

PROBIOQUAL – E.P.U. de BIOLOGIE

Séance du 13/03/06

Bilan lipidique: nouvelles recommandations, nouvelles nomenclature

Agnès SASSOLAS, biologiste P.H.

UF Lipides- Dyslipidémies - Biochimie

Groupe Hospitalier Est

Le bilan lipidique :
Modifications de la cotation,
nouvelles recommandations pour la
prise en charge des patients
dyslipidémiques

Arrêté du 20 septembre 2005 modifiant la NABM
Recommandations de l'AFSSAPS/ANAES de mars 2005

NABM : Lipides

Les analyses de cette rubrique doivent être réalisées sur du sérum prélevé chez un patient à jeun depuis 12 heures. Si le patient n'est pas à jeun, il est nécessaire de différer le prélèvement.

| | | |
|------|---|------|
| 0580 | Cholestérol total..... | B 5 |
| 0590 | Triglycérides..... | B 10 |
| | Les cotations des actes 0580 et 0590 ne sont pas cumulables avec celles des actes 0996, 1602, 1603 et 2001. | |
| 0996 | Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)..... | B 55 |
| 1603 | Apolipoprotéine A1..... | B 30 |
| | Ce dosage ne peut être réalisé que dans le cadre de l'EAL (examen 0996). | |
| 1602 | Apolipoprotéine B..... | B 30 |
| | Ce dosage ne peut être réalisé que dans le cadre de l'EAL (examen 0996). | |
| 2001 | Dosage du cholestérol-LDL (C-LDL)..... | B 30 |
| | Par une méthode enzymatique, directe, standardisée et automatisable à l'exception de toute autre méthode. | |
| | Ce dosage ne peut être réalisé que dans le cadre de l'EAL (examen 0996). | |

Nota. - Toute prescription partielle de C-HDL et/ou de C-LDL et/ou d'apolipoprotéine A1 et/ou d'apolipoprotéine B amène le biologiste à réaliser - et à coter - l'ensemble des examens de l'EAL (aspect, CT, TG, C-HDL et C-LDL calculé).

EAL

Aspect du sérum, cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL et le calcul du cholestérol-LDL :

- aspect du sérum, au moment de la décantation du sérum :

En cas d'opalescence ou de lactescence, vérifier l'aspect du sérum conservé à 4 °C pendant 12 heures ;

- cholestérol total (CT) ;

- triglycérides (TG) ;

- cholestérol-HDL (C-HDL) :

Dosage direct du cholestérol-HDL par une méthode enzymatique, standardisée et automatisable ou dosage indirect du cholestérol-HDL dans le surnageant obtenu après précipitation des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B.

Quand le dosage du cholestérol-HDL est inférieur à 0,90 mmol/L (0,35 g/L) ou supérieur à 2,05 mmol/L (0,80 g/L), le biologiste pourra contrôler ce résultat en réalisant et cotant à son initiative le dosage de l'apolipoprotéine A1 (1603) ;

- calcul du cholestérol-LDL (C-LDL) :

Calcul du cholestérol-LDL

Quand le taux des triglycérides est inférieur à 3,75 mmol/l (3,4 g/L), le cholestérol-LDL est exclusivement obtenu par calcul à partir de la formule de Friedewald :

$C\text{-LDL} = (CT) - (C\text{-HDL}) - (TG/2,2)$ pour les dosages exprimés en mmol/L.

$C\text{-LDL} = (CT) - (C\text{-HDL}) - (TG/5)$ pour les dosages exprimés en g/L.

Quand le taux des triglycérides est supérieur à 3,75 mmol/L (3,4 g/L), le calcul du cholestérol-LDL par la formule de Friedewald est inexact ; le biologiste pourra à son initiative réaliser et coter :

- soit le dosage de l'apolipoprotéine
- soit le dosage du cholestérol-LDL par une méthode directe enzymatique automatisable (2001).

B (1602)

Commentaires sur la cotation

- **Inexactitudes de la formule de Friedewald**
- **Dosage direct du C-LDL: des difficultés à connaître**
- **Intérêt des dosages d'apoprotéines B et A1**
- **Disparition de la Lp(a) et du lipidogramme**

Formule de Friedewald: calcul du CLDL

$$\text{CLDL} = \text{CT} - \text{CHDL} - 0,45 \times \text{TG} \text{ en mmol/l } \textit{ou} \text{ CT} - \text{CHDL} - 0,20 \times \text{TG} \text{ en g/l}$$

- Erreur (sous-estimation) d'autant plus forte que les triglycérides sont plus élevés: la limite est passée heureusement de 4 à 3,5 g/l (3,75 mmol/l).
- Même si les triglycérides sont < 3,75 mmol/l, 2 causes d'erreur: la présence de chylomicrons et la dyslipidémie de type III.
- Le remplacement du C-LDL calculé par le dosage direct du CLDL a des limites.
- Le remplacement du CLDL calculé par l'apoB n'a guère d'intérêt: aucune recommandation publiée pour le suivi des patients en prévention secondaire.

Inexactitude de la formule de Friedewald

| <u>Dyslipidémie s</u> | Triglycérides mmo/l | C-LDL calculé mmo/l (FriedW) | C-LDL mesuré mmol/l (ultraC) | apoB g/l |
|------------------------|------------------------|--|--|--------------------|
| HTG +chylo ? | 3,94 | 1,75 | 3,23 | 0,87 |
| Type III traité | 3,85 | 4,65 | 2,69 | 0,89 |
| Type III | 5,50 | 9,10 | 3,01 | 1,25 |
| HTG | 4,55 | 4,04 | 4,27 | 1,50 |
| Mixte | 4,73 | 4,45 | 4,85 | 1,71 |
| Mixte | 5,22 | 3,98 | 5,02 | 1,75 |

Dosage direct du C-LDL:

performances des différentes méthodes

| | Corrélations Friedewald Ultracentrifug. | Chylomicrons Triglycérides Interférence | VLDL Triglycérides Interférence | HDL élevée Interférence | IDL Type III interférence |
|--|--|---|---|---------------------------------------|---|
| « Daïchi » <i>2 détergents</i> <u>Biomérieux</u> <u>Dade-Behring</u> <u>Beckman</u> | BONNE | NON <i>(jusqu'à 10 mmol/l de TG)</i> | OUI Interférence positive: +10% à partir de 8 mmol/l de TG | NON | OUI+ |
| « Kyowa » <i>αcyclodextrine</i> <u>Roche</u> <u>Kone</u> | BONNE | NON <i>(jusqu'à 20 mmol/l de TG)</i> | NON | OUI | OUI++ |
| « Wako » <i>inhib/catalase</i> <u>Abott Olympus</u> <u>Vitros</u> | BONNE | NON <i>(jusqu'à 20 mmol/l de TG)</i> | OUI Interférence positive: +10% à partir de 8 mmol/l de TG | OUI | OUI++ |
| « Denka-Seiken » <i>surfactant</i> <u>Randox</u> | MEDIOCRE (surdose les valeurs hautes) | NON <i>(jusqu'à 20 mmol/l de TG)</i> | OUI Interférence positive: +10% à partir de 8 mmol/l de TG | NON | NON |

Intérêt de l'apoprotéine B

– Faible pour le suivi thérapeutique

- pas de données publiées pour le suivi des patients.
- même si la corrélation CLDL/apoB est bonne, le taux d'apoB peut être différent pour une même valeur de LDL (*cas des HCF: hyperlipidémie combinée familiale*)

– Important pour le typage des dyslipidémies mixtes

- Différencier un **type III** (*apoB normale ou basse*) d'une hyperlipidémie **mixte** (*apoB élevée*) ou d'une hyperlipidémie combinée familiale ou **HCF** (*apoB très élevée*):

| <u>Exemples:</u> | 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)

Intérêt de l'apoprotéine A1

- **Dosage excessif** si le CHDL est $< 0,90$ ou $> 2,05$ mmol/l.
- **Intéressant si interférence** au dosage direct de **CHDL**:
 - quand le CHDL est très bas: interférence négative des gammopathies mono ou oligoclonales avec certains réactifs.
 - En cas d'hypertriglycéridémie > 7 g/l (8 mmol/l): interférence positive proportionnelle au taux de TG.

Cas particulier du fibrotest:

- **FibroTest^R** et **ActiTest^R**: *algorithme de calcul* (protégé par un brevet) pour l'évaluation de la fibrose hépatique.
- Paramètres: apoA1, α 2macroglobuline, haptoglobine, bilirubine, gammaGT (+ ALAT pour Actitest)
- Facturation: B30 + B55 (EAL) ?!

La Lp(a) disparaît de la nomenclature (B50)

- **La Lp(a) > 0,30 g/l** : marqueur additionnel de risque cardiovasculaire bien reconnu maintenant.
- **Son taux est génétiquement déterminé** et son dosage ne doit pas être répété en dehors des variations possibles (diabète, IRC, ménopause, syndrome néphrotique, greffe).
- **Intérêt**: apprécier le risque global du patient
 - AVC et AIT
 - Hypercholestérolémies familiales (facteur additionnel)
 - Coronaropathies (parfois le seul facteur retrouvé)

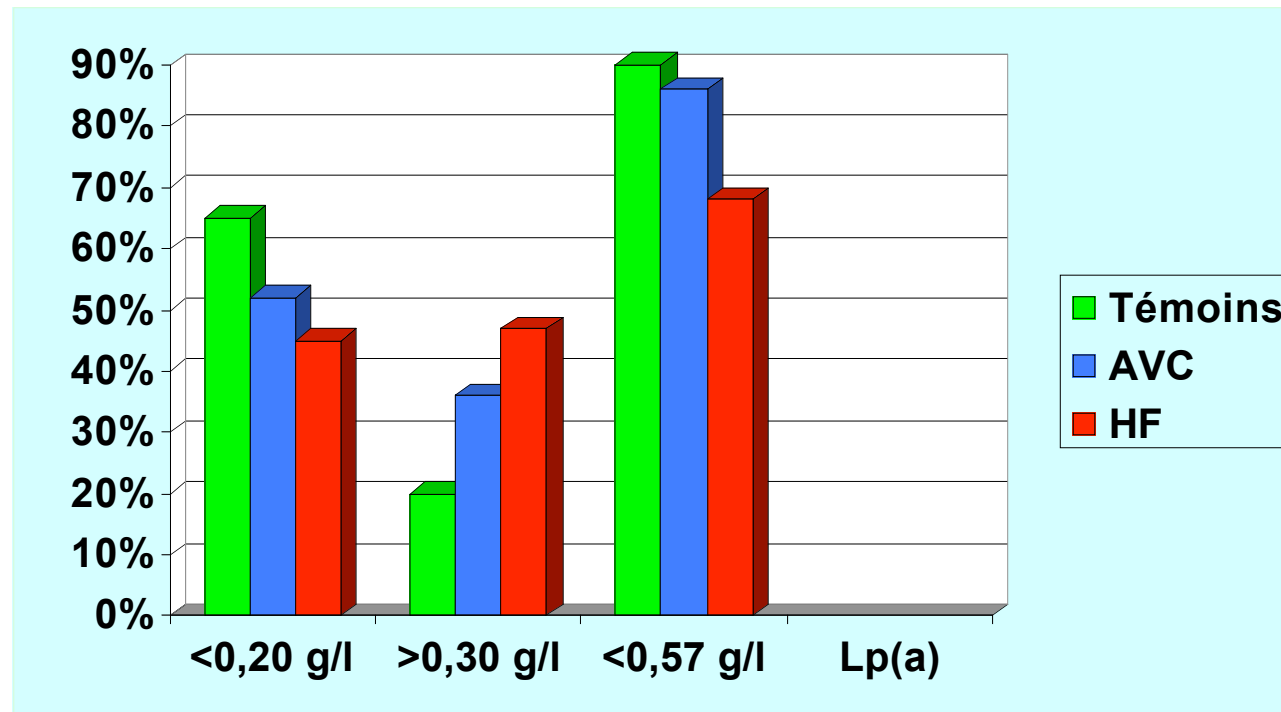
« La détermination de la Lp(a) est toutefois un élément intéressant pour situer le risque d'un patient dyslipidémique » (Afssaps 2005)

Répartition des valeurs de Lp(a) en pourcentage de population étudiée:

Témoins: valeurs de la littérature (voir bibliographie)

AVC: 215 patients en 2005

Hypercholestérolémies familiales: 184 patients (2002-5)



En conclusion sur la nouvelle nomenclature...

- Ne pas hésiter à proposer l'**apoB** en plus de l'EAL dans les hyperlipidémies mixtes.
 - Réserver l'**apoA1** aux risques d'erreur sur le dosage direct du C-HDL.
 - 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 (Roche notamment)
 - Surestimation du C-LDL en méthode directe (sauf Roche, Kone)
- Et espérer le retour de la Lp(a) dans la nomenclature...

Afssaps:

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

www.afssaps.sante.fr

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE

RECOMMANDATIONS

Mars 2005

Ce document est une actualisation des Recommandations de Bonne pratique « Prise en charge des dyslipidémies » (Afssaps Septembre 2000) et « Modalités de dépistage et de diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire » (Anaes*, Janvier 2000).

**Anaes: agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé*

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.**
- **La prescription d'hypolipémiants n'est pas justifiée chez de nombreux patients; la base du traitement est la diététique.**
- **La surveillance de l'efficacité et de la tolérance commence entre 1 et 3 mois après le début du traitement.**

MODALITES DE REALISATION DU BILAN LIPIDIQUE

- Le bilan lipidique doit être fait après 12 heures de jeûne. En cas de valeurs anormales, une confirmation est indispensable.
- Le bilan en première intention doit consister en une EAL
- Chez un patient sans facteur de risque,
le bilan lipidique suivant sera considéré comme normal :

| | |
|-------------------------|-----------------------------------|
| LDL- cholestérol | < 1,60 g/l (4,1 mmol/l) |
| Triglycérides | < 1,50 g/l (1,7 mmol/l) |
| HDL-cholestérol | > 0,40 g/l (1 mmol/l) |

- Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition d'un facteur de risque cardiovasculaire.

MODALITES DE REALISATION DU BILAN LIPIDIQUE (suite)

- En règle générale, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage **au-delà de 80 ans n'est pas justifiée.**
- En l'absence d'un changement des habitudes alimentaires ou d'une intervention médicamenteuse spécifique, d'un événement cardiovasculaire ou d'une augmentation du poids, la répétition d'un bilan lipidique **plus d'une fois tous les 5 ans n'est pas justifiée.**

Facteurs de risque cardiovasculaires devant être pris en compte pour le choix de l'objectif thérapeutique (C-LDL)

- **Age** - homme de 50 ans ou plus
- femme de 60 ans ou plus
- **Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce**
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ;
 - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin.
- **Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans**
- **Hypertension artérielle permanente traitée ou non** (*se reporter aux recommandations spécifiques*)
- **Diabète de type 2 traité ou non** (*se reporter aux recommandations spécifiques*)
- **HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe**

Facteur protecteur

- **HDL-cholestérol > 0,60 g/l** (1,5 mmol/l) : soustraire alors "un risque" au score de niveau de risque

Exemple : une femme de 60 ans ayant une concentration de HDL-cholestérol égale à 0,70 g/l (1,8 mmol/l), est considérée comme sans facteur de risque.

OBJECTIF THERAPEUTIQUE

Il est fonction du nombre de facteurs de risque :

-en l'absence de facteur de risque:

- **C-LDL < 2,20 g/l (5,7 mmol/l)**

-en présence d'un facteur de risque

- **C-LDL < 1,90 g/l (4,9 mmol/l)**

-en présence de deux facteurs de risque

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

-en présence de plus de deux facteurs de risque

- **C-LDL < 1,30 g/l (3,4 mmol/l)**

- **en présence d'antécédents de maladie cardiovasculaire avérée** ou de risques équivalents: **C-LDL < 1 g/l (2,6 mmol/l).**

Les trois catégories de patients à haut risque cardiovasculaire pour lesquels le C-LDL doit être < 1 g/l (2,59 mmol/l)

1/ Les patients en prévention secondaire ayant des antécédents :

- de maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, IDM, IDM silencieux documenté),
- de maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II).

2/ Les patients ayant un diabète de type 2, sans antécédent vasculaire mais ayant un haut risque cardiovasculaire défini par :

- une atteinte rénale,
- ou au moins deux des facteurs de risque suivants :
 - o les mêmes que cités précédemment:
 - âge (homme, femme)
 - antécédents familiaux de maladie coronaire précoce
 - tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
 - hypertension artérielle permanente traitée ou non
 - HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l)
 - o microalbuminurie (> 30 mg/24 heures).

3/ Les patients ayant un risque >20% de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque)

TRAITEMENT DU PATIENT DYSLIPIDEMIQUE

- Tout sujet ayant un cholestérol-LDL $> 1,60$ g/l (4,1 mmol/l), ainsi que tout sujet ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, doit bénéficier d'une **prise en charge diététique**, afin de modifier son mode de vie et son alimentation.
- Le traitement diététique sera toujours associé à des conseils **d'activité physique régulière**, comme par exemple, la marche rapide quotidienne pendant 30 minutes.
- Une **prise en charge des facteurs de risque associés** est nécessaire : tabagisme, diabète de type 2, HTA.
- La mesure de la **glycémie à jeun doit être systématique** en cas de dyslipidémie.
- **L'élévation isolée des triglycérides** entre 1,7 et 4,6 mmol/l nécessite avant tout un **traitement diététique**; les valeurs de triglycérides persistantes au-delà de 4,6 mmol/l peuvent justifier un recours aux fibrates.

Traitement diététique

1. **limitation de l'apport en acides gras saturés** (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono ou poly-insaturés ;
2. **augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturés** oméga 3 (poissons) ;
3. **augmentation de la consommation de fibres** et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers ;
4. **limitation du cholestérol alimentaire**, voire utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

Et limiter la consommation d'alcool, contrôler le poids et corriger une sédentarité excessive...

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

- Statines** (Zocor, Tahor, Elisor-Vasten, etc...)
- Fibrates** (Lipanthyl, Lipur, etc...)
- Résines** (Questran)
- Inhibiteur de l'absorption** intestinale du cholestérol (Ezitrol)
- Acide nicotinique** (AMM depuis Janvier 2006)

-Traitement des âges extrêmes:

-Enfant:

- Le **dépistage doit être ciblé**; il est justifié chez les **enfants à risque** (surpoids et antécédents familiaux)
- L'enfant doit bénéficier de recommandations diététiques; la prescription d'un hypolipémiant relève d'un avis spécialisé.

-Sujet âgé:

- En prévention secondaire, les nouvelles études d'intervention confirment le **bénéfice d'une prise en charge entre 70 et 80 ans**.
- Chez les sujets de plus de 80 ans, il n'est *pas recommandé de commencer un traitement en prévention primaire*.
- En prévention secondaire, le traitement sera prolongé s'il est bien supporté, s'il y a cumul de facteurs de risque et absence d'autres pathologies graves.

Surveillance du traitement

- Transaminases : au moins une fois dans les 3 mois après le début du traitement.
 - Contrôle annuel recommandé. L'arrêt du traitement justifié devant une augmentation persistante (contrôlée à un mois) des ASAT ou des ALAT, au-delà de 3 fois la limite supérieure à la normale.
- CPK :
 - A contrôler avant traitement en cas d'insuffisance rénale, hypothyroïdie, ATCD maladie musculaire, patient > 70 ans.
 - A doser devant tout symptôme musculaire inexplicé apparaissant sous traitement.
 - Surveillance systématique des CPK: aucun intérêt démontré en l'absence de signes cliniques.

En conclusion: comment intégrer ces recommandations sur les comptes-rendus?

- **Mettre les bornes proposées pour TG, CLDL CHDL**
- **Mettre des bornes pour le cholestérol total??**
 - Si oui: mettre des bornes pédiatriques (CT < 5 mmol/l si < 20 ans)
 - **Proposition: 3,6 à 6 mmol/l** (1,4 à 2,35 g/l) pour un adulte (*10° percentile à 30 ans et 90° percentile à 45 ans*)
- **Faire figurer le but thérapeutique (C-LDL)** en prévention primaire (pas d'antécédent personnel coronaire ou vasculaire) ou secondaire (antécédents).
- **Mettre une borne inférieure pour le C-LDL** (pour les dénutritions, malabsorption,...): 2 mmol/l soit 0,77 g/l (10° percentile pour 30 ans) ou 2,60 mmol/l soit 1 g/l (10° percentile pour 50 ans).

BIBLIOGRAPHIE

- **Lp(a) : valeurs référence**
 - Kostner GM, Gries A, et al Clin Chim Acta 1990, 188: 187-192
 - Steinmetz J, Tarallo P, et al Presse Med 1994, 23: 1695-1698
 - Slunga L, Asplund K, et al J Clin Epidemiol 1993, 46: 617-624
- **Lp(a): risque cardiovasculaire**
 - Seman LJ, DeLuca C, et al (Framingham study) Clin Chem 1999, 45: 1039-1046
 - Aras D, Geyik B et al Coron Artery Dis 2006, 17: 159-163
- **Dosage direct du C-LDL**
 - Nauck M, Warnick GR and Rifai N. Clin Chem 2002, 48: 236-254
 - Miller G, Waymack PP, et al Clin Chem 2002, 48: 489-498
 - Bayer P, Veinberg F, et al. Ann Biol Clin 2005, 63: 27-41