyen des TG : 1,23 à 2,15mmol/L Caractéristiques : 30<IMC<35kg/m2	LC (G :<20%) vs LF (L<30%)	↓ Plus prononcée pour LC (WMD : - 2,17kg)	↓ Plus prononcée pour LC (WMD : - 0,26mmol/L)	LDL : ↑ Pour LC (WMD : 0,14mmol/L) HDL : ↑ Pour LC (WMD : 0,16mmol/L)	/

Bazzano, 2014	<p>Essai clinique</p> <p>N=148</p> <p>Durée :12mois</p> <p>Âge : 22 – 75 ans</p> <p>Sexe : H &amp; F</p> <p>Niveau initial moyen des TG : 1,3 à 1,4mmol/L</p> <p>Caractéristiques : 30&lt;IMC&lt;45kg/m2</p> <p>S/diab ou MCV ou maladie rénale</p>	<p>LC (G&lt;40g/j) vs LF  (L&lt;30%)</p>	<p>↓ Plus prononcée avec LC (WMD :- 3,5kg)</p>	<p>↓ Plus prononcée avec LC  (WMD :0,16mmol/L)</p>	<p>LDL : NS HDL : ↑ avec LC (WMD : 0,18mmol/L)</p>	NS
Tay, 2015	<p>RCT</p> <p>N=115</p> <p>Durée : 52sem</p> <p>Âge moyen : 58 ans</p>	<p>LC (G&lt;14%) vs LF  (L&lt;30%)</p>	<p>↓ pas de différence entre les deux diètes</p>	<p>↓ Plus prononcée avec LC ( -0,4 vs -0,01mmol/L)</p>	<p>LDL :NS  HDL : ↑ avec LC</p>	NS sur HbA1c ou glycémie, mais ↓ de la

	<p>Sexe : H &amp; F</p> <p>Niveau initial moyen des TG : 1,4 à 1,6 mmol/L</p> <p>Caractéristiques :</p> <p>Obèse (IMC moyen de 34 à 35,1 kg/m<sup>2</sup>)/DT2</p>				(0,1 vs 0,06mmol/L)	médication avec LC
--	--	--	--	--	---------------------	--------------------

↑ : Augmentation; ↓ : Diminution; DT2 : Diabète de type II; G : Glucides; HbA1c : hémoglobine glyquée; HDL : Lipoprotéines de haute densité; HF : riche en lipides; L : Lipides; LC : Faible en glucides; LDL : Lipoprotéines de basse densité; LF : Diète faible en lipides; MC : Diète modérée en glucides; NS : Non significatif; RCT : essai clinique randomisé contrôlé; TG : triglycérides; VLC : Diète très faible en glucides; VLCK : Diète très faible en glucides/cétogène; WMD : Différence moyenne pondérée.

## Objectifs et hypothèses

### Rationnel :

Le syndrome de chylomicronémie multifactorielle est une maladie complexe mettant en relation une prédisposition génétique et la présence de divers facteurs secondaires environnementaux affectant le mécanisme métabolique de la sécrétion des TRL. Contrairement au FCS, les patients atteints de MCS vont avoir un taux de chylomicrons et de VLDL augmenté. De plus, l'activité de la LPL est encore présente chez ces patients, bien qu'elle puisse être réduite. Les recommandations nutritionnelles pour les patients atteints de FCS ont déjà été établies par un consensus d'experts. Étant donné que l'activité de la LPL est inexistante pour ces patients, l'apport en lipides doit être très faible par le fait qu'ils ne sont pas capables de les métaboliser. L'atteinte physiologique de cette pathologie ne permet pas d'avoir une autre approche nutritionnelle possible contrairement aux patients atteints de MCS. L'hétérogénéité des patients atteints de MCS soulève aussi la question si la réponse à une diète pouvait être identique d'un patient à un autre. Au meilleur de nos connaissances, aucune étude interventionnelle n'a encore été réalisée auprès de cette population en fonction des différents profils, notamment du profil génétique de ces patients. L'importance du rôle des facteurs secondaires environnementaux tels que l'alimentation en tant que déclencheur de la pathologie nous permet de penser que l'approche nutritionnelle auprès de ces patients peut jouer un rôle déterminant autant dans la prise en charge de la pathologie que dans sa prévention. Comme la prévalence du MCS risque d'augmenter fortement dans les prochaines années, en raison d'une hausse importante des facteurs secondaires tels que le diabète et l'obésité, il est primordial d'approfondir nos connaissances dans ce domaine qui reste encore trop peu étudié. Cette pathologie est une condition médicale sérieuse qui augmente considérablement le risque de pancréatite (Kiss et al. 2018; Nawaz et al. 2015) et de maladies cardiovasculaires (Tremblay et al. 2011). Malgré la présence de lignes directrices pour l'hypertriglycéridémie sévère, aucun essai clinique n'a été effectué auprès de patients atteints du syndrome de chylomicronémie multifactorielle. L'efficacité des interventions nutritionnelles n'est pas connue dans cette population. Le phénotype du syndrome de chylomicronémie multifactorielle étant très hétérogène, l'efficacité des interventions

nutritionnelles pourrait être variable selon le sous-groupe de patients. Cette étude est une des premières études exploratoires visant à étudier les effets de deux diètes distinctes, une diète faible en glucides et une diète faible en lipides, chez des patients atteints de MCS avec un profil génétique spécifique.

Hypothèse :

L'hypothèse principale de ce projet était que la diète faible en lipides diminue davantage les TG plasmatiques que la diète faible en glucides chez les sujets atteints de MCS et porteurs d'un variant rare de la *LPL* à l'état hétérozygote. Notre seconde hypothèse, concernant les sujets non porteurs d'un variant rare de la *LPL*, était que la diète faible en glucides diminue davantage les niveaux de TG que la diète faible en lipides.

Objectif :

L'objectif principal de cette étude était de comparer les effets d'une diète faible en glucides par rapport à une diète faible en lipides sur les concentrations de TG à jeun et après un repas test chez des patients atteints de MCS.

L'objectif secondaire était de comparer l'effet respectif de ces 2 diètes en fonction de l'existence ou non d'un variant rare de la *LPL* à l'état hétérozygote.

## Essai clinique

Le MCS se manifeste à l'âge adulte et atteint une prévalence d'environ 1 adulte sur 600. En raison de l'effet fondateur présent chez les Canadiens français, la prédisposition génétique à développer la MCM est plus élevée au Québec (**Gagne et al. 1989**). Pour développer cette pathologie, deux conditions doivent être réunies : une composante génétique ainsi que la présence de facteurs de risque reliés au style de vie (une alimentation riche en gras et en sucres raffinés, une consommation excessive d'alcool, un diabète non contrôlé ou l'obésité) (**Brahm and Hegele 2015**). Le MCS est une condition de santé grave, puisqu'elle augmente considérablement le risque de pancréatites aiguës et peut doubler le risque de maladies cardiovasculaires. Actuellement, il n'y a pas d'étude d'intervention nutritionnelle, réalisée dans cette population, qui permet de connaître l'approche nutritionnelle la plus bénéfique.

**L'hypothèse** générale de ce présent projet est que la diète faible en lipides diminue davantage les triglycérides plasmatiques que la diète faible en glucides chez les sujets disposants d'une mutation hétérozygote de la *LPL*.

**Objectif de recherche:** Afin de répondre à cette problématique, l'objectif primaire est de comparer les effets d'une diète faible en glucides par rapport à une diète faible en lipides sur les concentrations de TG à jeun et après un repas test chez des patients atteints de MCS. L'objectif secondaire est de comparer l'effet respectif de ces 2 diètes (1) en fonction de l'existence ou non d'une mutation hétérozygote de la lipoprotéine lipase (*LPL*).

**Méthode:** Cette étude croisée randomisée a inclus au total 12 patients atteints de MCM recrutés à la clinique des lipides de l'IRCM. Chaque sujet a suivi 2 diètes isocaloriques, une faible en glucides (G: 35%, L: 45%) et une faible en lipides (L: 20%, G: 60%), dans un ordre aléatoire, pour une durée de trois semaines chacune. Chacune des diètes était séparée d'une période de repos de 2 semaines.

**Résultats :** Les résultats (n=12) montrent une diminution des TG de  $65\% \pm 17\%$  pour la diète faible en lipides contre une diminution de  $46\% \pm 31\%$  avec la diète faible en glucides ( $p > 0,05$ ) chez les patients porteurs d'une mutation hétérozygote de la *LPL* (n=7). De plus, seule

la diète faible en lipides chez les patients porteurs d'une mutation hétérozygote a permis une diminution des TG sous le seuil pour la présence des chylomicrons ( $<5,6\text{mmol/L}$ ) qui est la cible de traitement de ces patients et une normalisation des TG ( $<2\text{mmol/L}$ ) auprès de 28% des participants avec mutation hétérozygote.

**Impact potentiel :** Cette étude permettra de mieux établir les conseils nutritionnels efficaces pour les patients atteints de MCS et de les personnaliser en fonction de l'existence d'autres facteurs comme une mutation hétérozygote de la *LPL*.

Effect of Low-Fat Compared to Low-Carbohydrate Diet on triglycerides levels in

Subjects with multifactorial chylomicronemia syndrome:

A Randomized Crossover Study

Soumis (Février 2021)

Manon Fantino, Martine Paquette, Chantal Blais, Dany Gauthier, Nathalie Saint-Pierre,

Lucienne Bourque, Alexis Baass, Sophie Bernard.

Cette section correspond au manuscrit qui a été soumis à la revue scientifique *Obesity*

*Research & Clinical Practice.*

## 1 Abstract :

**Background:** Multifactorial chylomicronemia syndrome (MCS) is characterized by severe hypertriglyceridemia (Triglycerides (TG) levels  $\geq 10$  mmol / L) and abnormal presence of chylomicrons. This pathology implies a genetic component and the presence of lifestyle-related risk factors.

The objective was to compare the effect of a low-carbohydrate (C) compared to a low-fat (F) diet on TG and other lipid parameters in subjects with MCS according to the presence or absence of a rare variant in the lipoprotein lipase (*LPL*) gene.

**Methods:** This randomized crossover dietary intervention included 12 adult subjects with MCS. Each subject followed 2 isocaloric diets, low-C (C: 35%, F: 45%) and low-F (F: 20%, C: 60%), in a random order, for a duration of three weeks each. Each diet was separated by a 2-week washout period and intervention ended with a 6-hour test meal.

**Results:** We observed a more pronounced decrease in TG levels ( $65\% \pm 17\%$ ) with the low-F diet compared to the low-C diet ( $46\% \pm 31\%$ ) ( $p=0.06$ ) in subjects carrying a rare variant in the *LPL* gene. The area under the curve (AUC) of serum TG was significantly lower following low-F compared to the low-C test meal in the positive-MCS group ( $p=0.02$ ).

**Conclusions:** This is the first nutritional intervention study conducted in subjects with MCS. We showed that subjects carrying a rare variant in the *LPL* gene have a greater TG decrease with a low-F diet than with a low-C diet. Further studies are required to confirm the present findings with a larger number of subjects.

**KEYWORDS:** multifactorial chylomicronemia syndrome; triglycerides; hypertriglyceridemia; LPL; diets. low-fat, low-carb diet

## 2 Introduction

Hypertriglyceridemia (HTG) is defined as an abnormal increase in triglycerides (TG) levels and can be separated into two categories: severe (TG concentration  $>10$  mmol/L), and mild-to-moderate (TG concentration 2–10 mmol/L) (Hegele et al. 2014; Brahm and Hegele 2015). HTG can be caused by chylomicronemia syndrome (CS) in which there is a significant increase in chylomicrons. CS can be of two forms: the monogenic form, and the multifactorial form which is the most common and includes the polygenic and oligogenic form. The monogenic form, namely the familial chylomicronemia syndrome (FCS or type I hyperlipoproteinemia), is a rare disorder related to homozygous or compound heterozygous rare variants in one or two of the five canonical TG metabolism genes (Dron and Hegele 2020). These five canonical TG metabolism genes known to be involved in LPL function are *LPL*, *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5*, and *LMF1* genes (Surendran et al. 2012).

The multifactorial chylomicronemia syndrome (MCS), also known as type V hyperlipoproteinemia, is a polygenic or oligogenic disorder typically occurring in adulthood. The subject's fasting plasma is lipemic due to abnormal presence of chylomicrons and elevated very low-density lipoproteins (VLDL) that contain TG. In this disease, TG values fluctuate but generally remain very high ( $\geq 10$  mmol/l ( $\geq 880$  mg/dL)). By contrast with the FCS, to develop the MCS, two conditions must be present: a genetic component as well as the presence of lifestyle-related risk factors. Secondary non-genetic factors most often reported are a diet rich in dietary fats and simple sugars, overweight and obesity, alcohol intake and uncontrolled diabetes (Hegele et al. 2014; Dron et al. 2019). The genetic components of MCS include heterozygous rare variants in one of the five canonical TG genes considered as oligogenic form, or the accumulation of several common small-effect SNPs the polygenic form (Hegele and Dron 2020; Dron et al. 2019). It has been estimated that MCS can be found in 1:600 adults (Brahm and Hegele 2015; Chait and Eckel 2019) and the estimated prevalence of this disease is much higher in the French Canadian population (Gagne et al. 1989). It is likely that the prevalence of MCS may increase in the future due to the increasing prevalence of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. The most

important clinical manifestation of CS is acute pancreatitis which can be recurrent and potentially fatal (Baass et al. 2020). The risk of acute pancreatitis is 10-20% higher for TG levels > 22.6 mmol/L (>2000 mg/dL) (Scherer et al. 2014). In FCS patients, the prevalence of pancreatitis is 60-80% while in MCS patients the prevalence is only 10-20%. However, the majority of cases of HTG-induced pancreatitis are from MCS patients due to MCS being much more prevalent than FCS (Dron and Hegele 2020). Since MCS subjects have other lipid disturbances such as increased remnant lipoproteins, a high prevalence of metabolic syndrome or obesity and uncontrolled diabetes, these subjects are at increased risk of cardiovascular disease (CVD) as well as non-alcoholic steatohepatitis (Tremblay et al. 2011; Nordestgaard and Varbo 2014; Goldberg and Chait 2020; Rodríguez-Mortera et al. 2020). It has been shown in the literature that MCS subjects present a 2-fold higher risk of CVD than normolipemic individuals (Tremblay et al. 2011).

The approach to TG lowering differs depending on the type of HTG (Chait and Eckel 2019). In order to reduce and manage TG levels in the general population, the American Heart Association guidelines recommend weight loss, reduction of simple carbohydrates (especially fructose intake), consumption of marine-derived omega-3 fatty acids and limited alcohol intake (Miller et al. 2011). A reduction of sugar consumption associated with an increase of unsaturated fat intake may reduce TG levels by 10% to 20% (Miller et al. 2011). In addition, the Endocrine Society recommends adjustment of therapy according to the level of TGs. For severe and very severe HTG, a reduction of dietary fat and simple carbohydrate intake combined with drug treatment such as fibrates are recommended to reduce the risk of pancreatitis (Berglund et al. 2012).

On the other hand, the nutritional intervention strategy for familial chylomicronemia syndrome (FCS) subjects is focused on restriction of dietary fat. Because FCS is a disease that leads to a drastic reduction of chylomicrons clearance, a very strict lipid-controlled diet low in long-chain fatty acid (10-30g/day or 10%-15% of total energy intake) is required in order to reduced chylomicron formation (Brahm and Hegele 2015).

To the best of our knowledge, there are no nutritional intervention studies conducted in participants with MCS allowing the establishment of a specific clinical guidelines for the treatment of HTG in subjects with MCS. Furthermore, there is no data available on the response to diet according to the genetic background of MCS subjects. Therefore, the best dietary approach for these participants remains to be clarified.

The primary objective of the exploratory study was to investigate the effects of a low carbohydrate (C) diet compared to a low-fat (F) diet on the fasting and postprandial TG concentrations in subjects with MCS. The secondary objectives were twofold: (1) to compare the effect of each diet on other lipid parameters and (2) to compare the effect of each diet on lipid parameters according to the presence or absence of a rare variant in the lipoprotein lipase (*LPL*) gene.

### 3 Materials and Methods

#### 3.1 Subjects

Subjects 18 years of age or older were eligible if they had fasting TG values  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 880$  mg/dL) at least once, with or without medication, fasting TG values  $\geq 6$  mmol/L at week 0 (screening), and a prior diagnosis of MCS or the presence of both a white collar and a lactescent infranatant in the reference tube. Key exclusion criteria were the diagnosis of familial chylomicronemia syndrome, familial hypercholesterolemia or dysbetalipoproteinemia, an episode of acute pancreatitis in the 6 months prior to screening, changes in medication or supplements known to affect glucose metabolism such as steroid or oral contraceptive therapy in the last 3 months, changes in lipid-lowering medication such as fibrates and statins in the last 4 weeks, any condition known to affect lipid or glucose metabolism such as uncontrolled hypothyroidism or Crushing's syndrome, inability to reduce alcohol use and the consumption of dietary supplements such as omega-3, psyllium or phytosterols, needing to follow a specific diet, major surgery in the 3 months preceding the study, significant weight change ( $>10\%$ ) within 3 months prior to beginning the study, a body mass index (BMI)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, and breastfeeding, pregnancy or the wish to become

pregnant. Study participants for this trial were recruited at the lipid clinic of the Montreal Clinical Research Institute (IRCM). The recruitment was conducted from March 2019 to March 2020.

Approval of study was obtained from the IRCM ethics committee and the trial was registered at ClinicalTrial.gov (NCT03898609). All the participants provided written informed consent after reading a consent form before enrollment and the study was conducted according to the Declaration of Helsinki.

### 3.2 Trial design

**Figure 1** illustrates the study process followed by all subjects. Each subject followed 2 isocaloric diets, low-C diet (45% fat, 20% protein, 35% carbohydrate) and low-F diet (20% fat, 20% protein, 60% carbohydrate), in a random order, for a duration of three weeks each. After the first experimental period and a 2-week washout, all subjects switched diets and received new oral and written individual nutritional advices. In order to increase subjects' adhesion, written information with personalized menu and food recipes were given to participants for each diet. The order of the experimental periods was randomized by opening opaque and sealed envelopes containing a note of the first diet with equal distribution for both diets. This randomization was performed by an independent employee that was not involved in this study.

### 3.3 Dietary intervention and test meal

At the beginning of the study, the subjects' usual diet was evaluated by a validated food frequency questionnaire (FFQ) (Labonté et al. 2012). During the study, the compliance to the experimental diets was documented each week by a 24-hour dietary recall. The menu was adjusted for each participant according to their energy requirement and their food allergies and aversions. Both diets were isocaloric in order to maintain a stable body weight. If a variation of more than 5% of the initial weight occurred during the experimental periods, a

readjustment of the energy requirements was carried out. The energy requirement of the study participants was estimated by Harris-Benedict's formula (Movahedi 1999).

For each diet, the nutritional information was showed in the **Table 1**. A 6-hour test meal, matching with each experimental diet composition, was performed after a 12-hour overnight fast at the end of each experimental period (visits 2 and 4). The test meal contained 20% of daily energy intake. After obtaining fasting blood samples and measurements of blood pressure, weight and waist circumference, the participants were advised to consume the meal within 15 minutes. Blood samples were then withdrawn at a time 1, 2, 4 and 6 hours post meal.

### 3.4 Biochemical analyses and clinical investigation

Fasting blood samples, as well as measurements of blood pressure, weight and waist circumference were taken at each visit by the same trained staff. Blood samples were taken for the evaluation of the following: lipids (total cholesterol, TG, HDL-C, measured LDL-C, and total apolipoprotein B, apolipoprotein C3 (apoC3)), and plasma glucose. Fasting blood lipid and apoB values were measured at the IRCM by an automated analyzer (COBAS INTEGRA 400, Roche Diagnostic). Measured LDL-C was quantified at the Montreal Heart Institute (MHI) via standardized methods from core laboratories of the public health systems of Quebec.

### 3.5 Genetic analyses

Genotyping was performed by the laboratory of the public health system at Centre Hospitalier Sainte-Justine (HSJ), for variants typically found in the French-Canadian population in the *LPL* gene (p.Gly215Glu and p.Pro234Leu). At the MHI, genomic DNA underwent next-generation sequencing on a familial hyperchylomicronemia panel comprising five genes (*LPL*, *APOA5*, *APOC2*, *GPHIBP1* and *LMFI*), followed by Sanger sequencing of low coverage regions (<20X). The presence of pathogenic variants, likely pathogenic variants and variants of uncertain significance was determined and confirmed

according to Sanger Sequencing. The method used for variant classification was based on the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Association of Molecular Pathology (AMP) guidelines (Richards et al. 2015). All gene sequencing and genotyping respected clinical indications at the molecular diagnostic laboratory of the MHI and HSJ.

### 3.6 Statistical Analyses

A 2-sided  $P$  value of  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the SPSS statistical software version 26 (IBM Corp, Armonk, NY). Continuous variables are presented as median (Q1-Q3) and categorical variables are presented as n (%). The comparison of baseline characteristics between positive-MCS group and negative-MCS group was made using the non-parametric Mann-Whitney U test for continuous variables and the Fisher's exact test for categorical variables.

TG response to test meal over 6 hours were determined by Linear Trapezoidal Method with total areas under each curve (AUC). The non-parametric Wilcoxon test for paired samples was used to compare AUC and TG values between diets.

## 4 Results

### 4.1 Description of the study cohort

A total of 226 subjects with TG levels  $\geq 6$  mmol/l were screened through the medical files of patients followed at the IRCM lipid clinic from March 2019 to March 2020. Of those patients, 24 were enrolled in the study, and 10 subjects dropped out mainly due to inability to follow the protocol and also to the COVID-19 pandemic situation. **Figure 2** illustrates the flow chart of participants from recruitment to inclusion in final analysis and the reasons for exclusion from the study. A total of 12 participants completed the study, including 7 subjects with a rare variant in the *LPL* gene (positive-MCS group) and 5 subjects without a rare variant in the *LPL* gene (negative-MCS group). The baseline characteristics of the

participants are shown in **Table 2**. The cohort was mainly composed of men (86% in the positive-MCS group and 80% in the negative-MCS group). Median age in the positive MCS group was 42 (39-57) years while in the negative-MCS group the median age was 51 (41-61) years. This difference for age was not significant between the positive-MCS and negative-MCS groups.

History of pancreatitis was only observed in subjects of the positive-MCS group (43% vs 0% in the negative MCS group,  $p=0.20$ ). In the positive-MCS group, anthropometric measurements such as BMI (31 (28-32) vs 34.5 (29.5-37.5)) and waist circumference (102.45cm (98.94-109.14) vs 108.75 cm (103.48-116)) were lower than in the negative MCS group although these differences were not statistically significant. Plasma TG values were similar between groups. ApoB (0.86 (0.68-1.14) vs 1.14 (0.95-1.18)), measured LDLC (0.99 (0.67-2.12) vs 1.60 (1.43-2.05)) and non-HDL-C (5.07 (3.47-6.67) vs 5.81 (4.94-7.73)) were lower in the positive-MCS group than in the negative-MCS group but the difference did not achieve statistical significance ( $p>0.05$ ). No difference was observed between groups for all other studied variables, including history of CVD, diabetes, hypertension and treatment.

All participants maintained a stable activity and stable weight (weight variation < 5% of body weight) throughout the study. For each diet, all subjects had less than 10% difference between the menu to follow and the real intake according to weekly follow-up with participants, and 24-hour dietary recall data (data not shown).

## 4.2 Effect of the diet on fasting serum lipid levels

In the positive-MCS group, after the 3-week low-F diet, fasting TG had decreased by 71% (-11.97 mmol/L) compared to a decrease of 59% (-8.93 mmol/L) with the low-C diet ( $p=0.06$ ). In the negative-MCS group, the fasting serum TG were reduced by 38% (5.93 mmol/L) after the low-F diet compared to 49% (-7.99 mmol/L) with the low-C diet ( $p=0.50$ ) (**Figure 3**). In the positive-MCS group, 5 of 7 subjects (71%) reached a TG level below the threshold of 5.6 mmol/L with the low-F diet compared to 4 of 7 subjects (57%) with the low-C diet. Furthermore, 1 of 7 subjects normalized his fasting TG level (<1.7 mmol/L) with the low-F

diet. In the negative-MCS group, 2 of 5 subjects (40%) reached a TG value below 5.6 mmol/L with low-C diet compared to 1 of 5 participants with the LowF diet (25%). Concentration of total cholesterol, HDL-C, LDL-C, apoB and glucose were unaffected by either the low-C or the low-F diet (data not shown).

### 4.3 Effect of diet on triglycerides level after the low-C and low-F test meals.

The results for postprandial TG levels over the time of the test meals are presented in **Figure 4**. After the low-F test meal in the positive-MCS group, mean TG levels rose to a peak at 4h with a value of 5.75 mmol/L. After the low-C test meal, the maximum TG value was 7.88 mmol/L after 4h. The area under the curve (AUC) of serum TG was significantly lower with low-F test meal compared to low-C test meal in the positive-MCS group ( $p=0.02$ ). In the negative-MCS group, the maximum TG value reached 9.25 mmol/L with the low-C test meal and 10.07 mmol/L with the low-F test meal. The AUCs for the postprandial TG level were not different between the low-F test meal and the low-C test meal ( $p=0.47$ ) in the negative-MCS group. The positive-MCS group had a 45% lower plasma TG concentration on low-F diet ( $p=0.16$ ) and 12% on low-C diet ( $p=0.64$ ) after a test meal compared to the negative-MCS group.

## 5 Discussion

The main objective of this study was to compare the efficacy of two nutritional approaches in the treatment of multifactorial chylomicronemia. This exploratory clinical trial showed that a low-F diet results in a greater decrease in fasting TG compared to a low-C diet in subjects carrying a rare variant in the *LPL* gene. Although there has been more interest in MCS in the past few years, no study has investigated the best dietary approach for these patients. This study is the first one to investigate the effects of two diets on the lipid profile of subjects with MCS.

This randomized crossover study aimed at recruiting 20 subjects with MCS. Unfortunately, the unusual context (COVID-19 pandemic) did not permit us to reach this number of

participants. However, despite this small sample size (n=12), we observed a clinically important decrease in TG level (decrease of 11.97 mmol/L) with the low-F diet in subjects carrying a rare variant in the *LPL* gene. In addition, in positive-MCS group, we observed a significantly lower TG level during the 6 hours after a test meal with the low-F diet compared to low-C diet. Several studies have shown that for an increase of 1 mmol/L of

TG, the relative risk of CVD was increased by 32% in men and by 76% in women (Hokanson and Austin 1996) and for pancreatitis the risk was increased by 21% in individuals with TG levels >1.7 mmol/L (Lindkvist et al. 2012). In order to prevent HTG-related complications, especially occurrence of pancreatitis, the treatment target is to lower the TG value under 5.6 mmol/L (Christian et al. 2011). The results of the present study show that 71% of subjects reached this target after 3 weeks of low-F diet in positive-MCS group compared to 25% in negative-MCS group. Moreover, only the low-F diet in the positive-MCS group kept the TG level below the threshold of 5.6 mmol/L for 6 hours after the test meal. Focusing on reduction of TG concentrations to reduce pancreatitis risk in the MCS subjects, the current findings may have implications for the development of future dietary recommendations.

The effects of low-F and low-C diets on blood lipid levels in international literature can be different according to the population studied (Pieke et al. 2000; Chait and Eckel 2019; Miller et al. 2011; Berglund et al. 2012). Indeed, in FCS patients, the only treatment to decrease and manage the TG levels, by reducing chylomicron production, is a very low-F diet (Hegele et al. 2020), while in the general population, low-F diets have been consistently associated with higher TG levels (Tremblay et al. 2013; Brinkworth et al. 2009). This is explained by the increased carbohydrate consumption associated with low-F diets which increases VLDL production and in accordance with other studies showing that an increase in TG values were associated with higher carbohydrates intakes (Parks 2001).

Interestingly, a study conducted in 17 nonobese men with fasting serum TG concentrations > 2.3 mmol/L (>177 mg/dL) tested the effect of a low-F vs high-F diet according to a randomized crossover design. The authors observed that the high-F diet lowered TG concentrations more effectively in all subjects with a baseline TG concentration < 4.5

mmol/L (< 354 mg/dL), whereas the low-F diet lowered TG levels more effectively in the majority of subjects with a baseline value > 4.5 mmol/L (> 354 mg/dL) (Jacobs et al. 2004).

This study suggested that some patients with HTG are not treated efficiently with general advice for mild HTG. Hence, these results emphasize the importance of personalized dietary recommendations for each patient.

In the present study, all the subjects had baseline TG values above 4.5 mmol/l. However only the positive-MCS group showed a greater decrease in TG on low-F diet compared to low-C diet. This study adds significant value for clinical management because it is the first one to suggest that a low-F diet may be more appropriate than low-C diet to treat HTG in MCS subjects carrying a rare variant in the *LPL* gene. These results therefore suggest that genetic determinants are an essential element to take into account when making nutritional recommendations for the subjects with MCS.

In addition, due to the founder effect present among the French Canadians, the frequency of subjects carrying a rare variant in the *LPL* gene is increased in Quebec (Gagne et al. 1989). Therefore, a better understanding of the effects of various diets, such as low-F and low-C, on TG levels is necessary to adequately treat these subjects.

Although, we did not observe a significant difference in previous history of pancreatitis between the two groups, the prevalence was higher in the positive-MCS group than in the negative-MCS group. This observation is consistent with the results of a previous study showing that the prevalence of pancreatitis was higher in oligogenic MCS than in polygenic MCS (Jin et al. 2018).

One of the strength of the present study is the cross-over design which decreases the bias of individual variability. In order to avoid confounding factors, the diets were isocaloric and the quantity of fiber was identical in the both diets. Each diet was personalized according to the preferences of the subjects allowing a better compliance with the recommendations.

Some limitations of the present study should be kept in mind. Firstly, small sample size and a short intervention duration are the main limitations of this study. Like most of the nutritional interventions, the long-term maintenance of recommendations could not be assessed and remains uncertain. Secondly, a limitation of this study is the lack of tight control on food consumption and that adherence to the instructions were self-reported by the participants. Finally, the fact that these associations were observed in a population that is mainly of Caucasian origin and carrying a rare variant in the *LPL* gene only limits the generalizability to other ethnic groups and variant. Therefore, these results are hypothesis generating and should be confirmed in other populations and tested in subjects with other rare variant such as *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5*, and *LMF1* genes.

## 6 Conclusion

In conclusion, our findings support the need to better assess the nutritional intervention strategy in MCS subjects. We showed that subjects carrying a rare variant in the *LPL* gene have a greater TG decrease with a low-F diet than with a low-C diet. In the area of personalized nutrition, these results highlight the importance of a better characterization of the phenotype of subjects with MCS by performing genetic testing to improve the nutritional recommendations..

## 7 Acknowledgements

The authors want to thank the Montreal Clinical Research Institute (IRCM) research team and the nursing staff for their everyday help, support and implication. A special thanks to Sylvain L'Abbé for biochemical analyses.

## 8 Funding sources

This project was supported by Yvan Morin Foundation. The study funders had no role in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report, and in the decision to submit the article for publication.

## 9 Disclosures

**A.B.** received research grants from Akcea, Amgen, Astra Zeneca, the Fondation Leducq, Merck Frosst and Sanofi. He has participated in clinical research protocols from Acasti Pharma Inc., Akcea, Amgen, Astra Zeneca, Ionis Pharmaceuticals, Inc., The Medicines Company, Merck Frosst, Novartis, Pfizer, Regeneron Pharmaceuticals Inc. and Sanofi. He has served on advisory boards and received honoraria for symposia from Akcea, Amgen and Sanofi.

**S.B.** has participated in clinical research protocols from Akcea, Amgen, The Medicines Company and Sanofi. She has served on advisory boards for Akcea, Amgen, Eli Lilly, Merck Frosst, Novo Nordisk, Sanofi and Valeant Pharmaceuticals, and received honoraria for symposia from Akcea, Amgen, Boehringer Ingelheim, Merck Frosst, Novo Nordisk and Sanofi-Aventis.

**N.SP.** has participated on advisory boards for Akcea in 2018 and received honoraria.

M.F., M.P., C.B., D.G., and L.B. have nothing to declare.

## 10 Author contributions

The authors' contributions were as follows: All authors contributed to the discussion, analysis and interpretation of data and have reviewed the article for the intellectual content. M.F. performed statistical analysis and have drafted the manuscript. All authors have approved the final article. S.B. had primary responsibility for final content.

## 11 References

- Baass, Alexis, Martine Paquette, Sophie Bernard, and Robert A Hegele. 2020. 'Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia', *Journal of internal medicine*, 287: 340-48.
- Berglund, Lars, John D Brunzell, Anne C Goldberg, Ira J Goldberg, Frank Sacks, Mohammad Hassan Murad, and Anton FH Stalenhoef. 2012. 'Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97: 2969-89.
- Brahm, Amanda J, and Robert A Hegele. 2015. 'Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies', *Nature Reviews Endocrinology*, 11: 352.
- Brinkworth, Grant D, Manny Noakes, Jonathan D Buckley, Jennifer B Keogh, and Peter M Clifton. 2009. 'Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo', *The American journal of clinical nutrition*, 90: 23-32.
- Chait, Alan, and Robert H Eckel. 2019. 'The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment', *Annals of internal medicine*, 170: 626-34.
- Christian, Jennifer B, Nancy Bourgeois, Rose Snipes, and Kimberly A Lowe. 2011. 'Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults', *The American journal of cardiology*, 107: 891-97.
- Dron, Jacqueline S, and Robert A Hegele. 2020. 'Genetics of hypertriglyceridemia', *Frontiers in Endocrinology*, 11.
- Dron, Jacqueline S, Jian Wang, Henian Cao, Adam D McIntyre, Michael A Iacocca, Jyler R Menard, Irina Movsesyan, Mary J Malloy, Clive R Pullinger, and John P Kane. 2019. 'Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic', *Journal of clinical lipidology*, 13: 80-88.

Gagne, C, LD Brun, P Julien, S Moorjani, and PJ Lupien. 1989. 'Primary lipoproteinlipase-activity deficiency: clinical investigation of a French Canadian population', *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 140: 405.

Goldberg, Ronald B, and Alan Chait. 2020. 'A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome', *Frontiers in Endocrinology*, 11: 830.

Hegele, Robert A, Jan Borén, Henry N Ginsberg, Marcello Arca, Maurizio Averna, Christoph J Binder, Laura Calabresi, M John Chapman, Marina Cuchel, and Arnold von Eckardstein. 2020. 'Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement', *The lancet Diabetes & endocrinology*, 8: 50-67.

Hegele, Robert A, and Jacqueline S Dron. 2020. '2019 George Lyman Duff Memorial Lecture: Three Decades of Examining DNA in Patients With Dyslipidemia', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 40: 1970-81.

Hegele, Robert A, Henry N Ginsberg, M John Chapman, Børge G Nordestgaard, Jan Albert Kuivenhoven, Maurizio Averna, Jan Borén, Eric Bruckert, Alberico L Catapano, and Olivier S Descamps. 2014. 'The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management', *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2: 655-66.

Hokanson, John E, and Melissa A Austin. 1996. 'Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies', *Journal of cardiovascular risk*, 3: 213-19.

Jacobs, Birgitta, Gabriela De Angelis-Schierbaum, Sarah Egert, Gerd Assmann, and Mario Kratz. 2004. 'Individual serum triglyceride responses to high-fat and low-fat diets differ in men with modest and severe hypertriglyceridemia', *The Journal of nutrition*, 134: 1400-05.

Jin, Jing-Lu, Di Sun, Ye-Xuan Cao, Hui-Wen Zhang, Yuan-Lin Guo, Na-Qiong Wu, Cheng-Gang Zhu, Ying Gao, Qiu-Ting Dong, and Geng Liu. 2018. 'Intensive genetic analysis for Chinese patients with very high triglyceride levels: relations of mutations to triglyceride levels and acute pancreatitis', *EBioMedicine*, 38: 171-77.

Labonté, M-È, A Cyr, L Baril-Gravel, MM Royer, and B Lamarche. 2012. 'Validity and reproducibility of a web-based, self-administered food frequency questionnaire', *European journal of clinical nutrition*, 66: 166-73.

Lindkvist, Björn, Stefan Appelros, Sara Regnér, and Jonas Manjer. 2012. 'A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose', *Pancreatology*, 12: 317-24.

Miller, Michael, Neil J Stone, Christie Ballantyne, Vera Bittner, Michael H Criqui, Henry N Ginsberg, Anne Carol Goldberg, William James Howard, Marc S Jacobson, and Penny M Kris-Etherton. 2011. 'Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association', *Circulation*, 123: 2292333.

Movahedi, Ariyo. 1999. 'Simple formula for calculating basal energy expenditure', *Nutrition Research*, 19: 989-95.

Nordestgaard, Børge G, and Anette Varbo. 2014. 'Triglycerides and cardiovascular disease', *The Lancet*, 384: 626-35.

Parks, Elizabeth J. 2001. 'Effect of dietary carbohydrate on triglyceride metabolism in humans', *The Journal of nutrition*, 131: 2772S-74S.

Pieke, B, A Von Eckardstein, E Gülbahçe, A Chirazi, H Schulte, G Assmann, and U Wahrburg. 2000. 'Treatment of hypertriglyceridemia by two diets rich either in unsaturated fatty acids or in carbohydrates: effects on lipoprotein subclasses, lipolytic enzymes, lipid transfer proteins, insulin and leptin', *International journal of obesity*, 24: 1286-96.

Richards, Sue, Nazneen Aziz, Sherri Bale, David Bick, Soma Das, Julie Gastier-Foster, Wayne W Grody, Madhuri Hegde, Elaine Lyon, and Elaine Spector. 2015. 'Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology', *Genetics in medicine*, 17: 405-23.

Rodríguez-Mortera, Reyna, Russell Caccavello, Ma Eugenia Garay-Sevilla, and Alejandro Gugliucci. 2020. 'Higher ANGPTL3, apoC-III, and apoB48 dyslipidemia, and lower lipoprotein lipase concentrations are associated with dysfunctional visceral fat in adolescents with obesity', *Clinica Chimica Acta*.

Scherer, John, Vijay Singh, CS Pitchumoni, and Dhiraj Yadav. 2014. 'Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis-an update', *Journal of clinical gastroenterology*, 48: 195.

Surendran, R Preethi, Maartje E Visser, Steffie Heemelaar, Jian Wang, Jorge Peter, Joep C Defesche, Jan A Kuivenhoven, Maryam Hosseini, Miklós Péterfy, and John JP Kastelein. 2012. 'Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia', *Journal of internal medicine*, 272: 18596.

Tremblay, André J, Benoît Lamarche, Valérie Guay, Amélie Charest, Valéry Lemelin, and Patrick Couture. 2013. 'Short-term, high-fat diet increases the expression of key intestinal genes involved in lipoprotein metabolism in healthy men', *The American journal of clinical nutrition*, 98: 32-41.

Tremblay, Karine, Julie Méthot, Diane Brisson, and Daniel Gaudet. 2011. 'Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia', *Journal of clinical lipidology*, 5: 37-44.

## 12 Tables

**Table 1.** Composition of the experimental diets.

Nutrients	Low-fat diet	Low-carbohydrate diet
Fat (% kcal)*	20	45
Protein (% kcal)	20	20
Carbohydrate (% kcal)**	60	35
SFAs	< 9%	< 9%
Fiber (g)	25-30	25-30
Cholesterol (mg)	≤ 300	≤ 300
Alcohol (drinks of alcohol)****	0-2/week	0-2/week

\* Mostly unsaturated dietary fat from vegetal sources.

\*\* Mostly complex carbohydrates (avoid added simple sugars and fructose-rich food).

\*\*\*\* Alcohol consumption must be stable in each experimental period.

SFAs: Saturated fatty acids

**Table 2.** Baseline characteristics of the cohort.

Variables	Reference	Positive-MCS group n=7	Negative-MCS group n=5	<i>p</i> value
Age	Years	42 (39-57)	51 (41-61)	0.43
Sex	Male (%)	6 (86%)	4 (80%)	1.00
BMI	Kg/m <sup>2</sup>	31.0 (28.0-32.0)	34.5 (29.5-37.5)	0.15
Waist circumference	(cm)	102.45 (98.94-109.14)	108.75 (103.48-116.00)	0.43
Smoking	Yes (%)	0 (0%)	2 (40%)	0.15
Diabetes	Yes (%)	4 (57%)	3 (60%)	1.00
Hypertension	Yes (%)	1 (14%)	1 (20%)	1.00
Glucose	(mmol/L)	6.80 (5.89-8.29)	7.61 (5.29-8.82)	1.00
Total cholesterol	(mmol/L)	5.86 (4.34-7.45)	6.48 (5.59-8.16)	0.43
HDL-C	(mmol/L)	0.55 (0.34-0.79)	0.61 (0.53-0.69)	0.43
Measured LDL-C	(mmol/L)	0.99 (0.67-2.12)	1.60 (1.43-2.05)	0.43
Non-HDL-C	(mmol/L)	5.07 (3.47-6.67)	5.81 (4.94-7.73)	0.34

Triglycerides	(mmol/L)	10.10 (7.75-26.79)	15.45 (10.38-19.03)	0.64
Apolipoprotein B	(mmol/L)	0.86 (0.68-1.14)	1.14 (0.95-1.18)	0.27
Fibrate	Yes (%)	5 (71%)	2 (40%)	0.56
Statin	Yes (%)	5 (71%)	2 (40%)	0.56
Insulin	Yes (%)	1 (14%)	0 (0%)	1.00
OHM	Yes (%)	3 (43%)	3 (60%)	1.00
History of CVD	Yes (%)	2 (29%)	1 (20%)	1.00
History of Pancreatitis	Yes (%)	3 (43%)	0 (0%)	0.20

The continuous variables are presented as median (Q1-Q3).

The non-parametric Mann-Whitney U test was used for fasting glucose, total cholesterol, HDL-C, Measured LDL-C, non HDL-C, triglycerides, apolipoprotein B, BMI and waist circumference.

The Fisher's exact test was used for categorical variables.

BMI: body mass index; CVD: cardiovascular disease; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; MCS: multifactorial chylomicronemia syndrome; OHM: Oral Hypoglycemic Medications.

13 Figures

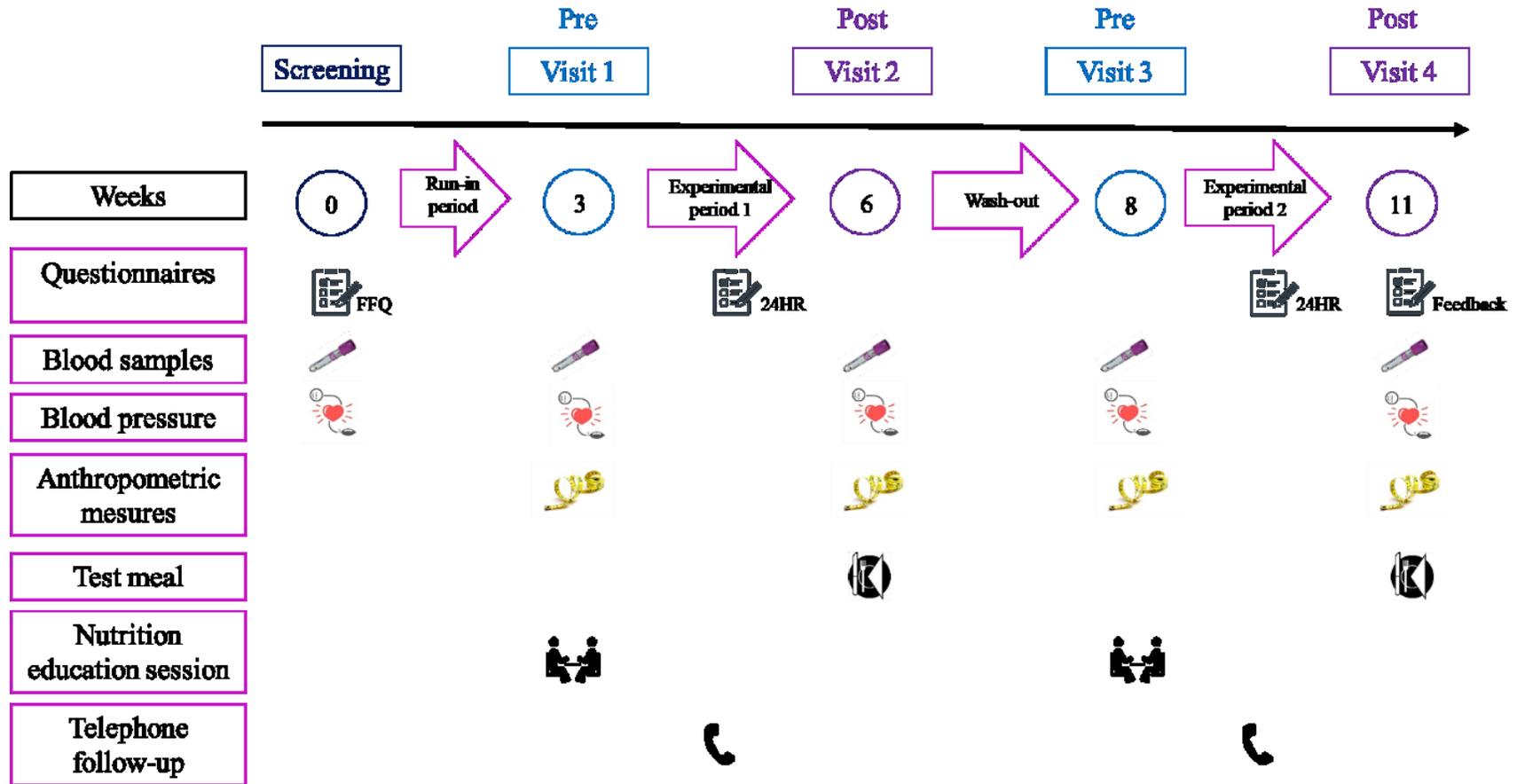
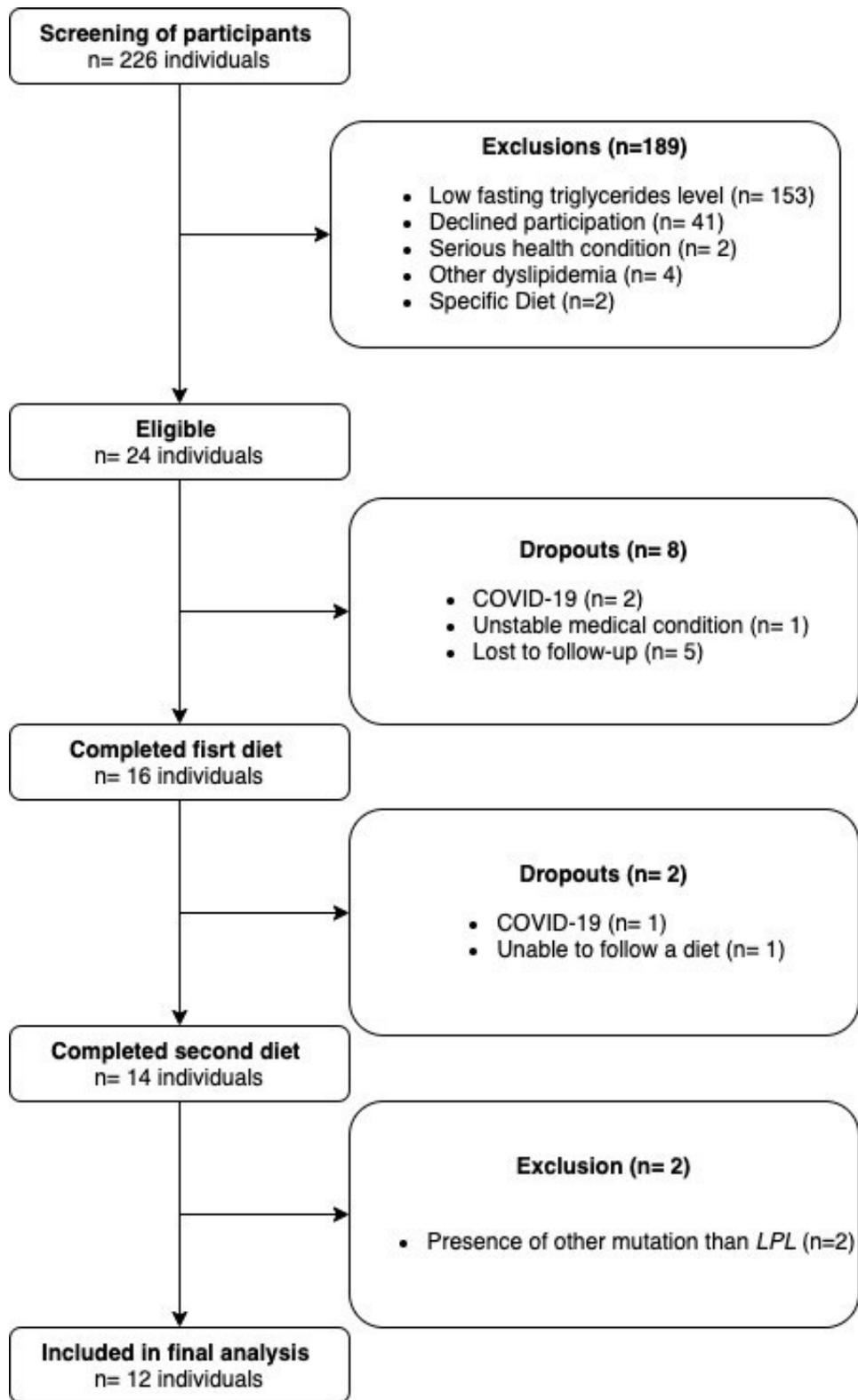
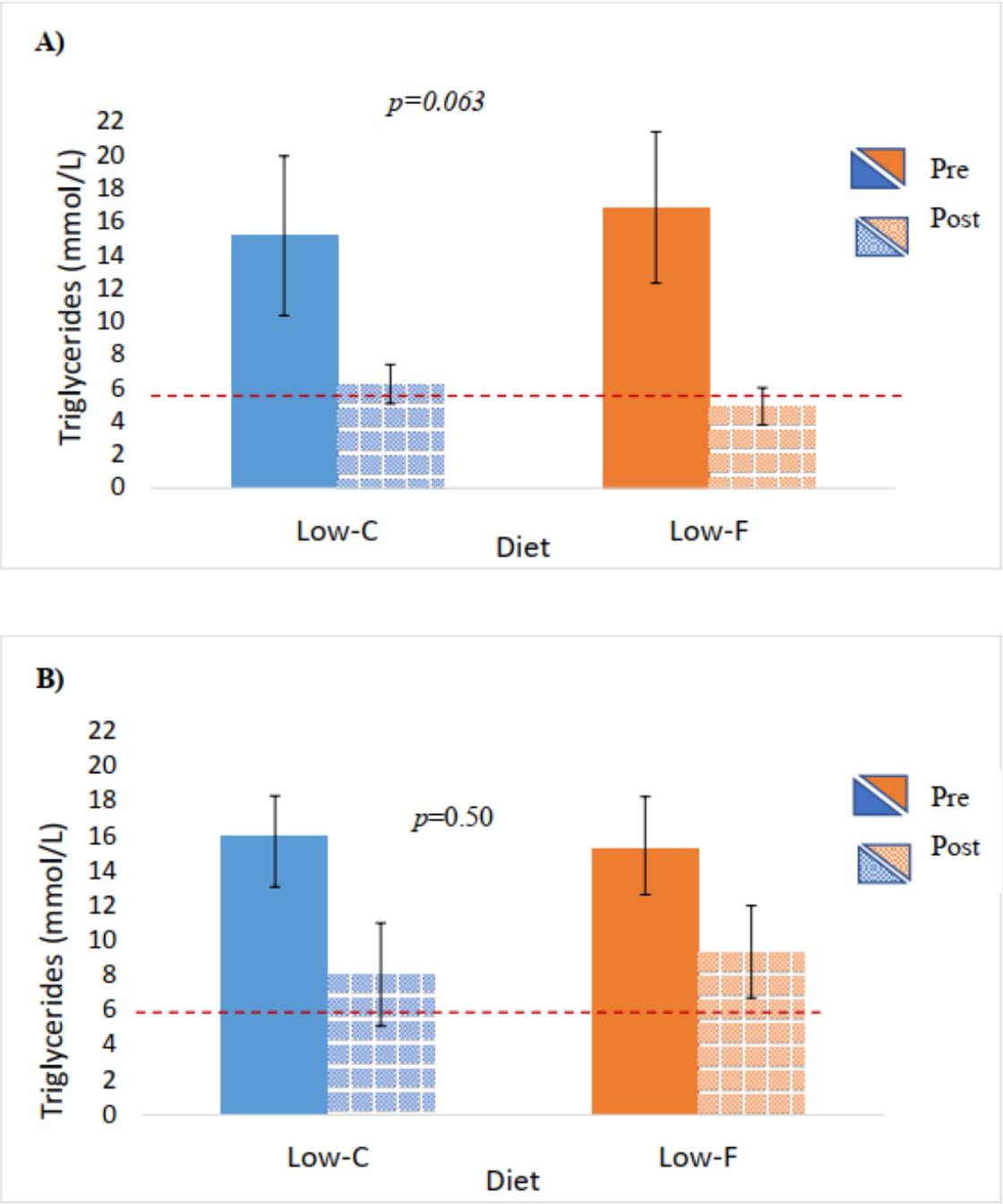


Figure 1. Study design.

FFQ: food frequency questionnaire; 24HR: A 24-hour dietary recall.

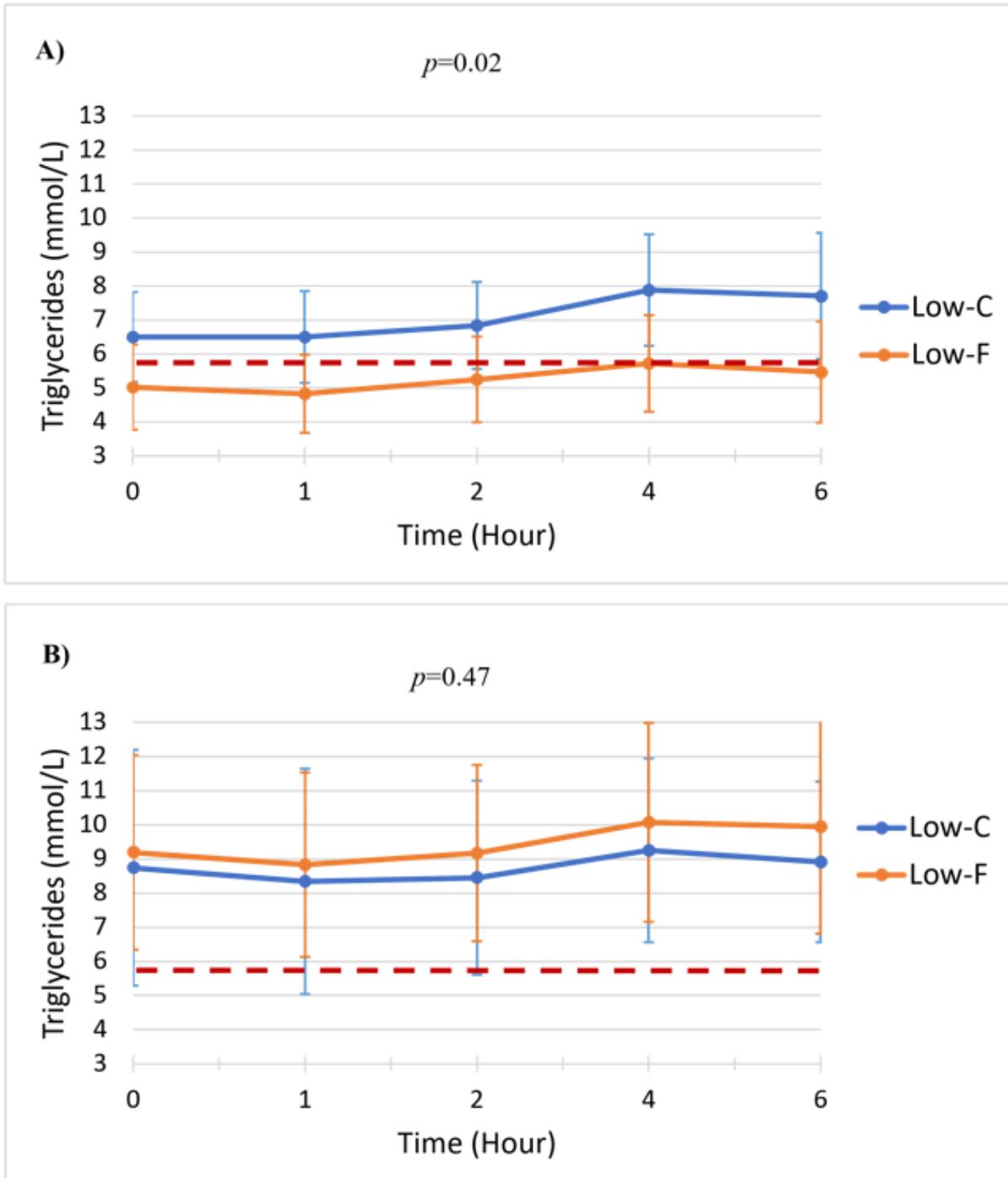
**Figure 2** Flowchart of participants through crossover trial





**Figure 3** Average of triglycerides level according to the diet. **A)** TG values pre-post diet in positive-MCS group. **B)** TG values pre-post diet in negative-MCS group.

Non-parametric Wilcoxon test for paired samples; *p* value for the comparison of delta TG (post-pre values) between diets. Low-C: low carbohydrate diet; Low-F: low fat diet; MCS: multifactorial chylomicronemia syndrome; TG: triglycerides



**Figure 4.** Average of TG values after test meals. A) In positive-MCS group. B) In negative-MCS group.

Non-parametric Wilcoxon test for paired samples;  $p$  value for the comparison of delta TG (post-pre values) between diets. Low-C: Low carbohydrate diet; Low-F: Low fat diet; MCS: multifactorial chylomicronemia syndrome; TG: triglycerides

## Conclusion

L'étude que nous avons réalisée avait pour but d'évaluer l'impact de deux diètes distinctes sur le niveau des TG en fonction de la présence ou non d'un variant rare de la *LPL* à l'état hétérozygote. Nous avons comme hypothèse qu'une diète faible en lipides, dont l'apport correspondait à 20% de l'apport total journalier, diminuerait davantage le niveau des TG chez les patients porteurs d'un variant rare de la *LPL* à l'état hétérozygote que la diète faible en glucides. Cette étude était une étude clinique randomisée en chassé-croisé qui comprenait un total de 12 patients atteints de MCS, âgés de 32 à 69 ans et dont l'IMC était supérieur à 26 kg/m<sup>2</sup>. Chaque période expérimentale était d'une durée de trois semaines entrecoupée de deux semaines de repos entre les diètes afin de ne pas avoir un effet résiduel d'une diète à l'autre. Ajouté au fait que les diètes assignées aux patients étaient aléatoires cela a permis d'éliminer l'impact de l'ordre des diètes sur les résultats obtenus. Un repas test a été effectué à la fin de chaque période expérimentale afin d'évaluer la concentration des TG sur une période de 6h suivant la fin du repas. Les deux diètes expérimentales respectaient les recommandations actuelles émises pour la consommation de fibres, d'AGS et de l'apport en cholestérol alimentaire et étaient isocaloriques dans le but de minimiser les effets sur les TG liés à la perte de poids.

Notre hypothèse initiale n'a été que partiellement confirmée, probablement en lien avec la taille de notre échantillon. En effet, dans le groupe de patients porteurs d'un variant rare de la *LPL* à l'état hétérozygote (MCS-positif), la différence au niveau de la diminution des TG entre la diète faible en lipides et faible en glucides n'a pas atteint un seuil significatif ( $p=0.06$ ). Ces résultats sont cependant encourageants, car une importante diminution a pu être observée avec une diète faible en lipides dans le groupe MCS-positif. Dans le groupe MCS-positif, à la suite de 3 semaines de diète faible en lipides, une diminution de 71% (soit environ 11.97 mmol/L) des TG a pu être observée contrairement à une diminution de 59% (soit 8,93mmol/L) avec la diète faible en

glucides. Dans le but de réduire la survenue d'épisode de pancréatite aiguë reliée à l'HTG, une diminution des TG en dessous du seuil de 5.6 mmol/L a été établie comme le traitement cible (Christian et al. 2011). Cette diminution observée dans cette présente étude a donc une importance clinique, car la diète faible en lipides a permis à 71% des patients du groupe MCS-positif de diminuer la concentration des TG en dessous du seuil de 5.6 mmol/L, comparativement à seulement 57% avec la diète faible en glucides. Ces résultats se sont confirmés lors des repas tests. Après un repas faible en lipides, les patients issus du groupe MCS-positif ont maintenu, tout au long des 6h après le repas, leur concentration de TG en dessous du seuil de 5.6 mmol/L contrairement à la diète faible en glucides. L'aire sous la courbe (AUC) pour les TG était donc significativement plus basse avec la diète faible en lipides comparativement à la diète faible en glucides dans le groupe MCS-positif ( $p=0.02$ ).

Concernant le groupe MCS-négatif (sans présence de variant rare à l'état hétérozygote dans la *LPL*), les résultats n'ont pas été concluants et aucune différence significative n'a pu être observée entre les deux diètes. Un nombre de sujets relativement plus faible ainsi qu'une possible atteinte multigénique plus importante dans le groupe MCS-négatif comparé au groupe MCS-positif pourrait expliquer le manque de résultats significatifs lors de cette étude. Bien que nous puissions constater une diminution des TG légèrement plus marquée avec la diète faible en glucides, diminution de 49% des TG (soit 7,99 mmol/L) comparée à une diminution de 38% (soit 5,93 mmol/L) avec la diète faible en lipides, cette différence n'était pas statistiquement significative et ces résultats non significatifs ont également été observés après un repas test.

Chez les patients présentant une HTG excluant les patients atteints de FCS, le risque de MCV est augmenté, quelle que soit la sévérité de l'HTG (Tremblay et al. 2011). Cette augmentation du risque de MCV est majoritairement due aux résidus des chylomicrons et des VLDL, qui en raison de leurs tailles plus petites sont plus athérogènes et également à la présence de facteurs de risques cardiovasculaires (diabète, surpoids abdominal, etc.) fréquemment rencontrés chez les patients présentant une HTG. Des études ont montré qu'une augmentation de 1 mmol/L des TG pouvait augmenter le risque relatif de MCV de 32% pour les hommes et de 76% pour les femmes (Hokanson and Austin 1996). Au

cours de notre étude, nous avons pu observer une diminution des TG de 11,97 mmol/L dans le groupe MCS-positif avec une diète faible en lipides. Cependant, aucune étude n'a encore clairement établi si la diminution des TG chez des patients atteints de MCS pourrait réellement réduire le risque de MCV.

Le risque de pancréatite quant à lui apparaît lorsque les TG dépassent le seuil de 1,7 mmol/L et devient de plus en plus élevé au fur et à mesure que les niveaux de TG augmentent (Berglund et al. 2014; Scherer et al. 2014). Une augmentation de 1mmol/L des TG pouvait augmenter le risque relatif de pancréatite de 21% pour les sujets avec des TG>1,7 mmol/L (Lindkvist et al. 2012).

Dans le cas d'une HTG sévère, le risque de pancréatite est donc fortement augmenté et vient s'ajouter au risque de MCV (Scherer et al. 2014). Bien qu'il ait été clairement établi qu'un taux de TG>1,7 augmente le risque de pancréatite, le mécanisme reliant l'HTG à la pancréatite est encore incertain.

Il est intéressant de noter que les recommandations actuelles se basent sur les niveaux de TG des patients afin de déterminer quelle approche nutritionnelle doit être adoptée (Grundy et al. 2018). Dès 2004, Jacob et al, ont démontré que dans une population obèse et présentant une HTG, les patients ayant des niveaux de TG>4,5 mmol/L répondaient mieux à une diète faible en lipides alors que les sujets ayant des TG <4,5 mmol/L répondaient mieux à la diète faible en glucides (Jacobs et al. 2004). Dans notre étude, les sujets des deux groupes, MCS-positif et MCS-négatif, avaient un niveau de TG >4,5 mmol/L, mais ne répondaient pas de la même manière aux deux diètes expérimentales. Cette étude est une des premières interventions nutritionnelles dans cette population qui apporte un élément nouveau en démontrant que le profil génétique serait essentiel dans le choix de l'approche nutritionnelle chez des patients atteints de MCS.

En attendant d'autres études, les recommandations nutritionnelles pour le traitement de l'HTG chez les patients MCS, découlant de nos résultats préliminaires, seraient de diminuer l'apport en lipides afin que ce dernier ne représente pas plus de 30% de l'apport calorique total en mettant l'emphase sur les lipides riches en AGPI et AGMI, tels que les noix, les poissons gras et les huiles végétales et en limitant l'apport des lipides saturés

(<9%) ou trans. Par ailleurs, les aliments glucidiques devraient être majoritairement des glucides complexes présents dans les céréales telles que le quinoa, riz brun, pain aux céréales et pâtes complètes. Les légumes doivent être consommés en assez grande quantité afin d'atteindre un apport en fibre supérieure ou égale à 30 g par jour. Dans notre étude, la consommation de fruits et donc de fructose n'était pas contrôlée et pouvait aller de 1 à 4 fruits par jour en fonction des diètes. Cependant, certaines études chez l'animal et l'humain ont montré que le fructose pouvait augmenter les TG en circulation en influençant la production de chylomicron et de VLDL (Taghibiglou et al. 2000; Xiao et al. 2013). De ce fait, il serait donc judicieux de rester prudent avec leur consommation et de respecter les récentes lignes directrices, qui recommandent un apport de glucides simples inférieur à 10% incluant le sucrose, le glucose ainsi que le fructose (Organization 2015).

Il est également important d'ajouter à ces premières recommandations, qu'au vu de la diminution importante avec les deux diètes, plus particulièrement chez les sujets porteurs d'un variant rare à l'état hétérozygote (diminution de 71 et 69% respectivement pour le groupe MCS-positif) les préférences alimentaires devraient être prise en compte. En effet, afin de s'assurer de la meilleure adhérence possible à la diète et de son maintien sur le long terme le patient doit être au cœur de la stratégie nutritionnelle.

Une des principales forces de cette étude est son devis en chassé-croisé permettant d'observer l'impact de ces deux diètes sur chaque individu diminuant ainsi le biais de la variabilité individuelle. Le fait que les diètes soient isocaloriques, avec une quantité de fibres et d'oméga-3 identique d'une diète à l'autre réduit les facteurs confondants. De plus, chaque diète était personnalisée selon la préférence et les allergies/intolérances des patients, ce qui a permis une meilleure compliance aux recommandations. La fréquence des suivis, l'ajustement personnalisé semaine après semaine pour chaque patient ainsi que l'utilisation de journaux alimentaires pour vérifier la compliance des patients ont également été une force de cette étude. Un dépistage génétique, réalisé dans un laboratoire clinique certifié, pour évaluer la présence d'un variant rare dans un des 5 gènes canoniques soit le gène de la *LPL*, l'*APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5* et *LMF1* a non seulement permis d'établir un diagnostic fiable de MCS en excluant tous les patients

atteints de FCS, mais également a permis d'avoir un profil génétique connu pour les gènes testés.

La présente étude comporte cependant quelques limites. La taille de l'échantillon est la première limite de cette étude. En effet, dû à des conditions inhabituelles en lien avec la pandémie de la COVID-19, le nombre de patients initialement prévu n'a pas pu être atteint. L'homogénéité de la cohorte peut également apporter un biais et ne nous permet pas d'appliquer les résultats obtenus aux autres groupes ethniques. De plus par le fait que la cohorte était en majeure partie des hommes la différence entre les deux sexes n'a pas pu être assez étudiée. Bien que nous n'ayons étudié que les variants rares du gène de la *LPL* qui sont responsables d'au moins 80 % des cas de FCS, les variants rares présents dans les autres gènes comme l'*APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5* et *LMFI* entraînant une altération de la lipolyse des TG médiée par la LPL et sont donc susceptibles d'avoir une réponse similaire pour un même type d'intervention nutritionnelle. La présence de polymorphismes et les scores de risque polygénique pour chaque patient n'ont pas été évalués ce qui pourrait apporter un élément important dans l'interprétation des résultats et dans l'explication de la réponse à la diète de certains patients. Comme toute intervention nutritionnelle d'une durée limitée, le maintien à long terme reste incertain. Nous pouvons ajouter comme limite à cette étude, le contexte de vraie vie (alimentation non contrôlée) des participants ainsi que l'adhérence à la diète qui été seulement auto-rapportée par les participants.

En somme, les résultats de notre étude ont permis d'apporter des éléments nouveaux dans le traitement nutritionnel du MCS et fournissent des pistes intéressantes pour la prise en charge de cette pathologie.

D'abord, il serait intéressant d'évaluer l'impact des traitements nutritionnels auprès de cohortes plus grandes afin de confirmer les résultats obtenus dans la présente étude et d'évaluer l'impact de ces diètes sur d'autres profils génétiques présent dans le MCS. Les individus avec une accumulation importante de polymorphisme représentent plus de 30% des individus avec une HTG sévère. Or, dans cette étude, les scores polygéniques n'ont pas été évalués ne nous permettant pas d'avancer d'hypothèses et/ou de

recommandations nutritionnelles concernant les patients MCS avec des scores polygéniques élevés. Il est important de souligner qu'actuellement les études montrent que 52% des HTG restent encore génétiquement non définies (Dron et al. 2019). Cela peut s'expliquer par plusieurs points. Il y a la possibilité que d'autres gènes non identifiés puissent être impliqués dans l'HTG sans faire partie des gènes connus intervenant dans le métabolisme des TG. Cela inclurait les gènes qui sont associés aux facteurs secondaires contribuant à l'augmentation des TG tels que le diabète, la résistance à l'insuline ou la stéatose hépatique. L'autre point est que les interactions gène-gène ou gène-environnement ainsi que des processus d'épigénétique peuvent être impliqués dans l'HTG, mais qu'ils n'ont pas été encore assez étudiés jusqu'à aujourd'hui pour que des liens soient clairement établis.

Cette étude exploratoire pourrait donc donner suite à trois autres études avec des devis différents. La première serait une poursuite de cette étude à plus large échelle, multicentrique et d'une durée de 6 mois. Comme cette pathologie a une prévalence encore relativement faible, un devis en chassé croisé pour augmenter la puissance statistique serait préférable. La cohorte devrait être plus hétérogène que celle de la présente étude d'un point de vue de l'ethnicité et du sexe. Par le fait que cette maladie touche plus les hommes que les femmes, il serait intéressant d'évaluer l'impact des diètes de manière dissociée en fonction du sexe. L'inclusion de patients, en nombre suffisant, porteurs d'un variant rare à l'état hétérozygote sur un des 5 gènes canoniques permettrait de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse que les patients porteurs d'un variant rare présent dans les autres gènes comme l'*APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5* et *LMF1* sont susceptibles d'avoir une réponse similaire aux patients porteurs d'un variant rare dans la *LPL*. L'évaluation de la présence de polymorphismes devrait également être évaluée afin d'avoir un profil génétique complet et faire des sous-groupes appropriés. Des repas fournis par les cliniques permettraient d'avoir un meilleur contrôle de la diète pour chaque participant.

Une seconde étude, randomisée et en chassée croisée sur un groupe plus restreint pourrait évaluer l'effet d'une diète très faible en glucides (<50g de glucides) et d'une diète très faible en lipides (<15% de lipides totaux) sur le profil cardiométabolique de sujets

atteints de MCS. Un nombre identique de patients porteurs de variant rare à l'état hétérozygote et de patient sans variant seront à inclure afin d'évaluer si il y a une différence plus marquée entre les deux diètes et dans le but de confirmer l'hypothèse que les porteurs de variants rares répondent mieux à la diète faible en lipides.

Une troisième étude d'association dans une cohorte avec un suivi prospectif pourrait également être mise en place en parallèle afin d'évaluer les facteurs prédicteurs du risque de pancréatite aiguë. Ces prédicteurs seront évalués en fonction de la présence d'un variant rare, du score polygénique, des facteurs environnementaux et des apports nutritionnels des patients (évaluation des apports en fructose, lipides totaux, glucides totaux).

Dans un autre ordre d'idées, cette étude met en lumière l'importance du dépistage génétique dans la prise en charge, mais aussi dans le but de diagnostiquer correctement ces patients. Un dépistage devrait donc être mis en place pour tous les patients ayant des TG > 10 mmol/L et l'évolution des facteurs secondaires devrait être surveillée de façon à ce que ces derniers soient contrôlés de façon optimale.

En conclusion, ces résultats suggèrent qu'une diète faible en lipides serait le traitement le plus adéquat pour traiter l'HTG chez les patients atteints de MCS et porteurs d'un variant rare de la *LPL* à l'état hétérozygote. Cette approche représente donc une option nutritionnelle intéressante afin d'améliorer le profil lipidique de ces patients et de permettre ultimement la diminution du risque de pancréatite et potentiellement le risque de MCV. Bien que cette étude reste une étude exploratoire et que ce projet s'inscrit dans une démarche à plus long terme, les nouvelles connaissances apportées contribuent à améliorer la prise en charge nutritionnelle de ces patients et contribuent également dans l'avancement des connaissances sur le MCS en soulignant l'importance du profil génétique dans le choix de traitement.



## Références

- Allaire, Janie, Cécile Vors, André J Tremblay, Johanne Marin, Amélie Charest, André Tchernof, Patrick Couture, and Benoît Lamarche. 2018. 'High-Dose DHA Has More Profound Effects on LDL-Related Features Than High-Dose EPA: The ComparED Study', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103: 2909-17.
- Astrup, A, GK Grunwald, EL Melanson, WHM Saris, and JO Hill. 2000. 'The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies', *International journal of obesity*, 24: 1545-52.
- Authority, European Food Safety. 2017. 'Dietary reference values for nutrients Summary report', *EFSA Supporting Publications*, 14: e15121E.
- Baass, Alexis. 2010. 'Déficit familial de la LCAT au Québec: description d'une première mutation et contribution du génotype de l'APO E sur le phénotype lipoprotéique'.
- Baass, Alexis, Martine Paquette, Sophie Bernard, and Robert A Hegele. 2020. 'Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia', *Journal of internal medicine*, 287: 340-48.
- Ballantyne, Christie M, Harold E Bays, John J Kastelein, Evan Stein, Jonathan L Isaacsohn, Rene A Braeckman, and Paresh N Soni. 2012. 'Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study)', *The American journal of cardiology*, 110: 984-92.
- Ballantyne, Christie M, Harold E Bays, Sephy Philip, Ralph T Doyle Jr, Rene A Braeckman, William G Stirtan, Paresh N Soni, and Rebecca A Juliano. 2016. 'Icosapent ethyl (eicosapentaenoic acid ethyl ester): effects on remnant-like particle cholesterol from the MARINE and ANCHOR studies', *Atherosclerosis*, 253: 81-87.
- Ballantyne, Christie M, Michael H Davidson, James McKenney, Laurence H Keller, Daiva R Bajorunas, and Richard H Karas. 2008. 'Comparison of the safety and efficacy of a combination tablet of niacin extended release and simvastatin vs simvastatin monotherapy in patients with increased non-HDL cholesterol (from the SEACOAST I Study)', *The American journal of cardiology*, 101: 1428-36.
- Bays, Harold E, Christie M Ballantyne, John J Kastelein, Jonathan L Isaacsohn, Rene A Braeckman, and Paresh N Soni. 2011. 'Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blIND, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial)', *The American journal of cardiology*, 108: 682-90.

- Berberich, Amanda J, and Robert A Hegele. 2018. 'Secondary causes of chylomicronemia: defining the underside of the iceberg', *Journal of internal medicine*, 283: 405-07.
- Berglund, Lars, John D Brunzell, Anne C Goldberg, Ira J Goldberg, Frank Sacks, Mohammad Hassan Murad, and Anton FH Stalenhoef. 2012. 'Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97: 2969-89.
- Berglund, Lars, John D Brunzell, Anne C Goldberg, Ira J Goldberg, and Anton Stalenhoef. 2014. 'Treatment options for hypertriglyceridemia: from risk reduction to pancreatitis', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28: 423-37.
- Bergouignan, Audrey, Elizabeth H Kealey, Stacy L Schmidt, Matthew R Jackman, and Daniel H Bessesen. 2014. 'Twenty-four hour total and dietary fat oxidation in lean, obese and reduced-obese adults with and without a bout of exercise', *PLoS one*, 9: e94181.
- Bessembinders, Kirsten, Jos Wielders, and Albert van de Wiel. 2011. 'Severe hypertriglyceridemia influenced by alcohol (SHIBA)', *Alcohol and alcoholism*, 46: 113-16.
- Bhatt, Deepak L, Michael Miller, Eliot A Brinton, Terry A Jacobson, Ph Gabriel Steg, Steven B Ketchum, Ralph T Doyle Jr, Rebecca A Juliano, Lixia Jiao, and Craig Granowitz. 2020. 'REDUCE-IT USA: results from the 3146 patients randomized in the United States', *Circulation*, 141: 367-75.
- Birjmohun, Rakesh S, Barbara A Hutten, John JP Kastelein, and Erik SG Stroes. 2005. 'Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials', *Journal of the American College of Cardiology*, 45: 185-97.
- Blom, Dirk J, Louis O'Dea, Andres Digenio, Veronica J Alexander, Ewa Karwatowska-Prokopczuk, Karren R Williams, Linda Hemphill, Ovidio Muniz-Grijalvo, Raul D Santos, and Seth Baum. 2018. 'Characterizing familial chylomicronemia syndrome: baseline data of the APPROACH study', *Journal of clinical lipidology*, 12: 1234-43. e5.
- Brahm, Amanda J, and Robert A Hegele. 2015. 'Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies', *Nature Reviews Endocrinology*, 11: 352.
- Brehm, Bonnie J., Suzanne E. Spang, Barbara L. Lattin, Randy J. Seeley, Stephen R. Daniels, and David A. D'Alessio. 2005. 'The Role of Energy Expenditure in the Differential Weight Loss in Obese Women on Low-Fat and Low-Carbohydrate Diets', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90: 1475-82.

- Briggs, Michelle A, Kristina S Petersen, and Penny M Kris-Etherton. 2017. "Saturated fatty acids and cardiovascular disease: replacements for saturated fat to reduce cardiovascular risk." In *Healthcare*, 29. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Broom, Gina M, Ian C Shaw, and Julia J Rucklidge. 2019. 'The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease', *Nutrition*, 60: 118-21.
- Brown, W Virgil, John D Brunzell, Robert H Eckel, and Neil J Stone. 2012. 'Severe hypertriglyceridemia', *Journal of clinical lipidology*, 6: 397-408.
- Case, CC, PH Jones, KATHIE Nelson, E O'Brian Smith, and CM Ballantyne. 2002. 'Impact of weight loss on the metabolic syndrome', *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 4: 407-14.
- Cesena, Fernando Henpin Yue, Silmara Regina Coimbra, Ana Cristina Magalhães Andrade, and Protásio Lemos da Luz. 2011. 'The relationship between body mass index and the variation in plasma levels of triglycerides after short-term red wine consumption', *Journal of clinical lipidology*, 5: 294-98.
- Chait, Alan, and Robert H Eckel. 2019. 'The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment', *Annals of internal medicine*, 170: 626-34.
- Chait, Alan, Aubrey W February, Mario Mancini, and Barry Lewis. 1972. 'Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidaemia', *The Lancet*, 300: 62-64.
- Chait, Alan, and Savitha Subramanian. 2019. 'Hypertriglyceridemia: pathophysiology, role of genetics, consequences, and treatment', *Endotext [Internet]*.
- Chang, Yu-Ting, Ming-Chu Chang, Ta-Chen Su, Po-Chin Liang, Yi-Ning Su, Chun-Hung Kuo, Shu-Chen Wei, and Jau-Min Wong. 2008. 'Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis', *Clinical chemistry*, 54: 131-38.
- Chawla, Shreya, Fernanda Tessarolo Silva, Sofia Amaral Medeiros, Rania A Mekary, and Dina Radenkovic. 2020. 'The Effect of Low-Fat and Low-Carbohydrate Diets on Weight Loss and Lipid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Nutrients*, 12: 3774.
- Chokshi, Neema, Sarah D Blumenschein, Zahid Ahmad, and Abhimanyu Garg. 2014. 'Genotype-phenotype relationships in patients with type I hyperlipoproteinemia', *Journal of clinical lipidology*, 8: 287-95.

- Christian, Jennifer B, Nancy Bourgeois, Rose Snipes, and Kimberly A Lowe. 2011. 'Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults', *The American journal of cardiology*, 107: 891-97.
- Christophersen, B, R Sorby, and K Nordstoga. 2014. 'Studies of the Mechanisms causing Pancreatitis in severe Hypertriglyceridemia', *Pancreatic Disorders & Therapy*, 4: 1-5.
- Covington, Maggie. 2004. 'Omega-3 fatty acids', *American family physician*, 70: 133-40.
- Crouse, John R, and Scott M Grundy. 1984. 'Effects of alcohol on plasma lipoproteins and cholesterol and triglyceride metabolism in man', *Journal of lipid research*, 25: 486-96.
- Cusi, Kenneth. 2012. 'Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications', *Gastroenterology*, 142: 711-25. e6.
- D'Erasmo, Laura, Alessia Di Costanzo, Francesca Cassandra, Ilenia Minicocci, Luca Polito, Anna Montali, Fabrizio Ceci, and Marcello Arca. 2019. 'Spectrum of mutations and long-term clinical outcomes in genetic chylomicronemia syndromes', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39: 2531-41.
- Das, Subrat, Jordan McCreary, Shariq Shamim, and Tro Kalayjian. 2020. 'Reversal of severe hypertriglyceridemia with intermittent fasting and a very-low-carbohydrate ketogenic diet: a case series', *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 27: 308-11.
- Despland, Camille, Barbara Walther, Christina Kast, Vanessa Campos, Valentine Rey, Nathalie Stefanoni, and Luc Tappy. 2017. 'A randomized-controlled clinical trial of high fructose diets from either Robinia honey or free fructose and glucose in healthy normal weight males', *Clinical Nutrition ESPEN*, 19: 16-22.
- Dhaka, Vandana, Neelam Gulia, Kulveer Singh Ahlawat, and Bhupender Singh Khatkar. 2011. 'Trans fats—sources, health risks and alternative approach-A review', *Journal of food science and technology*, 48: 534-41.
- Dore, David D, Mohamed Hussein, Clorinda Hoffman, Elise M Pelletier, Daniel B Smith, and John D Seeger. 2013. 'A pooled analysis of exenatide use and risk of acute pancreatitis', *Current medical research and opinion*, 29: 1577-86.
- Dron, Jacqueline S, and Robert A Hegele. 2020. 'Genetics of hypertriglyceridemia', *Frontiers in Endocrinology*, 11: 455
- Dron, Jacqueline S, Jian Wang, Henian Cao, Adam D McIntyre, Michael A Iacocca, Jyler R Menard, Irina Movsesyan, Mary J Malloy, Clive R Pullinger, and John P

- Kane. 2019. 'Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic', *Journal of clinical lipidology*, 13: 80-88.
- Ebbeling, Cara B, Henry A Feldman, Gloria L Klein, Julia MW Wong, Lisa Bielak, Sarah K Steltz, Patricia K Luoto, Robert R Wolfe, William W Wong, and David S Ludwig. 2018. 'Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial', *bmj*, 363.
- Eckel, Robert H, John M Jakicic, Jamy D Ard, Janet M de Jesus, Nancy Houston Miller, Van S Hubbard, I-Min Lee, Alice H Lichtenstein, Catherine M Loria, and Barbara E Millen. 2014. '2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines', *Journal of the American College of Cardiology*, 63: 2960-84.
- Esparza, Maria Isabel, Xilong Li, Beverley Adams-Huet, Chandna Vasandani, Amy Vora, Sandeep R Das, Abhimanyu Garg, and Zahid Ahmad. 2019. 'Very Severe Hypertriglyceridemia in a Large US County Health Care System: Associated Conditions and Management', *Journal of the Endocrine Society*, 3: 1595-607.
- Expert Panel on Detection, Evaluation. 2001. 'Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)', *Jama*, 285: 2486.
- Falko, James M. 2018. 'Familial chylomicronemia syndrome: a clinical guide for endocrinologists', *Endocrine Practice*, 24: 756-63.
- Fechner, Eva, Ellen THC Smeets, Patrick Schrauwen, and Ronald P Mensink. 2020. 'The Effects of Different Degrees of Carbohydrate Restriction and Carbohydrate Replacement on Cardiometabolic Risk Markers in Humans—A Systematic Review and Meta-Analysis', *Nutrients*, 12: 991.
- Feinman, Richard D, Wendy K Pogozelski, Arne Astrup, Richard K Bernstein, Eugene J Fine, Eric C Westman, Anthony Accurso, Lynda Frassetto, Barbara A Gower, and Samy I McFarlane. 2015. 'Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base', *Nutrition*, 31: 1-13.
- Foster, Gary D, Holly R Wyatt, James O Hill, Brian G McGuckin, Carrie Brill, B Selma Mohammed, Philippe O Szapary, Daniel J Rader, Joel S Edman, and Samuel Klein. 2003. 'A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity', *New England Journal of Medicine*, 348: 2082-90.
- Fredrickson, Donald S, Robert I Levy, and Robert S Lees. 1967. 'Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders', *New England Journal of Medicine*, 276: 148-56.

- Frick, M Heikki, Olli Elo, Kauko Haapa, Olli P Heinonen, Pertti Heinsalmi, Pekka Helo, Jussi K Huttunen, Pertti Kaitaniemi, Pekka Koskinen, and Vesa Manninen. 1987. 'Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia', *New England Journal of Medicine*, 317: 1237-45.
- Gagne, C, LD Brun, P Julien, S Moorjani, and PJ Lupien. 1989. 'Primary lipoprotein-lipase-activity deficiency: clinical investigation of a French Canadian population', *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 140: 405.
- Galgani, J, and E Ravussin. 2008. 'Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation', *International journal of obesity*, 32: S109-S19.
- Gardner, Christopher D, John F Trepanowski, Liana C Del Gobbo, Michelle E Hauser, Joseph Rigdon, John PA Ioannidis, Manisha Desai, and Abby C King. 2018. 'Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial', *Jama*, 319: 667-79.
- Gaudet, Daniel, James Signorovitch, Elyse Swallow, Liangyi Fan, Karine Tremblay, Diane Brisson, Charles Meyers, and Jean-Bernard Gruenberger. 2013. 'Medical resource use and costs associated with chylomicronemia', *Journal of Medical Economics*, 16: 657-66.
- Gibson, Alice A, Radhika V Seimon, Crystal MY Lee, Julie Ayre, Janet Franklin, TP Markovic, ID Caterson, and Amanda Sainsbury. 2015. 'Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis', *Obesity reviews*, 16: 64-76.
- Girman, CJ, TD Kou, B Cai, CM Alexander, EA O'Neill, DE Williams-Herman, and L Katz. 2010. 'Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes', *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 12: 766-71.
- Gjuladin-Hellon, Teuta, Ian G Davies, Peter Penson, and Raziye Amiri Baghbadorani. 2019. 'Effects of carbohydrate-restricted diets on low-density lipoprotein cholesterol levels in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis', *Nutrition reviews*, 77: 161-80.
- Goyal, Hemant, Betsy Smith, Chelsey Bayer, Carla Rutherford, and Danielle Shelnut. 2016. 'Differences in severity and outcomes between hypertriglyceridemia and alcohol-induced pancreatitis', *North American journal of medical sciences*, 8: 82.
- Greenfield, Michael S, Fredric Kraemer, Ted Tobey, and Gerald Reaven. 1980. 'Effect of age on plasma triglyceride concentrations in man', *Metabolism*, 29: 1095-99.
- Group, BIP. 2000. 'Bezafibrate Infarction Prevention. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery

- disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study', *Circulation*, 102: 21-7.
- Group, HPS2-Thrive Collaborative. 2014. 'Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients', *New England Journal of Medicine*, 371: 203-12.
- Grundy, SM, NJ Stone, AL Bailey, C Beam, KK Birtcher, RS Blumenthal, LT Braun, S De Ferranti, J Faiella-Tommasino, and DE Forman. 2018. 'Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American heart association Task force on clinical practice guidelines', *J Am Coll Cardiol*, 73: e285-350.
- Guerin, Maryse, Pascal Egger, Céline Soudant, Wilfried Le Goff, Arie van Tol, Reynald Dupuis, and M John Chapman. 2002. 'Cholesteryl ester flux from HDL to VLDL-1 is preferentially enhanced in type IIB hyperlipidemia in the postprandial state', *Journal of lipid research*, 43: 1652-60.
- Hall, Kevin D, Kong Y Chen, Juen Guo, Yan Y Lam, Rudolph L Leibel, Laurel ES Mayer, Marc L Reitman, Michael Rosenbaum, Steven R Smith, and B Timothy Walsh. 2016. 'Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men', *The American journal of clinical nutrition*, 104: 324-33.
- Hamdy, Osama, Mhd Wael Tasabehji, Taha Elseaidy, Shaheen Tomah, Sahar Ashrafzadeh, and Adham Mottalib. 2018. 'Fat versus carbohydrate-based energy-restricted diets for weight loss in patients with type 2 diabetes', *Current diabetes reports*, 18: 128.
- Hansen, Signe EJ, Christian M Madsen, Anette Varbo, and Børge G Nordestgaard. 2019. 'Low-grade inflammation in the association between mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis: a study of more than 115000 individuals from the general population', *Clinical chemistry*, 65: 321-32.
- Harvey, Cliff J d C, Grant M Schofield, Caryn Zinn, Simon J Thornley, Catherine Crofts, and Fabrice LR Merien. 2019. 'Low-carbohydrate diets differing in carbohydrate restriction improve cardiometabolic and anthropometric markers in healthy adults: A randomised clinical trial', *PeerJ*, 7: e6273.
- Hata, Y., and K. Nakajima. 2000. 'Life-style and serum lipids and lipoproteins', *J Atheroscler Thromb*, 7: 177-97.
- Havel, RJ. 1969. 'Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia', *Adv Intern Med*, 15: 117-54.
- Hegele, Robert A. 2009. 'Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications', *Nature Reviews Genetics*, 10: 109-21.

- Hegele, Robert A, Jan Borén, Henry N Ginsberg, Marcello Arca, Maurizio Averna, Christoph J Binder, Laura Calabresi, M John Chapman, Marina Cuchel, and Arnold von Eckardstein. 2020. 'Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement', *The lancet Diabetes & endocrinology*, 8: 50-67.
- Hegele, Robert A, Henry N Ginsberg, M John Chapman, Børge G Nordestgaard, Jan Albert Kuivenhoven, Maurizio Averna, Jan Borén, Eric Bruckert, Alberico L Catapano, and Olivier S Descamps. 2014. 'The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management', *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2: 655-66.
- Hegele, Robert A, and Rebecca L Pollex. 2009. 'Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics', *Molecular and cellular biochemistry*, 326: 35-43.
- Hemelaar, Majoie, Marius J van der Mooren, Velja Mijatovic, Anneke A Bouman, Charles PT Schijf, Maurice VAM Kroeks, Henk R Franke, and Peter Kenemans. 2003. 'Oral, more than transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein (a) in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study', *Menopause*, 10: 550-58.
- Hokanson, John E, and Melissa A Austin. 1996. 'Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies', *Journal of cardiovascular risk*, 3: 213-19.
- Hooper, Lee, Nicole Martin, Asmaa Abdelhamid, and George Davey Smith. 2015. 'Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Hu, T, and LA Bazzano. 2014. 'The low-carbohydrate diet and cardiovascular risk factors: evidence from epidemiologic studies', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24: 337-43.
- Investigators, Aim-High. 2011. 'Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy', *New England Journal of Medicine*, 365: 2255-67.
- Investigators, FIELD Study. 2005. 'Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial', *The Lancet*, 366: 1849-61.
- Jacobs, Birgitta, Gabriela De Angelis-Schierbaum, Sarah Egert, Gerd Assmann, and Mario Kratz. 2004. 'Individual serum triglyceride responses to high-fat and low-fat diets differ in men with modest and severe hypertriglyceridemia', *The Journal of nutrition*, 134: 1400-05.

- Jellinger, Paul S, Yehuda Handelsman, Paul D Rosenblit, Zachary T Bloomgarden, Vivian A Fonseca, Alan J Garber, George Grunberger, Chris K Guerin, David SH Bell, and Jeffrey I Mechanick. 2017. 'American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease', *Endocrine Practice*, 23: 1-87.
- Jialal, Ishwarlal, William Amess, and Manpreet Kaur. 2010. 'Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient', *Current diabetes reports*, 10: 316-20.
- Johansen, Christopher T, Sekar Kathiresan, and Robert A Hegele. 2011. 'Genetic determinants of plasma triglycerides', *Journal of lipid research*, 52: 189-206.
- Johnston, Bradley C, Steve Kanters, Kristofer Bandayrel, Ping Wu, Faysal Naji, Reed A Siemieniuk, Geoff DC Ball, Jason W Busse, Kristian Thorlund, and Gordon Guyatt. 2014. 'Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis', *Jama*, 312: 923-33.
- Julius, Ulrich. 2015. 'Niacin as antidyslipidemic drug', *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 93: 1043-54.
- Khan, Karim M, Angela M Thompson, Steven N Blair, James F Sallis, Kenneth E Powell, Fiona C Bull, and Adrian E Bauman. 2012. 'Sport and exercise as contributors to the health of nations', *The Lancet*, 380: 59-64.
- Kimura, Wataru, and Joachim Mössner. 1996. 'Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats', *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, 20: 177-84.
- Kirkpatrick, Carol F, Julie P Bolick, Penny M Kris-Etherton, Geeta Sikand, Karen E Aspry, Daniel E Soffer, Kaye-Eileen Willard, and Kevin C Maki. 2019. 'Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: a scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force', *Journal of clinical lipidology*, 13: 689-711. e1.
- Kiss, Lóránd, Gabriella Fűr, Péter Mátrai, Péter Hegyi, Emese Ivány, Irina Mihaela Cazacu, Imre Szabó, Tamás Habon, Hussain Alizadeh, and Zoltán Gyöngyi. 2018. 'The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis', *Scientific reports*, 8: 1-14.
- Klarin, Derek, Scott M Damrauer, Kelly Cho, Yan V Sun, Tanya M Teslovich, Jacqueline Honerlaw, David R Gagnon, Scott L DuVall, Jin Li, and Gina M Peloso. 2018. 'Genetics of blood lipids among~ 300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program', *Nature genetics*, 50: 1514-23.

- Lai, Shih-Wei, Chih-Hsin Muo, Kuan-Fu Liao, Fung-Chang Sung, and Pei-Chun Chen. 2011. 'Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan', *American Journal of Gastroenterology*, 106: 1697-704.
- Langsted, Anne, and Børge G Nordestgaard. 2011. 'Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study', *Clinical chemistry*, 57: 482-89.
- Lankisch, PG, M Apte, and PA Banks. 2015. 'Acute pancreatitis (vol 386, pg 85, 2015)', *LANCET*, 386: 2058-58.
- Laufs, Ulrich, Klaus G Parhofer, Henry N Ginsberg, and Robert A Hegele. 2019. 'Clinical review on triglycerides', *European Heart Journal*, 41: 99-109c.
- Leaf, David Alexander. 2008. 'Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management', *The American journal of medicine*, 121: 10-12.
- Leaf, David Alexander, David L Parker, and DOUG Schaad. 1997. 'Changes in VO<sub>2</sub>max, physical activity, and body fat with chronic exercise: effects on plasma lipids', *Medicine and science in sports and exercise*, 29: 1152.
- Lewis, Gary F, Changting Xiao, and Robert A Hegele. 2015. 'Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm', *Endocrine reviews*, 36: 131-47.
- Lindkvist, Björn, Stefan Appelros, Sara Regnér, and Jonas Manjer. 2012. 'A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose', *Pancreatology*, 12: 317-24.
- Lupton, Joanne R, JA Brooks, NF Butte, B Caballero, JP Flatt, and SK Fried. 2002. 'Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids', *National Academy Press: Washington, DC, USA*, 5: 589-768.
- Mansoor, Nadia, Kathrine J Vinknes, Marit B Veierød, and Kjetil Retterstøl. 2016. 'Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials', *British Journal of Nutrition*, 115: 466-79.
- Martin-McGill, Kirsty J, Cerian F Jackson, Rebecca Bresnahan, Robert G Levy, and Paul N Cooper. 2018. 'Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy', *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Matikainen, N, S Söderlund, E Björnson, LH Bogl, KH Pietiläinen, A Hakkarainen, N Lundbom, B Eliasson, SM Räsänen, and A Rivellese. 2017. 'Fructose intervention for 12 weeks does not impair glycemic control or incretin hormone responses

during oral glucose or mixed meal tests in obese men', *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27: 534-42.

- Mensink, Ronald P, and World Health Organization. 2016. 'Effects of saturated fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a systematic review and regression analysis'.
- Mikkelsen, Kathleen, Lily Stojanovska, Momir Polenakovic, Marijan Bosevski, and Vasso Apostolopoulos. 2017. 'Exercise and mental health', *Maturitas*, 106: 48-56.
- Miller, M., N. J. Stone, C. Ballantyne, V. Bittner, M. H. Criqui, H. N. Ginsberg, A. C. Goldberg, W. J. Howard, M. S. Jacobson, P. M. Kris-Etherton, T. A. Lennie, M. Levi, T. Mazzone, and S. Pennathur. 2011. 'Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association', *Circulation*, 123: 2292-333.
- Moore, J Bernadette, Pippa J Gunn, and Barbara A Fielding. 2014. 'The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease', *Nutrients*, 6: 5679-703.
- Morgantini, Cecilia, Changting Xiao, Satya Dash, and Gary F Lewis. 2014. 'Dietary carbohydrates and intestinal lipoprotein production', *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 17: 355-59.
- Myers, Jonathan. 2003. 'Exercise and cardiovascular health', *Circulation*, 107: e2-e5.
- Nawaz, Haq, Efstratios Koutroumpakis, Jeffrey Easler, Adam Slivka, David C Whitcomb, Vijay P Singh, Dhiraj Yadav, and Georgios I Papachristou. 2015. 'Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis', *American Journal of Gastroenterology*, 110: 1497-503.
- Nettleton, Joyce A, Ingeborg A Brouwer, Johanna M Geleijnse, and Gerard Hornstra. 2017. 'Saturated fat consumption and risk of coronary heart disease and ischemic stroke: a science update', *Annals of Nutrition and Metabolism*, 70: 26-33.
- Nicholls, Stephen J, A Michael Lincoff, Michelle Garcia, Dianna Bash, Christie M Ballantyne, Philip J Barter, Michael H Davidson, John JP Kastelein, Wolfgang Koenig, and Darren K McGuire. 2020. 'Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial', *Jama*, 324: 2268-80.
- Noel, Rebecca A, Daniel K Braun, Ruth E Patterson, and Gary L Bloomgren. 2009. 'Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study', *Diabetes care*, 32: 834-38.

- Nordestgaard, Børge G, and Marianne Benn. 2009. 'Fasting and Nonfasting LDL Cholesterol: To Measure or Calculate?', *Clinical chemistry*, 55: 845-47.
- Nordestgaard, Børge G, and Anette Varbo. 2014. 'Triglycerides and cardiovascular disease', *The Lancet*, 384: 626-35.
- Nordmann, Alain J, Abigail Nordmann, Matthias Briel, Ulrich Keller, William S Yancy, Bonnie J Brehm, and Heiner C Bucher. 2006. 'Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials', *Archives of internal medicine*, 166: 285-93.
- Noto, Hiroshi, Atsushi Goto, Tetsuro Tsujimoto, and Mitsuhiro Noda. 2013. 'Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies', *PloS one*, 8: e55030.
- O'Dea, Louis St L, James MacDougall, Veronica J Alexander, Andres Digenio, Brant Hubbard, Marcello Arca, Patrick M Moriarty, John JP Kastelein, Eric Bruckert, and Handrean Soran. 2019. 'Differentiating familial chylomicronemia syndrome from multifactorial severe hypertriglyceridemia by clinical profiles', *Journal of the Endocrine Society*, 3: 2397-410.
- Oh, Kyungwon, Frank B Hu, JoAnn E Manson, Meir J Stampfer, and Walter C Willett. 2005. 'Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study', *American journal of epidemiology*, 161: 672-79.
- Oliveira, Julicristie M, and Patrícia HC Rondó. 2011. 'Omega-3 fatty acids and hypertriglyceridemia in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis', *HIV clinical trials*, 12: 268-74.
- Organization, World Health. 2015. *Guideline: sugars intake for adults and children* (World Health Organization).
- Pallazola, Vincent A, Aparna Sajja, Robert Derenbecker, Oluseye Ogunmoroti, Jihwan Park, Vasanth Sathiyakumar, and Seth S Martin. 2020. 'Prevalence of familial chylomicronemia syndrome in a quaternary care center', *European journal of preventive cardiology*, 27: 2276-78.
- Paoli, Antonio, Adriano Rubini, JS Volek, and KA Grimaldi. 2013. 'Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets', *European journal of clinical nutrition*, 67: 789-96.
- Paquette, Martine, Sophie Bernard, Robert A Hegele, and Alexis Baass. 2019. 'Chylomicronemia: differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia', *Atherosclerosis*, 283: 137-42.

- Parks, Elizabeth J, Ronald M Krauss, Mark P Christiansen, Richard A Neese, and Marc K Hellerstein. 1999. 'Effects of a low-fat, high-carbohydrate diet on VLDL-triglyceride assembly, production, and clearance', *The Journal of clinical investigation*, 104: 1087-96.
- Pedersen, SB, A Varbo, A Langsted, and BG Nordestgaard. 2018. 'Chylomicronemia risk factors ranked by importance for the individual and community in 108 711 women and men', *Journal of internal medicine*, 283: 392-404.
- Pradhan, B, A Neopane, S Karki, and DB Karki. 2005. 'Effectiveness of nicotinic acid and bezafibrate alone and in combination for reducing serum triglyceride level', *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*, 3: 411-14.
- Rahalkar, Amit R, and Robert A Hegele. 2008. 'Monogenic pediatric dyslipidemias: classification, genetics and clinical spectrum', *Molecular genetics and Metabolism*, 93: 282-94.
- Rodrigues, Rute, Marta Artieda, Diego Tejedor, Antonio Martínez, Pavlina Konstantinova, Harald Petry, Christian Meyer, Deyanira Corzo, Claus Sundgreen, and Hans U Klor. 2016. 'Pathogenic classification of LPL gene variants reported to be associated with LPL deficiency', *Journal of clinical lipidology*, 10: 394-409.
- Rosenson, Robert S. 2008. 'Fenofibrate: treatment of hyperlipidemia and beyond', *Expert review of cardiovascular therapy*, 6: 1319-30.
- Sadr-Azodi, O, Å Andrén-Sandberg, N Orsini, and A Wolk. 2012. 'Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study', *Gut*, 61: 262-67.
- Saharia, P, Simeon Margolis, GD Zuidema, and John L Cameron. 1977. 'Acute pancreatitis with hyperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas', *Surgery*, 82: 60-67.
- Sanada, Mitsuhiro, Mikio Tsuda, Ichiro Kodama, Tomohisa Sakashita, Hitoshi Nakagawa, and Koso Ohama. 2004. 'Substitution of transdermal estradiol during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: effects on hypertriglyceridemia', *Menopause*, 11: 331-36.
- Scherer, John, Vijay Singh, CS Pitchumoni, and Dhiraj Yadav. 2014. 'Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis-an update', *Journal of clinical gastroenterology*, 48: 195.
- Schwingshackl, Lukas, and Georg Hoffmann. 2013. 'Comparison of effects of long-term low-fat vs high-fat diets on blood lipid levels in overweight or obese patients: a systematic review and meta-analysis', *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113: 1640-61.

- Seidelmann, Sara B, Brian Claggett, Susan Cheng, Mir Henglin, Amil Shah, Lyn M Steffen, Aaron R Folsom, Eric B Rimm, Walter C Willett, and Scott D Solomon. 2018. 'Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis', *The Lancet Public Health*, 3: e419-e28.
- Shearer, Gregory C, James V Pottala, Susan N Hansen, Verdayne Brandenburg, and William S Harris. 2012. 'Effects of prescription niacin and omega-3 fatty acids on lipids and vascular function in metabolic syndrome: a randomized controlled trial', *Journal of lipid research*, 53: 2429-35.
- Simha, Vinaya. 2020. 'Management of hypertriglyceridemia', *bmj*, 371.
- Singh, Sonal, Hsien-Yen Chang, Thomas M. Richards, Jonathan P. Weiner, Jeanne M. Clark, and Jodi B. Segal. 2013. 'Glucagonlike Peptide 1–Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study', *JAMA Internal Medicine*, 173: 534-39.
- Siri-Tarino, Patty W, Sally Chiu, Nathalie Bergeron, and Ronald M Krauss. 2015. 'Saturated fats versus polyunsaturated fats versus carbohydrates for cardiovascular disease prevention and treatment', *Annual review of nutrition*, 35: 517-43.
- Siri-Tarino, Patty W, Qi Sun, Frank B Hu, and Ronald M Krauss. 2010. 'Saturated fatty acids and risk of coronary heart disease: modulation by replacement nutrients', *Current atherosclerosis reports*, 12: 384-90.
- Skeaff, C Murray, and Jody Miller. 2009. 'Dietary Fat and Coronary Heart Disease', *Annals of nutrition & metabolism*, 55: 173-201.
- Skulas-Ray, Ann, Michael Flock, and Penny Margaret Kris-Etherton. 2013. 'The role of diet in the prevention and treatment of cardiovascular disease.' in, *Nutrition in the prevention and treatment of disease* (Elsevier Inc.).
- Spadaro, L, O Magliocco, D Spampinato, S Piro, C Oliveri, C Alagona, G Papa, AM Rabuazzo, and F Purrello. 2008. 'Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease', *Digestive and Liver Disease*, 40: 194-99.
- Staels, Bart, Jean Dallongeville, Johan Auwerx, Kristina Schoonjans, Eran Leitersdorf, and Jean-Charles Fruchart. 1998. 'Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism', *Circulation*, 98: 2088-93.
- Stern, Linda, Nayyar Iqbal, Prakash Seshadri, Kathryn L Chicano, Denise A Daily, Joyce McGrory, Monica Williams, Edward J Gracely, and Frederick F Samaha. 2004. 'The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely

- obese adults: one-year follow-up of a randomized trial', *Annals of internal medicine*, 140: 778-85.
- Subramanian, Savitha, and Alan Chait. 2012. 'Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1821: 819-25.
- Sumithran, P, Luke A Prendergast, Elizabeth Delbridge, Katrina Purcell, Arthur Shulkes, Adamandia Kriketos, and Joseph Proietto. 2013. 'Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss', *European journal of clinical nutrition*, 67: 759-64.
- Taghibiglou, Changiz, André Carpentier, Stephen C Van Iderstine, Biao Chen, Debbie Rudy, Andrea Aiton, Gary F Lewis, and Khosrow Adeli. 2000. 'Mechanisms of Hepatic Very Low Density Lipoprotein Overproduction in Insulin Resistance evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular apob degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model', *Journal of Biological Chemistry*, 275: 8416-25.
- Tay, Jeannie, Natalie D Luscombe-Marsh, Campbell H Thompson, Manny Noakes, Jonathan D Buckley, Gary A Wittert, William S Yancy Jr, and Grant D Brinkworth. 2015. 'Comparison of low-and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial', *The American journal of clinical nutrition*, 102: 780-90.
- Thompson, P. D., S. M. Yurgalevitch, M. M. Flynn, J. M. Zmuda, D. Spannaus-Martin, A. Saritelli, L. Bausserman, and P. N. Herbert. 1997. 'Effect of prolonged exercise training without weight loss on high-density lipoprotein metabolism in overweight men', *Metabolism*, 46: 217-23.
- Tran, Zung Vu, and Arthur Weltman. 1985. 'Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight: a meta-analysis', *Jama*, 254: 919-24.
- Tremblay, Karine, Diane Brisson, and Daniel Gaudet. 2020. 'Gene expression profiles of recurrent acute pancreatitis risk in patients with sustained chylomicronemia', *Endocrine Journal*: EJ20-0123.
- Tremblay, Karine, Julie Méthot, Diane Brisson, and Daniel Gaudet. 2011. 'Etiology and risk of lactescent plasma and severe hypertriglyceridemia', *Journal of clinical lipidology*, 5: 37-44.
- Tseng, Chin-Hsiao. 2015. 'Sitagliptin increases acute pancreatitis risk within 2 years of its initiation: a retrospective cohort analysis of the National Health Insurance database in Taiwan', *Annals of medicine*, 47: 561-69.

- Wang, Qian, Gang Wang, Zhaoyan Qiu, Xianli He, and Chaoxu Liu. 2017. 'Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis', *Journal of clinical gastroenterology*, 51: 586-93.
- Warden, Bruce A, Jessica Minnier, P Barton Duell, Sergio Fazio, and Michael D Shapiro. 2020. 'Chylomicronemia syndrome: Familial or not?', *Journal of clinical lipidology*.
- Wei, Melissa Y, and Terry A Jacobson. 2011. 'Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis', *Current atherosclerosis reports*, 13: 474-83.
- Wendland, Eliana, Andrew Farmer, Paul Glasziou, and Andrew Neil. 2006. 'Effect of  $\alpha$  linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review', *Heart*, 92: 166-69.
- Williams, Lauren, Katherine S Rhodes, Wahida Karmally, Lori A Welstead, Lori Alexander, and Lindsey Sutton. 2018. 'Familial chylomicronemia syndrome: bringing to life dietary recommendations throughout the life span', *Journal of clinical lipidology*, 12: 908-19.
- Williams, Paul T, Peter D Wood, William L Haskell, and Karen Vranizan. 1982. 'The effects of running mileage and duration on plasma lipoprotein levels', *Jama*, 247: 2674-79.
- Xiao, Changting, Satya Dash, Cecilia Morgantini, and Gary F Lewis. 2013. 'Novel role of enteral monosaccharides in intestinal lipoprotein production in healthy humans', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33: 1056-62.
- Zeng, Yue, Xingpeng Wang, Wei Zhang, Kai Wu, and Jingjing Ma. 2012. 'Hypertriglyceridemia aggravates ER stress and pathogenesis of acute pancreatitis', *Hepato-gastroenterology*, 59: 2318.
- Zhu, Wei, Chongya Dong, Han Du, He Zhang, Jie Chen, Xiaohong Hu, and Feng Hu. 2014. 'Effects of fish oil on serum lipid profile in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *Lipids in health and disease*, 13: 127.
- Zomer, E, Kurinchi Gurusamy, Rachel Leach, Christine Trimmer, Tim Lobstein, S Morris, WPT James, and Nick Finer. 2016. 'Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis', *Obesity reviews*, 17: 1001-11.