

**Exploration d'une anomalie lipidique
(EAL) en 2015:
Place du dosage de l'Apo A et de l'Apo B**

Nabiha KAMAL

Laboratoire de Biochimie

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca

CHU Ibn Rochd de Casablanca

- **Maladies CV** :1^{ère} cause de mortalité dans le monde et sont en augmentation, pays développés (OMS)

- Parmi les **facteurs de risques modifiables, dyslipidémies** jouent un rôle central:
 - ✓ formes du **cholestérol** et des **triglycérides**.
 - ✓ Leurs protéines transporteuses sont:
 - l'**Apolipoprotéine B** pour le LDL-cholestérol
 - l'**Apolipoprotéine A1** pour le HDL-cholestérol.

□ 2 types dyslipidémies

■ **HYPERLIPIDÉMIES**

✓ **Primaires:** Facteurs environnementaux ou Génétique

✓ **Secondaires:** Hypertriglycéridémie / Hypercholestérolémie

■ **HYPOLIPIDÉMIES:** facteurs génétiques

□ **La prise en charge diagnostic** comprend une étape :

✓ Dépister les formes familiales (pronostic sévère)

✓ Vérifier le caractère primaire d'une dyslipidémie

□ **La prise en charge thérapeutique:**

bien codifiée (recommandations européenne)

Elle suppose une bonne évaluation du RCV

Exploration d'une dyslipidémie

Examen clinique

Antécédents

Diagnostic biologique: Que faut-il doser ?

**Bilan lipidique chez patient
après 12 heures de jeûne,
sinon il est nécessaire de différer le
prélèvement**

Exploration d'une Anomalie Lipidique EAL

- **Cholestérol total (CT)**
- **Cholestérol LDL (C-LDL):** calculé ou mesuré
- **Cholestérol HDL (C-HDL)**
- **Triglycérides (TG)**

Aspect du sérum à jeun

- ✓ Dépistage / Diagnostic dyslipidémie
 - ✓ Evaluation du risque CV
 - ✓ Suivi du patient

EAL NORMALE

Chez un patient **sans facteur de risque**

CT \leq 2 g/l

C- LDL $<$ 1,60 g/l (4,1 mmol/l)

C- HDL $>$ 0,40 g/l (1 mmol/l)

Triglycérides $<$ 1,50 g/l (1,7 mmol/l)

En l'absence d'un changement:

habitudes alimentaires, augmentation du poids, prise médicamenteuse spécifique, événement cardiovasculaire, apparition d'un facteur de risque cardiovasculaire

la répétition d'un bilan lipidique plus d'une fois tous les 5 ans n'est pas justifiée.

EAL ANORMALE

- **une confirmation** est indispensable (1 semaine à 1 mois)
- Penser à **rechercher une étiologie**: les causes de l'hyperlipidémie comportent volontiers des maladies évoluant à bas bruit (diabète, hypothyroïdie, maladie rénale ou hépatique)

Faire un bilan restreint:

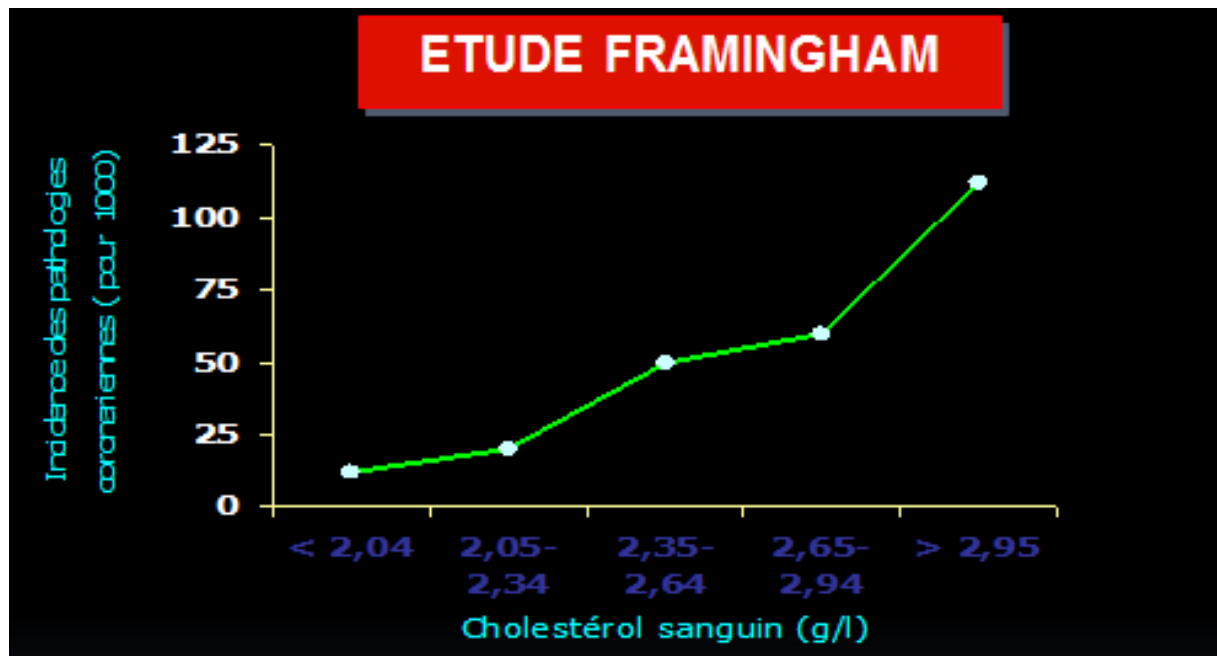
- ✓ Glycémie
- ✓ TSH
- ✓ Enzymes hépatiques
- ✓ Créatinine et bandelettes urinaires

TRIGLYCERIDES

- **Lien complexe entre TG et MCV**
(physiopathologie des hypertriglycéridémies):
Certains facteurs génétiques augmentent TG et d'autres pas
- Il est probable que le type de **LP de transport des TG** soit une part de l'explication:
rôle athérogène bien documenté pour les IDL

CHOLESTEROL

PEC Dyslipidémie = Diminuer le Cholestérol



baisse de 1 % de Cholestérol: baisse de 2 % du Risque coronarien

HypoHDLémie

doit faire contrôler taux HDL (coefficient de variation élevé)

HDL-cholestérol < 0,35 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe:
Facteur risque (Risque vasculaire triplé)

Conduite à tenir:

- Le dosage de l'Apo A permet de contrôler cette baisse (parallèle)
- Dosage des TG: hypertriglycéridémie cause la plus fréquente (cause iatrogène: médicaments hyperglycémifiants)
- Evaluer le risque vasculaire en recherchant la présence de facteurs de risques

HDL : lipoprotéines anti-athérogènes

L'effet anti-athérogène des HDL est dû à :

- leur effet antioxydant,
- leur rôle dans le transport inverse du cholestérol
- leur action anti-inflammatoire.

Le niveau de HDL plasmatiques est inversement corrélé au risque d'incidence des MCV

LDL : lipoprotéines pro-athérogènes

- Études génétiques récentes: **rôle étiologique dans les MCV** (niveau de LDL plasmatiques corrélé au risque d'incidence des MCV).
- Les études thérapeutiques sont formelles: **évolution parallèle du taux LDL et MCV**
Actuellement, on traite une concentration de LDL qui peut être éventuellement normal en fonction du risque vasculaire
- Une forte élévation du taux C- LDL supérieure à 1,90 g/l (doit faire **rechercher une hypercholestérolémie familiale** de pronostic très grave: (RCV*13: temps d'exposition à la maladie)

Seuil/objectif pour le LDL-cholestérol

Nombre de facteur de risque	Seuils de LDL en g/l	Seuils de LDL en mmol/l
Zéro	2,20 g/l	5,7 mmol/l
Un	1,90 g/l	4,9 mmol/l
Deux	1,60 g/l	4,1 mmol/l
Trois	1,30 g/l	3,4 mmol/l
Haut risque	1,00 g/l	2,6 mmol/l

calcul du C-LDL

Formule de Friedewald: C-LDL = CT – [C-HDL + TG/5] en g/l
(TG/5 =VLDL)

LIMITES DU CALCUL: Causes d'erreurs

- **patient non à jeun notamment**
- **Chylomicrons** et la **dyslipidémie de type III**: Même si TG < 3,4 g/l
- **TG supérieure 3,4 g/l : sous-estimation** d'autant plus forte que les TG sont plus élevés: la limite TG est passée de 4 à 3,4 g/l (3,75 mmol/l).

Seuil varie selon les pays: pourrait être source de confusion!

En France, elle a été fixée à **3,4 g/L** (accroître qualité des résultats)

Aux États-Unis et au Royaume-Uni, elle est de **4 g/L**.

Alternative: dosage direct C-LDL

TG: entre 3,4 et 6 g/L : C-LDL pouvait être obtenue par
MAIS: il n'y a **pas de correspondance entre ce C-LDL mesuré et le C-LDL calculé.**

Limites du dosage direct:

TG au dessus de 6 g/L: dosage direct de C-LDL **ne peut plus être utilisé:** Surestimation du C-LDL en méthode directe

Nouvelle Formule de Friedewald ?

- Récemment, une étude portant sur un nombre important de patients a montré qu'on pouvait calculer le LDL-C même en **cas d'élévation des TG au dessus de 4 g/l**

En faisant varier le coefficient de division des TG (normalement de 5) on pouvait obtenir un calcul fiable.

Martin SS et al. Comparaison of a level method vs the Friedwald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. JAMA. 2013; 310 (19): 2061-8

Alternatives au dosage du C-LDL ?

- Risque de sous estimer le rôle des TG et LDL petites et denses
- Deux alternatives possibles par mesure
- ✓ **non HDL-C (États-Unis):**

Cholestérol non-HDL = cholestérol total – HDL-C

- ✓ **Apolipoprotéine B:**
- reflet du nombre de particules athérogènes
- Concentration fortement corrélée à celle LDL-C

A ce jour leur **place reste limitée** en pratique quotidienne

apolipoprotéines A1 / apolipoprotéines B

Validité analytique (HAS)

Reproductibilité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B apparaît aujourd'hui satisfaisante

Les **apolipoprotéines** constituent la **partie protéique des lipoprotéines** (transportent les lipides).

La plupart des lipoprotéines sont **riches en cholestérol** –ou **triglycérides**- et transportent les lipides dans tout l'organisme pour qu'ils soient capturés par les cellules.

Apolipoprotéine A1 (ApoA1)

L'apolipoprotéine A protéine de transport de l'HDL.

Le **transport dit inverse des HDL** est le seul moyen par lequel les cellules peuvent se débarrasser de leur excès de cholestérol.

La concentration Apo A peut être mesurée directement et tend à augmenter ou diminuer avec les concentrations en HDL.

Le déficit en Apo A-I apparaît bien corrélé avec l'augmentation du risque de développer une maladie coronarienne et/ou un accident vasculaire périphérique.

Intérêt de l'apoprotéine A1

Indications techniques:

Réserver l'**apoA1** pour **confirmer la validité technique du dosage C-HDL**

Ce dosage doit être réalisé **sur prescription médicale, et éventuellement sur recommandation du biologiste SEULEMENT SI :**

- ✓ **C-HDL est < 0,90 mmol/l (0,35 g/L)**
- ✓ en cas de **suspicion d'interférence analytique** au dosage direct de C-HDL:
 - **gammopathies** mono ou oligoclonales, quand le C-HDL est très bas: **interférence négative** avec certains réactifs.
 - **hypertriglycémie** > 7 g/l (8 mmol/l): **interférence positive** proportionnelle
 - **hyperbilirubinémie**

Interprétation

La concentration en Apo A-I reflète la quantité de HDL dans le sérum.

Une concentration diminuée en Apo A-I est associée avec une diminution des HDL et donc une diminution de l'épuration de l'excès de cholestérol de votre organisme.

Dans le cadre d'une EAL

Le dosage du **C-HDL** est aujourd'hui suffisamment fiable pour les valeurs supérieures ou égales à 0,35 g/L et valide sur le plan analytique Il n'y a donc pas lieu de le contrôler systématiquement par un dosage de l'apolipoprotéine A1.

Dans le cadre de la détermination des risques cardiovasculaires

Les recommandations sur la stratégie de prévention des risques cardiovasculaires, **n'incluent pas les Apo A1 au sein de la prise en charge des patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires** (dont la dyslipidémie).

Indications médicales

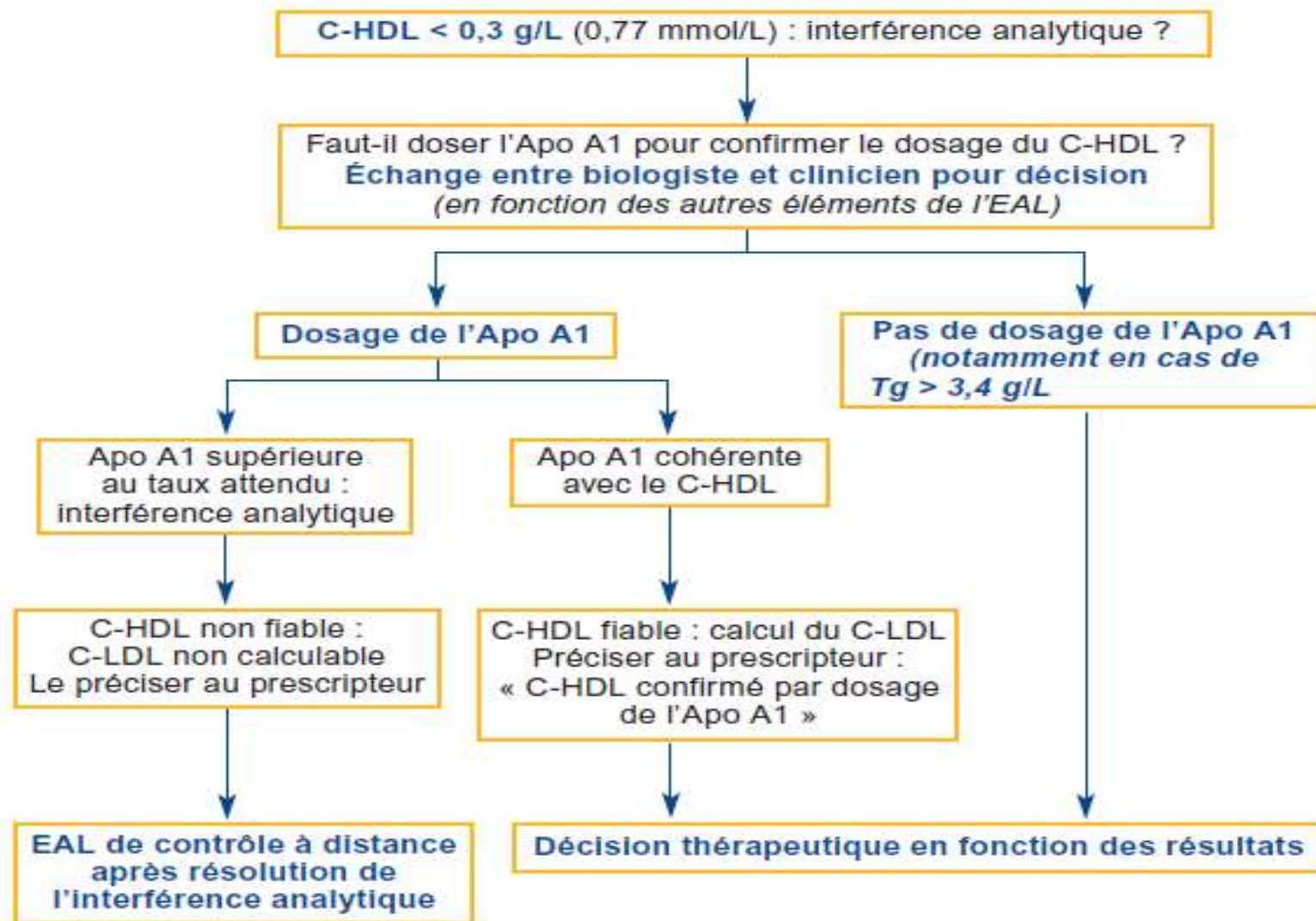
Le dosage de l'apolipoprotéine A1 présente un impact sur la prise en charge thérapeutique **uniquement dans le cadre de :**

- quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique, ...)
- formes extrêmes de dyslipidémies complexes.

En dehors de ces contextes, il n'y a aucun intérêt clinique actuellement démontré au dosage de l'apolipoprotéine A1.

place du dosage de l'apolipoprotéine A dans le cadre d'une EAL.

Rapport d'évaluation de la HAS. www.has-sante.fr Juin 2009



Les échanges le plus rapidement possible: doser l'apolipoprotéine A1 sur le même prélèvement initial.

Apolipoprotéine B (ApoB)

L'Apo est une **protéine** qui constitue une part essentielle des lipoprotéines de très faible densité (**VLDL**) et des lipoprotéines de faible densité (**LDL**).

Les concentrations d'Apo B tendent à refléter les concentrations de LDL-C, mais à la différence du LDL-C calculé, les concentrations d'Apo B sont mesurées directement.

d'autres marqueurs de risque cardiaque émergents tels que l'Apo A-I, la Lp (a), et la CRP us, peuvent offrir des informations complémentaires valables.

Les concentrations *élevées* d'Apo B correspondent à des concentrations élevées de LDL-C et sont associées à un plus grand risque de pathologie coronarienne.

Intérêt du dosage de l'apolipoprotéine B

Dans le cadre d'une EAL

un dosage d'apolipoprotéine B ne peut être prescrit **qu'après une EAL**,

Lorsque la concentration **en triglycérides est supérieure à 3,4 g/L** (3,9 mmol/L), la formule de Friedewald permettant le calcul du C-LDL devient inexacte, le dosage de l'Apo B peut être indiqué:

- ✓ Des **mesures hygiéno-diététiques** peuvent alors être mises en place pour réduire la concentration en Tg au-dessous de 3,4 g/L, ce qui permettra de calculer la concentration en C-LDL après une nouvelle EAL et d'adapter ensuite la conduite thérapeutique
- ✓ Alternativement, **si l'hypertriglycéridémie persiste, le clinicien pourra être amené à demander un dosage direct du C-LDL**
- ✓ Un dosage de **l'apolipoprotéine B** peut optionnellement être réalisé pour estimer la concentration de particules pro-athérogènes.

la HAS insiste sur la nécessité de la réalisation d'étude permettant de définir clairement quelle stratégie diagnostique doit être utilisée lorsque la concentration en triglycérides est supérieure à 3,4 g/L (3,88 mmol/L).

Le remplacement du C-LDL calculé par l'ApoB n'a guère d'intérêt: aucune recommandation publiée pour le suivi des patients en prévention secondaire.

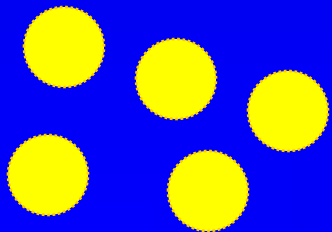
Dans le cadre du suivi thérapeutique

Faible intérêt

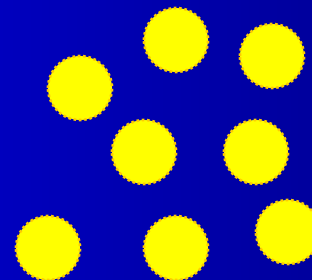
- toutes les recommandations sur les valeurs seuils de traitement étant faites sur des valeurs de **C-LDL calculées** avec la formule de Friedewald et pas sur les valeurs de **C-LDL mesurées** directement ou sur l'**ApoB**, ces deux dernières valeurs n'ont pas d'applicabilité réelle dans la prise en charge du patient.
- d'autre part, pas de données publiées pour le suivi des patients, même si la **corrélation C-LDL/apoB est bonne**, le taux **d'ApoB peut être différent pour une même valeur de LDL** (*cas des HCF: hyperlipidémie combinée familiale*)

Apo B and non HDL-c

- Small dense LDL particles are more atherogenic
- 1 copy of Apo B per LDL particle. Subjects with dense LDL particles may have normal LDL-c and high apo B (hyperabobetalipoproteinemia)
- Apo B reflects the number of LDL particles and VLDL and remnant lipoproteins
- Non HDL-c is the sum of cholesterol in LDL, VLDL and Lp(a)



LDL-c 1,25 g/l
in a normal
subject



LDL-c 1,25 g/l
in a normal
subject

Dans le cadre de la détermination des risques cardiovasculaires

Les recommandations sur la stratégie de prévention des risques cardio-vasculaires, **n'incluent pas les Apo B au sein de la prise en charge des patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires** (dont la dyslipidémie),

Indications médicales

ne présente un impact sur la prise en charge thérapeutique que dans le cadre:

- ✓ quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique, ...)
- ✓ formes extrêmes de dyslipidémies complexes.

Le dosage ne doit être réalisé que sur **prescription médicale** et dans le cadre de **consultations spécialisées**.

– **Important pour le typage des dyslipidémies mixtes:** proposer l'**apoB** en plus de l'EAL pour différencier

- ✓ hyperlipidémie type III (*apoB normale ou basse*)
- ✓ hyperlipidémie mixte (*apoB élevée*)
- ✓ hyperlipidémie combinée familiale ou HCF (*apoB très élevée*):

	ApoB	CT	TG	CLDLu
Mixte classique:	1,47	7,63	3,80	4,70
Mixte HCF:	1,81	7,49	4,73	4,85
Type III (traité)	0,89	7,41	3,85	2,69

(*apoB en g/l, lipides en mmol/l*)

place du dosage de l'apolipoprotéine B (et C-LDL) dans le cadre d'une EAL.

Rapport d'évaluation de la HAS. www.has-sante.fr Juin 2009

Tg > 3,4 g/L (3,9 mmol/L)

Faut-il doser l'Apo B (ou le C-LDL direct) ?
Échange entre biologiste et clinicien pour décision

Dosage de l'Apo B
(ou du C-LDL direct)

Décision thérapeutique en fonction des résultats

Pas de dosage de l'Apo B
(ni du C-LDL direct)
Mesures hygiéno-diététiques
pour réduire l'hypertriglycémie

EAL de contrôle à distance (3 semaines)

Les échanges doivent être réalisés le plus rapidement: doser l'apolipoprotéine A1 sur le même prélèvement initial.

PRINCIPAUX MESSAGES

- Le dépistage d'une dyslipidémie repose sur l'EAL. Tous les adultes doivent être dépistés mais il n'est pas justifié de répéter ce bilan s'il est normal.
- Cinq niveaux « cibles » de LDL-cholestérol définissent l'intervention thérapeutique; ces objectifs sont déterminés en fonction de l'état vasculaire du patient et de ses facteurs de risque cardiovasculaire associés.

PRINCIPAUX MESSAGES

- Se méfier des erreurs sur le **C-LDL** calculé selon Friedewald (patient non à jeûn notamment)
- Etre vigilant dans les hypertriglycéridémies > 8 mmol/l:

Surestimation du C-HDL en méthode directe
Surestimation du C-LDL en méthode directe

PRINCIPAUX MESSAGES

Au total, l'HAS a considéré qu'il n'y'a pas d'utilité clinique actuellement démontrée au dosage des **Apo A1** et/ou **Apo B** (ou de C-LDL direct) dans la prise en charge des dyslipidémies courantes ;

ce dosage ne conserve qu'une utilité dans des **indications médicales très restreintes** dans les rares cas de dyslipidémie complexe ou génétique qu'un éventuel dosage pourra, sur **prescription du clinicien**, aider à décider d'une thérapeutique et dans une **indication technique**

C-HDL \geq 0,3 g/L

TG \leq 3,4 g/L,