



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

PLACE DES DOSAGES DES APOLIPOPROTEINES A1 ET B DANS LE BILAN LIPIDIQUE

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

SEPTEMBRE 2008

Service évaluation des actes professionnels

Ce rapport est téléchargeable sur

www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en septembre 2008

© Haute Autorité de santé – 2008

L'EQUIPE

Ce dossier a été réalisé par M. le Dr Cédric CARBONNEIL, docteur ès sciences, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels et Mme le Dr Dominique BENEDITTINI, chargée de projet.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Mme Sylvie LASCOLS.

L'organisation de la réunion et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Louise Antoinette TUIL.

Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Dr Sun Hae LEE-ROBIN
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean DAVID, docteur ès sciences

Service documentation et information des publics
Chef de service, Mme le Dr Frédérique PAGES, docteur ès sciences
Adjointe au chef de service, Mme Christine DEVAUD

TABLE DES MATIERES

L'EQUIPE	3
TABLE DES MATIERES	4
TEXTE COURT	8
I. INTRODUCTION	8
II. CONTEXTE	8
III. EVALUATION	9
III.1. ANALYSE CRITIQUE DES DONNEES DE LA LITTERATURE	9
III.1.1. Publications étudiées.....	9
III.1.2. Efficacité.....	9
III.1.3. Sécurité	10
III.1.4. Place dans la stratégie diagnostique et thérapeutique	10
III.2. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	11
III.2.1. Préambule	11
III.2.2. Validité analytique des dosages lipidiques.....	11
III.2.3. Place des apolipoprotéines A1 et B dans l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL).....	12
IV. CONCLUSION	13
IV.1. DOSAGE DE L'APOLIPOPROTEINE A1	13
IV.2. DOSAGE DE L'APOLIPOPROTEINE B	15
IV.3. PERSPECTIVES	17
LISTE DES ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	20
CONTEXTE	21
I. PATHOLOGIE CONCERNEE : ANOMALIES LIPIDIQUES ATHEROGENES	21
IV.4. LES LIPIDES SERIQUES, APOPROTEINES ET APOLIPOPROTEINES	21
IV.4.1. Les lipides	21
IV.4.2. Les lipoprotéines (LP) et apolipoprotéines (Apo)	21
IV.5. CLASSIFICATION DES DYSLIPIDEMIES	23
IV.6. DYSLIPIDEMIES ATHEROGENES ET ATHEROSCLEROSE	25
IV.6.1. Physiopathologie de l'athérosclérose.....	25
IV.6.2. Épidémiologie des dyslipidémies athérogènes.....	26
V. DESCRIPTION TECHNIQUE DES DOSAGES	31
V.1. DOSAGES DES APOLIPOPROTEINES A1 ET B	31
V.2. DOSAGE DES DIFFERENTES FRACTIONS DE CHOLESTEROL	32

V.2.1.	Cholestérol Total.....	32
V.2.2.	Dosage du Cholestérol-HDL	32
V.2.3.	Calcul ou dosage direct du C-LDL.....	34
VI.	CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE	35
VI.1.	CONDITION ACTUELLE DE LA PRISE EN CHARGE EN FRANCE.....	35
VI.2.	IDENTIFICATION DANS LES NOMENCLATURES ETRANGERES	37
	ÉVALUATION.....	39
I.	ANALYSE CRITIQUE DES DONNEES DE LA LITTERATURE	39
VI.3.	RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	39
VI.3.1.	Sources d'informations.....	39
VI.3.2.	Stratégie et résultats de la recherche.....	39
VI.3.3.	Critères de sélection des articles.....	43
VI.3.4.	Littérature analysée.....	43
VI.4.	ÉVALUATION DE L'EFFICACITE DES DOSAGES DES APOLIPOPROTEINES A1 ET B.....	43
VI.4.1.	Validité analytique	43
VI.4.2.	Validité clinique	44
VI.5.	SECURITE, COMPLICATIONS DE L'ACTE.....	46
VI.6.	PLACE DES DOSAGES DES APOLIPOPROTEINES A1 ET B DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE, PREVENTIVE ET THERAPEUTIQUE	46
VI.6.1.	Indication technique : couplage systématique C-HDL /ApoA1 si C-HDL extérieur à [0,9 mmol/L - 2,05 mmol/L].....	46
VI.6.2.	Dosage de l'apolipoprotéine B, dosage direct de C-LDL ou calcul de Cholestérol non-HDL (C-non HDL) lorsque la concentration en triglycérides est supérieure à 4 g/l	47
VI.6.3.	Place des dosages des apolipoprotéines A1 et B dans la prise en charge de patients présentant des risques de pathologies cardiovasculaires (hors diabète et syndrome métabolique).....	49
VI.6.4.	Place des apolipoprotéines A1 et B dans l'évaluation du risque cardiovasculaire en population générale	58
VI.6.5.	Place des dosages lipidiques dans la prévention cardiovasculaire des patients diabétiques.....	67
VI.6.6.	Place des dosages lipidiques dans la prévention cardiovasculaire des syndromes métaboliques et des résistances à l'insuline.....	72
VI.6.7.	Place des dosages lipidiques dans la prévention des coronaropathies précoces lors des dyslipidémies génétiques.....	75
VI.6.8.	Place des apolipoprotéines dans la stratégie thérapeutique : suivi des patients sous traitement hypolipémiant.....	76
VI.7.	INTERET EN SANTE PUBLIQUE	77
VI.7.1.	Impact sur la morbi-mortalité	77
VI.7.2.	Impact médico-économique	77
VI.7.3.	Impact sur les politiques et programmes de santé publique	79

VI.8. CONCLUSIONS DE L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE	79
VII. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL.....	81
VII.1. CONTEXTE REGLEMENTAIRE ET VOLUMES D'ACTE	81
VII.2. VALIDITE ANALYTIQUE DES DOSAGES LIPIDIQUES	82
VII.3. PLACE DES APOLIPOPROTEINES A1 ET B DANS L'EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE (EAL).....	83
VII.4. APOLIPOPROTEINE A1	84
VII.5. APOLIPOPROTEINE B ET CHOLESTEROL LDL.....	84
VII.6. AUTRES REMARQUES	86
CONCLUSION.....	88
I. DOSAGE DE L'APOLIPOPROTEINE A1.....	88
I.1. INDICATION TECHNIQUE	88
I.2. INDICATIONS MEDICALES.....	88
II. DOSAGE DE L'APOLIPOPROTEINE B.....	90
II.1. INDICATION TECHNIQUE	90
II.2. DOSAGE DIRECT DU C-LDL	90
II.3. INDICATIONS MEDICALES.....	90
VIII. PERSPECTIVES	92
VIII.1. VALIDITE ANALYTIQUE DES DOSAGES DES APOLIPOPROTEINES A1 ET B, DU HDL ET DU LDL	92
VIII.2. REFLEXION SUR LES FACTEURS DE RISQUES CARDIOVASCULAIRES CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UN DIABETE OU UN SYNDROME METABOLIQUE.....	92
VIII.3. REFLEXION SUR LES FACTEURS DE RISQUES CARDIOVASCULAIRES AU NIVEAU DE LA POPULATION GENERALE.....	92
ANNEXES	93
I. METHODE GENERALE D'EVALUATION.....	93
IX. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL.....	94
II. DECLARATIONS D'INTERET.....	95
III. EXTRAIT DE LA NABM ANTERIEURE A 2005 : DOSAGES DES LIPIDES	95
IV. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	96
V.1. ÉVOLUTION PAR SEXE DES TAUX DE DECES STANDARDISES PAR AGE MALADIES DE L'APPAREIL CIRCULATOIRE ; CARDIOPATHIES ISCHEMIQUES ET MALADIES CEREBROVASCULAIRES	96
V.2 ÉVOLUTION PAR SEXE DES TAUX DE DECES STANDARDISES 35-74 ANS DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES (CORONARY HEART DISEASES : CHD) ET AVC (STROKE) DE 1968 A 2001 DANS UNE SELECTION DE PAYS EUROPEENS	98
D'APRÈS PETERSEN ET AL., 2005 (11)	98
V.3 TAUX D'HOSPITALISATION POUR CHD, DONNEES EUROPEENNES LES PLUS RECENTES, ADULTES 35-74 ANS	99

D'APRÈS PETERSEN <i>ET AL.</i>, 2005 (11)	99
V.4. TAUX DE CHIRURGIE CORONAIRE (<i>BYPASS</i> ET <i>PERCUTANÉES</i>), DONNÉES EUROPÉENNES AUX ENVIRONS DE 2000, ADULTES 35-74 ANS	100
D'APRÈS PETERSEN <i>ET AL.</i>, 2005 (11).....	100
REFERENCES.....	101

TEXTE COURT

I. INTRODUCTION

Les actes de biologie médicale « dosage des apolipoprotéines A1 » et « dosage des apolipoprotéines B » consistent à déterminer la concentration de ces facteurs biologiques par immunoturbidimétrie (majorité des tests) ou immunonéphélométrie. Ils peuvent être réalisés dans le cadre de l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL), en complément des dosages du cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol-HDL (C-HDL) et du calcul de la concentration de cholestérol-LDL (C-LDL) selon la formule de Friedewald.

Remarque : par convention, on emploiera dans ce texte court, le singulier pour les termes « apolipoprotéines A1 » et « apolipoprotéines B ».

Par ailleurs, les tests non invasifs de fibrose hépatique font l'objet d'une autre évaluation. Le dosage des apolipoprotéines n'est donc pas abordé dans ce cas de figure.

II. CONTEXTE

À la demande de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), l'utilité de ces actes a été évalué par la HAS, qui a rendu un avis en fonction de leur intérêt diagnostique quant au maintien de ces actes sur la liste des actes de biologie médicale pris en charge par l'Assurance maladie (Nomenclature des actes de biologie médicale : NABM).

Les actes « dosage de l'apolipoprotéine A1 » et « dosage de l'apolipoprotéine B » sont pris en charge par l'Assurance maladie et côté respectivement B10 et B20 (codes 1603 et 1602 de la NABM).

Les indications actuelles de la NABM sont des indications « techniques » :

- le dosage de l'apolipoprotéine A1 est à réaliser lorsque la concentration de C-HDL est inférieure à 0,35 g/l ou supérieure à 0,80 g/L¹;
- le dosage de l'apolipoprotéine B est à réaliser lorsque la concentration de triglycérides est supérieure à 3,4 g/L².

Ces indications ont été introduites dans la NABM fin 2005, avec la possibilité pour les biologistes d'auto-prescrire ces tests biologiques. Dans les deux années qui suivirent, il y eut une très forte augmentation du dosage de l'apolipoprotéine A1 (800 % de 2005 à 2006, 13 % de 2006 à 2007) et dans une moindre mesure de l'apolipoprotéine B (10 % de 2005 à 2006, 2 % de 2006 à 2007. En 2007, 1.009.000 & 237.000 dosages d'apolipoprotéine A1 et B ont été respectivement réalisés, ce qui représente 5,5 et 1,4 millions d'euros (données Biolam).

Ces actes ont été identifiés dans les nomenclatures américaine, belge et australienne parmi les quatre nomenclatures étrangères consultées (américaine, belge, québécoise et australienne), mais sans précision quant à leurs indications.

¹ Le dosage du C-HDL n'étant pas considéré comme fiable au delà de ces valeurs-seuils, le dosage de l'apolipoprotéine A1 permet de confirmer le dosage du C-HDL.

² Au-delà de cette valeur seuil, la formule de Friedewald n'est pas applicable et le calcul de la concentration en C-LDL n'est donc pas possible. Le dosage de l'apolipoprotéine B permet alors d'estimer la concentration de particules pro-athérogènes.

III. EVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer l'utilité de ces dosages est fondée sur l'analyse critique des données scientifiques identifiées, et la position argumentée des professionnels réunis dans un groupe de travail.

III.1. Analyse critique des données de la littérature

III.1.1. Publications étudiées

Une recherche documentaire couvrant la période 2002-mai 2008 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (*Medline, la Cochrane library, National guideline clearinghouse* et *HTA Database*).

Seules les études répondant aux critères suivants ont été sélectionnées :

- pour la validité analytique :
 - études rapportant des coefficients de variation interobservateur,
- pour la validité clinique :
 - effectifs > 30, rapportant des données de sensibilité et de spécificité des dosages étudiés,
- pour l'utilité clinique :
 - études de validité analytique du dosage de HDL,
 - études comparant les dosages des apolipoprotéines A1 et B à la mesure HDL/LDL,
 - recommandations de pratique clinique abordant la prise en charge de patients dyslipidémiques,
- pour l'intérêt en santé publique :
 - études de morbi-mortalité, de qualité de vie ou médico-économiques spécifiques des dosages des apolipoprotéines ; seules les études médico-économiques pouvant être transposées en France ont été retenues.

Répondant à ces critères, 64 études ont été sélectionnées et analysées.

III.1.2. Efficacité

III.1.2.1. Validité analytique

Au total, d'après l'analyse critique de la littérature (4 études), la reproductibilité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B apparaît aujourd'hui satisfaisante, les coefficients de variation rapportés étant compris entre :

- 3,7 et 6 % pour l'apolipoprotéine A1 ;
- 4 et 7 % pour l'apolipoprotéine B.

Notons toutefois qu'aucune étude sur les tests de génération actuelle n'a été identifiée. Par ailleurs aucune donnée provenant du contrôle de qualité national français n'est disponible.

III.1.2.2. Validité clinique

Au total, d'après l'analyse critique de la littérature (8 études), les dosages des apolipoprotéines A1 et B présentent des AROC médiocres :

- AROC comprise entre 0,66 et 0,76 pour le ratio apolipoprotéine B / apolipoprotéine A1 ;
- AROC comprise entre 0,63 et 0,74 pour apolipoprotéine B seul ;
- AROC comprise entre 0,57 et 0,68 pour apolipoprotéine A1 seul.

Par ailleurs, selon des études récentes, l'AROC de la mesure directe du C-LDL est comprise entre 0,60 et 0,70, soit proche des AROC obtenues pour les apolipoprotéines A1 et B.

III.1.3. Sécurité

Les actes évalués étant des dosages effectués *in vitro*, il n'y a d'autre problème de sécurité que ceux du prélèvement sanguin. Comme tout test diagnostic de biologie médicale, ces tests doivent, au minimum, être réalisés conformément au GBEA.

III.1.4. Place dans la stratégie diagnostique et thérapeutique

III.1.4.1. Dans le cadre d'une EAL

D'après l'analyse critique de la littérature, le dosage du C-HDL est aujourd'hui suffisamment fiable. Il n'y a donc pas lieu de le contrôler systématiquement par un dosage de l'apolipoprotéine A1.

Pour ce qui est de l'apolipoprotéine B, la littérature suggère qu'en présence d'une concentration en triglycérides supérieure à 4g/L, des mesures hygiéno-diététiques soient initiées afin de diminuer la concentration en TG ce qui permettra de calculer la concentration en C-LDL. Alternativement, une mesure directe du C-LDL peut être envisagée. Un dosage de l'apolipoprotéine B peut optionnellement être réalisé pour estimer la concentration de particules pro-athérogènes.

III.1.4.2. Dans le cadre de la détermination des risques cardiovasculaires

Les recommandations sur la stratégie de prévention des risques cardio-vasculaires, mêmes très récentes, n'incluent pas les apolipoprotéines A1 et B au sein de la prise en charge des patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (dont la dyslipidémie), en dehors d'une petite place marginale pour l'apolipoprotéine B lors des hypertriglycémies (et dans une seule recommandation).

Le gain de l'apolipoprotéine B par rapport aux marqueurs lipidiques traditionnels (en incluant le C-non-HDL et le rapport CT/C-HDL) est au mieux très modeste comme facteur prédictif des événements cardio-vasculaires dans la population générale.

III.1.4.3. Dans d'autres cadres

Dans les cas de diabète, de syndrome métabolique, de résistance à l'insuline, de dyslipidémies génétiques, l'analyse critique de la littérature suggère un intérêt à l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B et éventuellement du rapport Apo B/Apo A1 chez les patients. Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour confirmer cet intérêt potentiel de l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B et du C-non-HDL en pratique clinique.

De même, l'analyse critique de la littérature ne nous permet pas de conclure quant à l'utilité du dosage des apolipoprotéines A1 ou B dans le suivi des patients sous traitement hypolipémiant.

III.2. Position du groupe de travail

Dix professionnels (5 biologistes, 2 cardiologues, 1 endocrinologue, 1 gynécologue obstétricien, 1 représentante de l' Afssaps) ont participé au groupe de travail.

III.2.1. Préambule

Le groupe de travail (GT) a précisé que les dosages des apolipoprotéines dans le cadre de tests non invasifs de fibrose hépatique faisaient l'objet d'une autre évaluation. Ce cas de figure n'est donc pas abordé.

III.2.2. Validité analytique des dosages lipidiques

III.2.2.1. Apolipoprotéines A1 et B

La validité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B a été considérée par le groupe de travail comme étant globalement satisfaisante (dosages protéiques avec standard internationaux). Toutefois, il demeure encore aujourd'hui une certaine hétérogénéité entre les laboratoires. En particulier, les laboratoires qui réalisent peu fréquemment ces actes présentent une validité analytique plus faible.

III.2.2.2. C-HDL

Les dosages des C-LDL et C-HDL sont plus complexes que les dosages protéiques et leur validité analytique est donc plus incertaine. Néanmoins, le GT, en accord avec la littérature, a remarqué que la qualité des dosages du C-HDL s'est grandement améliorée ces dernières années. En effet, dans les laboratoires disposant de techniques fiables et d'une bonne expérience, la limite inférieure du C-HDL en deçà de laquelle, la validité analytique est douteuse, peut être de 0,20 g/L (contre 0,35 g/L dans la NABM).

Toutefois, afin de prendre en compte la totalité des laboratoires, et non seulement les plus performants, la limite inférieure du C-HDL en deçà de laquelle la validité analytique est douteuse, a été fixée, après discussion, à 0,30 g/L.

Le GT considère que le dosage du C-HDL est valable pour les valeurs élevées. Il n'y a donc plus de motifs à réaliser un dosage de l'apolipoprotéine A1 en présence d'une concentration mesurée élevée de C-HDL.

III.2.2.3. C-LDL

La question de l'évaluation du cholestérol LDL en cas de triglycérides élevés a été le point majeur des discussions.

Le GT a d'abord rappelé que la valeur de concentration en triglycérides au-dessus de laquelle la concentration en C-LDL ne pouvait plus être obtenue par la formule de Friedewald (C-LDL calculé) varie selon les pays. En France, elle a été fixée à 3,4 g/L (pour accroître la qualité des résultats rendus par le biologiste) ; aux États-Unis et au Royaume-Uni, elle est de 4 g/L. Cette double borne est source de confusion.

Le GT a également rappelé qu'entre 3,4 et 6 g/L de triglycérides, la concentration en C-LDL pouvait être obtenue par dosage direct (C-LDL direct) mais qu'il n'y a pas de correspondance entre ce C-LDL direct et le C-LDL calculé.

Au dessus de 6 g/L de triglycérides, le dosage direct de C-LDL ne peut plus être utilisé.

Il est demandé par le GT, un contrôle de qualité national pour les apolipoprotéines, le C-HDL et le C-LDL. Il a toutefois rappelé la grande difficulté de réalisation d'un contrôle national de qualité relatif à des dosages de fractions lipidiques. La réalisation d'un contrôle de qualité séquentiel, par tranche, a été proposée.

III.2.3. Place des apolipoprotéines A1 et B dans l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

En préambule, le GT a unanimement demandé que l'EAL conserve l'ensemble indissociable suivant :

- aspect du sérum ;
- cholestérol total (CT) ;
- triglycérides (TG) ;
- cholestérol HDL (C-HDL) ;
- calcul du Cholestérol LDL (C-LDL) par la formule de Friedewald.

III.2.3.1. Apolipoprotéine A1

Dans tous les cas, un dosage d'apolipoprotéine A1 ne peut être prescrit qu'après analyse de l'EAL, selon le GT.

Indications techniques

La qualité du dosage du C-HDL étant maintenant plus fiable, le GT a unanimement recommandé de ne plus laisser l'indication de l'apolipoprotéine A1 telle quelle dans la NABM. Il a proposé de garder ce dosage au sein de la NABM sur prescription médicale, et éventuellement sur recommandation du biologiste, afin de confirmer la validité technique d'un dosage C-HDL lorsque celui-ci est inférieur à 0,30 g/l, et dans les cas de suspicion d'interférence analytique (immunoglobuline monoclonale ou hyperbilirubinémie par exemple).

Indications médicales

Le groupe de travail, à l'unanimité, a également tenu à garder le dosage de l'apolipoprotéine A1 dans la NABM, sur prescription médicale, pour quelques maladies génétiques rares (maladie de Tangier, dyslipidémies d'origine génétique..) ainsi que dans le cadre de consultations spécialisées pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes.

En dehors de ces contextes de maladies génétiques rares et de dyslipidémies complexes, il n'y a aucun intérêt clinique actuellement démontré au dosage de l'apolipoprotéine A1.

III.2.3.2. Apolipoprotéine B et Cholestérol LDL

Dans tous les cas, un dosage d'apolipoprotéine B ne peut être prescrit qu'après analyse de l'EAL, selon le GT.

Indication technique

Le GT n'a pas été unanime sur cette question et deux positions se sont dégagées.

La majorité a développé le raisonnement suivant : le clinicien, face à une hypertriglycéridémie qui ne lui permet pas de connaître le C-LDL calculé, n'a pas initialement besoin de connaître la concentration de C-LDL (par dosage direct) ou la concentration en apolipoprotéine B. En effet :

- d'une part, le patient peut être traité dans un premier temps afin de faire diminuer l'hypertriglycéridémie en dessous de 3,4 g/L ; le C-LDL sera alors calculable et il n'y aura pas besoin de doser l'apolipoprotéine B ou le C-LDL directement ;

- d'autre part, 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'apolipoprotéine B, ces deux dernières valeurs n'ont pas d'applicabilité réelle dans la prise en charge du patient.

En revanche, si l'hypertriglycéridémie persiste, le clinicien pourra être amené à demander un dosage direct du C-LDL ou un dosage de l'apolipoprotéine B pour obtenir une estimation de la concentration en particules pro-athérogènes.

Il est donc apparu nécessaire à la majorité du groupe de travail que le dosage de l'apolipoprotéine B soit effectué uniquement sur prescription médicale. Le biologiste peut également recommander au clinicien la réalisation d'un dosage de l'apolipoprotéine B si la validité technique de la mesure lui est apparue douteuse.

En résumé, la majorité du GT estime que le dosage de l'apolipoprotéine B est indiqué :

- après analyse de l'EAL ;
- sur proposition médicale et éventuellement sur recommandation du biologiste ;
- si la concentration en triglycérides est supérieure à 3,4 g/L.

Pour être homogène, il est proposé que ces précisions soient également rapportées au dosage direct de C-LDL.

Les autres membres estimaient nécessaire de laisser les indications de l'apolipoprotéine B et de C-LDL direct telles qu'elles sont actuellement décrites dans la NABM.

Indication médicales

Le groupe de travail, à l'unanimité, a également tenu à garder ce dosage au sein de la NABM sur prescription médicale en complément d'une EAL, pour quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique ..) ainsi que dans le cadre de consultations spécialisées pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes.

Par ailleurs, le groupe de travail a indiqué qu'à l'heure actuelle, à part pour les indications médicales précédemment citées, il n'y avait pas d'utilité clinique au dosage d'apolipoprotéine B. En effet, sa pertinence (hors cas spéciaux) à la place du C-LDL calculé (pour lequel sont écrites toutes les recommandations) reste à démontrer dans le cadre des dyslipidémies, de diabète ou de syndrome métabolique.

IV. CONCLUSION

Au total, d'après l'analyse critique de la littérature et la position argumentée du groupe de travail, la HAS a considéré qu'il n'y a pas d'utilité clinique actuellement démontrée de ce dosage dans la prise en charge des dyslipidémies courantes ; ce dosage ne conserve qu'une utilité dans des indications médicales très restreintes et dans une indication technique.

IV.1. Dosage de l'apolipoprotéine A1

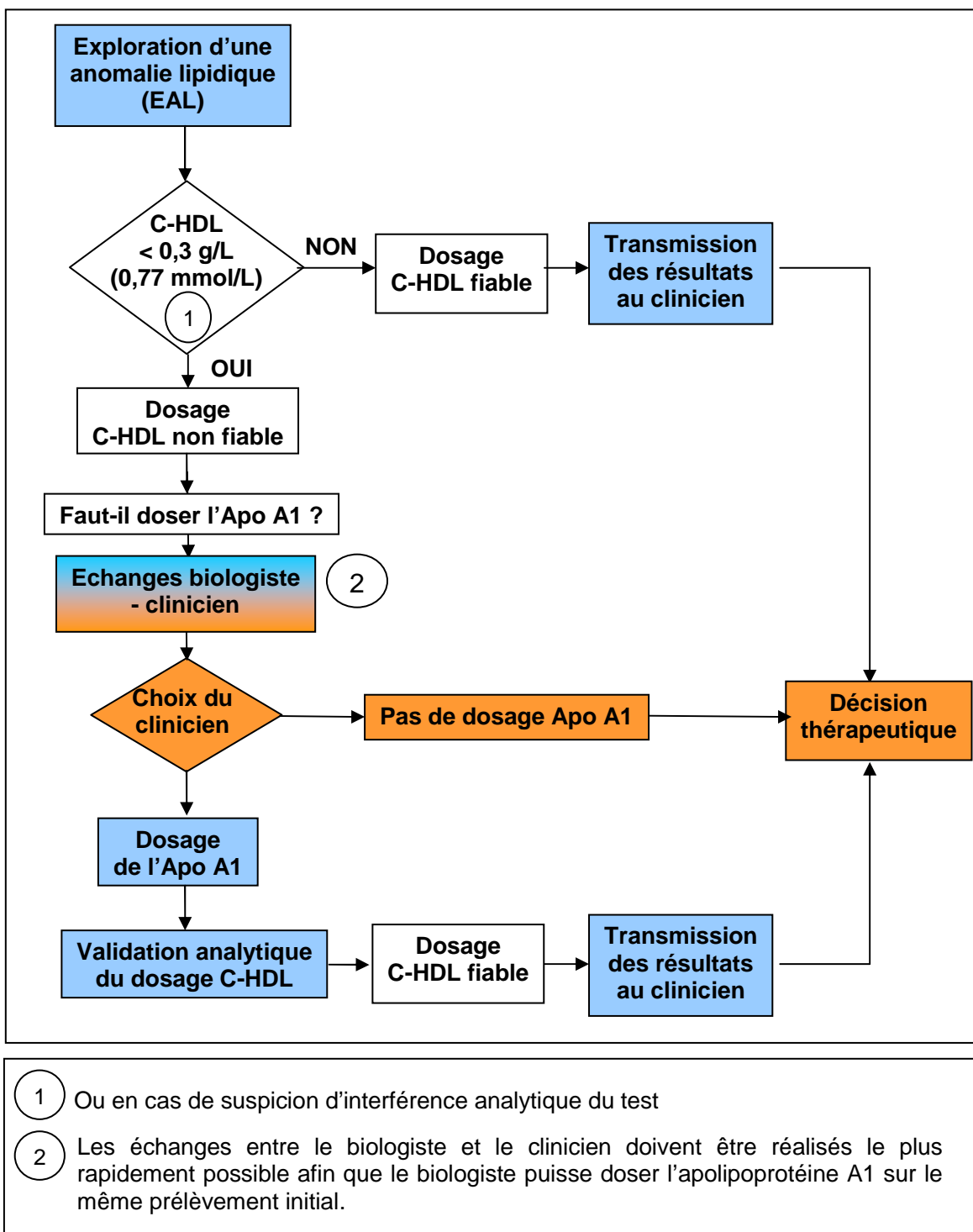
Indications médicales

Le dosage de l'apolipoprotéine A1 ne présente un impact sur la prise en charge thérapeutique que dans le cadre quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique, ...) ainsi que pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes. Le dosage ne doit être réalisé que sur prescription médicale et dans le cadre de consultations spécialisées. Il vient en complément de l'EAL.

Indication technique

Le dosage de l'apolipoprotéine A1 doit être réalisé sur prescription médicale si la concentration en C-HDL de l'EAL est inférieure à 0,30 g/L (0,77 mmol/L), afin d'assurer la validité analytique du dosage C-HDL précédemment réalisé. Le biologiste pourra proposer au clinicien la réalisation de ce dosage en cas de concentration en C-HDL inférieure à 0,30 g/L ou en cas de suspicion d'interférence analytique lors du dosage.

Le logigramme ci-dessous résume la place du dosage de l'apolipoprotéine A1 dans le cadre d'une EAL.



- 1 Ou en cas de suspicion d'interférence analytique du test
- 2 Les échanges entre le biologiste et le clinicien doivent être réalisés le plus rapidement possible afin que le biologiste puisse doser l'apolipoprotéine A1 sur le même prélèvement initial.

IV.2. Dosage de l'apolipoprotéine B

Indications médicales

Le dosage de l'apolipoprotéine B ne présente un impact sur la prise en charge thérapeutique que dans le cadre quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique, ...) ainsi que pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes. Le dosage ne doit être réalisé que sur prescription médicale et dans le cadre de consultations spécialisées.

Dans les cas de diabète, de syndrome métabolique, de résistance à l'insuline, de dyslipidémies génétiques, l'intérêt potentiel de l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B chez les patients est suggéré ; il reste néanmoins à démontrer l'utilité de ce dosage grâce à des études cliniques adaptées ; le dosage de l'apolipoprotéine B reste donc dans le domaine de la recherche clinique dans ce contexte.

Indication technique

Le dosage de l'apolipoprotéine B ne peut être réalisé que si la concentration en triglycérides de l'EAL est supérieure à 3,4 g/L (3,9 mmol/L), et sur prescription médicale.

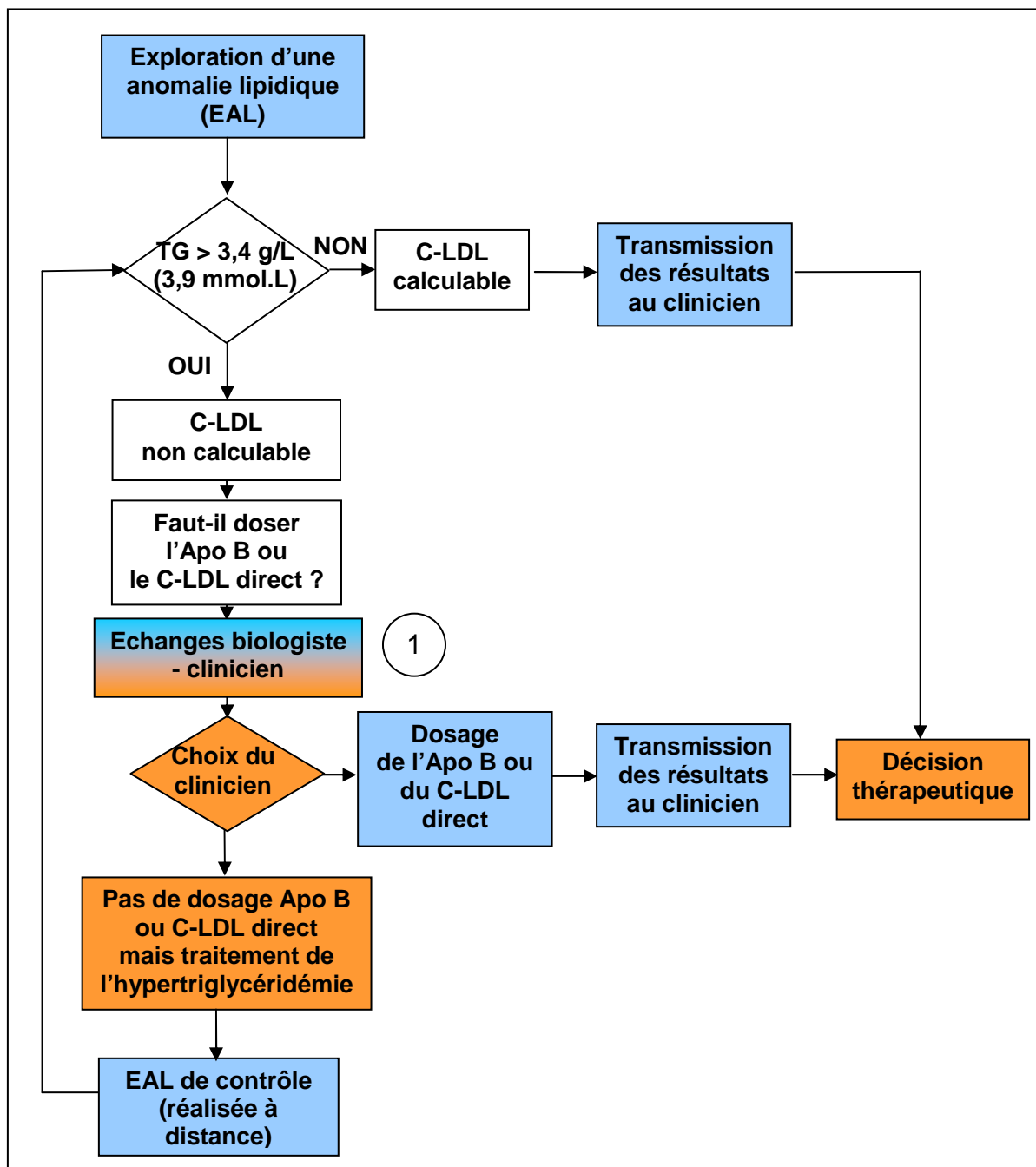
Face à une concentration en triglycérides de l'EAL supérieure à 3,4 g/L, le clinicien peut :

- soit traiter directement le patient afin de faire diminuer sa concentration en triglycérides en dessous du seuil de 3,4 g/L, ce qui lui permettra de connaître la concentration de C-LDL calculée après une seconde EAL et d'adapter ensuite la conduite thérapeutique ; dans cette option, un dosage d'apolipoprotéine B ou de LDL direct n'est pas nécessaire ;
- soit demander un dosage de l'apolipoprotéine B ou le dosage direct du C-LDL après cette première EAL pour obtenir une estimation de la concentration en particules pro-athérogènes.

Dosage direct du C-LDL

La HAS, en accord avec l'analyse critique de la littérature et la position du groupe de travail, a remarqué l'impossibilité actuelle de conclure quant à l'utilisation préférentielle du dosage de l'apolipoprotéine B et du dosage direct du LDL dans l'indication technique décrite ci-dessus. C'est pourquoi, la HAS considère que ces deux techniques peuvent être alternativement utilisées. Toutefois, afin de ne pas favoriser une technique plus que l'autre (le dosage direct du C-LDL pouvant actuellement être réalisé à l'initiative du biologiste), il apparaît opportun de modifier l'indication du dosage direct du C-LDL en la calculant sur celle de l'apolipoprotéine B (prescription médicale après analyse de l'EAL, la concentration en triglycérides > 3,4 g/L).

Le logigramme ci-dessous résume la place du dosage de l'apolipoprotéine B (et celle du dosage direct de C-LDL) dans le cadre d'une EAL.



1 Les échanges entre le biologiste et le clinicien doivent être réalisés le plus rapidement possible afin que le biologiste puisse doser l'apolipoprotéine B ou le C-LDL direct sur le même prélèvement initial.

IV.3. Perspectives

Validité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B, du HDL et du LDL

La HAS, en accord avec l'analyse critique de la littérature et la position du groupe de travail a noté les améliorations réalisées au niveau de la validité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B, du C-HDL et du C-LDL. Toutefois, la variabilité de ces dosages pourrait encore être diminuée.

Par ailleurs, 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).

Réflexion sur les facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients présentant un diabète ou un syndrome métabolique

La HAS, en accord avec la proposition du groupe de travail, propose que soit mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire chargé de se prononcer sur les facteurs de risques cardiovasculaires dans la population générale et chez les patients présentant un diabète ou un syndrome métabolique (et la mise en place éventuelles d'études). Une méta-analyse pourrait être réalisée dans ce contexte.

Ce groupe de travail pourrait notamment examiner l'utilisation de l'apolipoprotéine B comme facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire afin de l'incorporer ou non dans la qualification et quantification du risque de ces patients.

Cholestérol non-HDL

D'après l'analyse critique de la littérature et la position du groupe de travail, la HAS ne peut conclure quant à l'utilisation du dosage du cholestérol non-HDL en pratique clinique. Il pourrait éventuellement être utilisé comme objectif secondaire. Des études cliniques complémentaires seraient souhaitables.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA :	<i>American Diabetes Association</i> ;
AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
AIT :	Accident ischémique transitoire ;
ALFEDIAM :	Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques ;
AMORIS :	<i>Apolipoprotein-related Mortality Risk Study</i> ;
Apo :	Apolipoprotéines ;
AROC :	Aire sous la courbe ROC ;
ASSIGN :	<i>ASSessing cardiovascular risk using SIGN</i> ;
ATCD :	Antécédent ;
ATP :	<i>Adult Treatment Panel (NCEP)</i> ;
AVC :	Accident vasculaire cérébral ;
BIOLAM :	Publication annuelle qui propose une analyse fine de l'évolution des dépenses de biologie du régime général, grâce à l'exploitation des informations codées dont disposent les caisses primaires d'Assurance Maladie (CPAM) pour le remboursement des soins ;
CAD :	<i>Coronary Artery Disease</i> ;
CCCC :	<i>Canadian Consensus Conference on Cholesterol</i> ;
CDC :	<i>Centers for Disease Control and prevention</i> ;
CepiDC :	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales des décès (laboratoire de l'INSERM) ;
CHD :	<i>Coronary Heart Disease</i> ;
C-HDL :	Cholestérol HDL ;
CIM :	Classification internationale des maladies ;
C-LDL :	Cholestérol LDL ;
CMV :	Cytomégalovirus ;
CNAMTS :	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés ;
CT :	Cholestérol total ;
CRMLN :	<i>Cholesterol Reference Method Laboratory Network</i> ;
CRP :	C-réactive protéine ;
CRP US :	CRP ultra-sensible ;
CV :	Cardio-vasculaire ;
CVD :	<i>Cardiovascular Disease</i> ;
EAL :	Exploration d'une anomalie lipidique ;
EASD :	<i>European Association for the Study of Diabetes</i> ;
EBCT :	<i>Electron Beam Computed Tomography</i> ;
ESC :	<i>European Society of Cardiology</i> ;
FR :	Facteur de risque ;
FRS :	<i>Framingham Risk Score</i> ;
GBEA :	Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale ;
HAS :	Haute Autorité de Santé ;
HbA1c :	Hémoglobine glyquée ;

HCSP :	Haut conseil de la santé publique ;
HDL :	<i>High Density Lipoprotein</i> ;
HF :	Hypercholestérolémie monogénique familiale ;
HPFS :	<i>Health Professionals Follow-up Study</i> ;
HTA :	Hypertension artérielle ;
HVG :	Hypertrophie ventriculaire gauche ;
IDL :	<i>Intermediate Density Lipoprotein</i> ;
IDM :	Infarctus du myocarde ;
IFCC :	<i>International Federation of Clinical Chemistry</i> ;
IMC :	Index de masse corporelle ;
IMT :	<i>Carotid Intima-media Thickness</i> ;
INSERM :	Institut national de la santé et de la recherche médicale ;
JO :	Journal officiel ;
LCAT :	Lécithine cholestérol acyl transférase ;
LDL :	<i>Low Density Lipoprotein</i> ;
LP :	Lipoprotéines ;
MESH :	<i>Medical Subject Headings</i> ;
MRFIT :	<i>Multiple Risk Factor Intervention Trial</i> ;
NABM :	Nomenclature des actes de biologie médicale ;
NCEP :	<i>National Cholesterol Education Program</i> ;
NICE :	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ;
OMS :	Organisation mondiale de la santé ;
PA :	Pression artérielle ;
PAD :	<i>Peripheral Arterial Disease</i> ;
PEG :	Poly Ethylène Glycol ;
QE :	<i>Quality of Evidence (Veterans Affairs, Etats-Unis)</i> ;
QRISK :	<i>New cardiovascular disease risk score for the United Kingdom using Research anonymised medical research database</i> ;
R :	Grade des recommandations (<i>Veterans Affairs, États Unis</i>) ;
RCT :	<i>Reverse Cholesterol Transport</i> ;
ROC :	<i>Receiver Operating Characteristic</i> ;
RU :	Royaume Uni ;
SCF :	Société française de cardiologie ;
SM :	Syndrome métabolique ;
TG :	Triglycérides ;
UNCAM :	Union nationale des caisses d'assurance maladie ;
VLDL :	<i>Very Low Density Lipoprotein</i> ;
VA/DoD :	<i>Veterans Affairs and Department of Defense</i> ;
WHO :	<i>World Health Organisation</i> .

INTRODUCTION

Ce rapport décrit les résultats de l'évaluation des actes « dosage de l'apolipoprotéine A1 » (code NABM 1603, coté B10) et « dosage de l'apolipoprotéine B » (code NABM 1602, coté B20). Ces actes ne sont remboursés que s'ils sont prescrits et/ou pratiqués dans le cadre de l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) depuis l'arrêté du 20 septembre 2005 publié au Journal Officiel du 11 octobre 2005 (1).

L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) a demandé à la HAS d'actualiser les indications prises en charge et la place dans la stratégie diagnostique de ces dosages, afin de disposer d'un référentiel validé et actualisé. Il pourra être utilisé dans le cadre de la maîtrise médicalisée afin de favoriser la diffusion des indications et des « non-indications » médicalement justifiées de ces tests auprès des professionnels de santé.

La présente évaluation répond à une double question :

- compte tenu des progrès des dosages des lipides sériques, en particulier du dosage du cholestérol HDL, l'évaluation d'une anomalie lipidique nécessite-t-elle encore le dosage des apolipoprotéines A1 et B à l'initiative des biologistes ?
- les dosages des apolipoprotéines A1 et B ont-ils un intérêt dans le diagnostic ou le suivi des anomalies lipidiques athéromateuses ?

Au cours de cette évaluation, la nécessité d'une actualisation des recommandations françaises traitant les anomalies lipidiques a également été posée, en particulier dans le cas des patients à haut risque cardio-vasculaire et dans celui des hypertriglycémies.

La présente évaluation n'aborde pas les dosages des apolipoprotéines réalisés dans le cadre de tests non invasifs de fibrose hépatique qui faisaient l'objet d'une autre évaluation.

CONTEXTE

I. PATHOLOGIE CONCERNEE : ANOMALIES LIPIDIQUES ATHEROGENES

Les anomalies lipidiques sériques sont nommées de différentes façons.

Les termes de dyslipidémies et de dyslipoprotéinémies concernent les modifications pathologiques qu'elles soient primitives ou secondaires, des lipides sériques (cholestérol et triglycérides). Ces deux termes semblent synonymes mais leurs utilisations restent mal clarifiées. Par ailleurs, dans la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), le terme utilisé est anomalie lipidique. Dans ce rapport, le terme dyslipidémie sera utilisé.

En cas d'anomalies spécifiques, seront utilisés dans ce rapport les termes d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie, d'hyperapolipoprotéinémie A1, B....etc.

La conséquence pathologique majeure des dyslipidémies est l'athérosclérose.

IV.4. Les lipides sériques, apoprotéines et apolipoprotéines

IV.4.1. Les lipides

Les **lipides** constituent un groupe hétérogène dont la propriété commune est d'être non soluble dans l'eau et soluble dans des solvants non-polaires. Ils constituent un des constituants fondamentaux des cellules des êtres vivants.

Les lipides peuvent être divisés en trois groupes : les triglycérides, les phospholipides et les stéroïdes.

Les **triglycérides** sont formés d'une molécule de glycérol associée à trois molécules d'acides gras. Les triglycérides servent surtout de réserve d'énergie. Tous les surplus alimentaires en glucides, en lipides ou en protéines peuvent se transformer en triglycérides.

Les **phospholipides**, dont la structure est proche de celle des triglycérides sont formés par un glycérol lié à deux acides gras et à un groupement phosphate. Le groupement phosphate de la molécule est hydrophile alors que les acides gras sont hydrophobes. Rappelons que les membranes cellulaires sont constituées d'une bicouche phospholipidique.

Les **stéroïdes** sont des molécules qui partagent toutes le même squelette de base : le noyau stérol. Le cholestérol est le plus abondant des stéroïdes. Il s'associe aux phospholipides pour former les membranes des cellules animales (il n'y a pas de cholestérol dans les végétaux). Il sert à former différentes molécules essentielles comme les hormones stéroïdes, la vitamine D ou les sels biliaires. La plupart des cellules animales fabriquent du cholestérol. Près de 80 % du cholestérol de l'organisme sont ainsi synthétisés en interne, le reste provenant de l'alimentation (graisses animales).

IV.4.2. Les lipoprotéines (LP) et apolipoprotéines (Apo)

Les lipoprotéines sont des micelles permettant le transport du cholestérol dans le sang. Ce sont des complexes moléculaires constitués de cholestérol et d'esters de cholestérol enrobés d'une couche de phospholipides. Les lipoprotéines contiennent aussi des triglycérides et des acides gras mélangés au cholestérol. Elles possèdent également des

protéines (apolipoprotéines) qui permettent à la micelle de se fusionner à une cellule. Plus la lipoprotéine contient de protéines, plus sa densité est élevée.

Il existe plusieurs classes d'apolipoprotéines constituées de sous classes : Apo A (isoformes AI, AII, AIV et Apo AV), Apo B (B100 et B48), Apo C (CI, CII, CIII, CIV), Apo D, Apo E et Apo H.

Les apolipoprotéines possèdent des fonctions différentes, certaines servent d'éléments de structure pour les lipoprotéines (ex Apo AII, Apo B48), d'autres de ligands (ex Apo B100, Apo E) pour les récepteurs des lipoprotéines dans la membrane de leurs cellules cibles (ex Apo B, Apo E) ou encore d'activateurs enzymatiques (ex Apo A1, Apo CII).

Plusieurs types de lipoprotéines sont distingués en fonction de leur vitesse de migration en électrophorèse et de leur densité. L'ultracentrifugation de flottation classe les lipoprotéines en 5 types :

- les chylomicrons, formés dans les cellules de la muqueuse intestinale, transportent les graisses exogènes, apportées par l'alimentation. Ils sont constitués principalement de triglycérides et d'apolipoprotéines A1, B48, CII+III et E. La répartition est de 90 % de triglycérides et de 3 % de cholestérol ;

- les VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) transportent essentiellement les triglycérides d'origine endogène. Elles sont synthétisées au niveau des entérocytes et au niveau du foie. Elles sont constituées principalement de triglycérides et d'apolipoprotéines B100, CII+III et E. Dans le plasma, elles interagissent avec la lipoprotéine lipase extra hépatique entraînant la formation de lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL : *Intermediate Density Lipoprotein*) puis de basse densité (LDL : *Low Density Lipoprotein*). L'apolipoprotéine B100 reste intacte durant cette dégradation. Ainsi, toute apolipoprotéine B100 associée à des LDL provient des VLDL. La répartition est de 65 % de triglycérides et de 15 % de cholestérol (C-VLDL) ;

- les IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) sont issues des VLDL après leur déplétion partielle en triglycérides. Les IDL sont pour une moitié recaptées par le foie pour être recyclées en VLDL. L'autre moitié des IDL sera modifiée en LDL après une nouvelle perte de triglycérides. Les IDL sont constituées principalement de triglycérides et d'apolipoprotéines B100, CIII et E ;

- les LDL (*Low Density Lipoprotein*) sont essentiellement issues du catabolisme des VLDL ; elles représentent plus de 50 % des lipoprotéines circulantes. Les deux tiers des LDL sont catabolisées par le foie, apportant ainsi leur cholestérol au foie (un tiers les apportent au tissu extra hépatique). Les LDL subissent une endocytose. Après fusion des endosomes avec les lysosomes, les apolipoprotéines sont digérées et les esters de cholestérol hydrolysés de façon à libérer le cholestérol libre dans le cytoplasme. L'augmentation de la concentration intracellulaire de cholestérol va d'une part inhiber l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol, d'autre part estérifier le cholestérol sous sa forme de stockage et enfin inhiber la synthèse des récepteurs des LDL. Les LDL sont constituées principalement de cholestérol et d'apolipoprotéine B100. La répartition est de 10 % de triglycérides et de 45 % de cholestérol (C-LDL) ;

- les HDL (*High Density Lipoprotein*) se forment au niveau du foie et de l'intestin à partir du catabolisme des chylomicrons et les VLDL. Elles vont récupérer le cholestérol superflu dans le sang et dans les cellules extra hépatiques. Avec leur apolipoprotéine A1 elles activent la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) estérifiant partiellement le cholestérol et délivrent alors celui-ci et ses esters au foie et aux cellules produisant des hormones stéroïdes (ovaires, testicules, glandes surrénales) qui possèdent des récepteurs HDL. Les HDL sont constituées principalement de cholestérol et d'apolipoprotéines A1, AIII+IV, CIII et D. La répartition est de 5 % de triglycérides et de 20 % de cholestérol (C-HDL).

L'obtention d'anticorps spécifiques pour chaque apolipoprotéine a permis la caractérisation immunologique des lipoprotéines.

IV.5. Classification des dyslipidémies

Les différentes valeurs usuelles et pathologiques des lipides sériques sont rapportées dans le *Tableau 1*.

Tableau 1. Classification des lipides sériques selon les recommandations américaines *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), 2002 (2).

Type de lipide sérique	Valeurs		Niveau de risque cardiovasculaire
	g/L (mmol/L)		
Cholestérol Total (CT)	< 2 g/L (< 5,2 mmol/L)	Désirable/Normal	
	2,00 – 2,39 (5,2-6,1)	Limite/Élevé	
	≥ 2,4 g/L (≥ 6,2 mmol/L)	Élevé	
Cholestérol – LDL (C-LDL)	< 1 g/L (< 2,6 mmol/L)	Désirable/Normal	
	1,00 – 1,29 (2,6 – 3,3)	Légèrement au-dessus optimum	
	1,30 – 1,59 (3,4 – 4,0)	Limite/Élevé	
	1,60 – 1,89 (4,1 – 4,8)	Élevé	
	≥ 1,9 g/L (≥ 4,9 mmol/L)	Très élevé	
Cholestérol – HDL (C-HDL)	< 0,40 g/L (< 1,0 mmol/L)	Bas	
	≥ 0,60 g/L (≥ 1,6 mmol/L)	Élevé	
Triglycérides (TG)	< 1,5 g/L (< 1,7 mmol/L)	Normal	
	1,55 – 1,99 (1,7 – 2,2)	Limite/Élevé	
	2,00 – 4,99 (2,3 – 5,6)	Élevé	
	≥ 5,0 g/L (≥ 5,69 mmol/L)	Très élevé	

NB : cette classification n'aborde pas les valeurs usuelles des apolipoprotéines A1 et B.

Il existe également une classification phénotypique des dyslipidémies établie par Fredrickson et Lees (3) (*cf.* tableau 2). Elle ne fait pas référence à la nature primitive (génétique) ou secondaire des dyslipidémies et ne donne pas d'indication sur le C-HDL ni sur les apolipoprotéines.

Tableau 2. Classification phénotypique des dyslipidémies selon Fredrickson et Lees, 1965 (3).

Type	Fréquence aux États Unis	LP augmentées	Taux de cholestérol sérique	Taux de triglycérides sériques	Pouvoir athérogène	Pathologies associées
I	Très rare <1 %	Chylomicrons	Normal	Très élevé +++	Non	Déficience en Lipoprotéine lipase Déficience en apolipoprotéine C-II
IIa	Assez fréquente 10 %	LDL	Très élevé +++	Normal	Très élevé	Hypercholestérolémie monogénique familiale (HF) Hypercholestérolémie commune polygénique Syndrome néphrotique Hypothyroïdie Hyperlipidémie familiale combinée
IIb	Très fréquente 40 %	LDL et VLDL	Élevé ++	Élevé	Très élevé	Hyperlipidémie familiale combinée
III	Très rare <1 %	IDL	Très élevé +++	Élevé ++	Très élevé	Dysbétalipoprotéïnémie (trouble des Apo E)
IV	Très fréquente 45 %	VLDL	Normal	Élevé ++	Faible	Hypertriglycéridémie familiale Hyperlipidémie familiale combinée Hypertriglycéridémie sporadique Diabète
V	Rare 5 %	Chylomicrons et VLDL	Élevé	Très élevé +++	Faible	Diabète

LP : lipoprotéines ; LDL : *Low Density Lipoprotein* ; VLDL : *Very Low Density Lipoprotein* ; IDL : *Intermediate Density Lipoprotein*.

NB : dans l'hypercholestérolémie monogénique familiale (HF) sont distinguées deux formes principales, le déficit en récepteurs des LDL très athérogènes (prévalence des infarctus du myocarde (IDM) à 60 ans multipliée par 5) et le déficit en Apo B100, athérogène mais avec une incidence faible en IDM.

Les limites de cette classification tiennent au fait qu'elle ne recense que les hyperlipidémies et de façon incomplète. Ainsi, ne sont pas recensées certaines situations comme les hypoalphalipoprotéïnémies familiales (maladie de Tangier, dont la cause est une déficience en Apo A1 avec une diminution du HDL), les hyperapobétalipoprotéïnémies (anomalie de la synthèse des Apo B) ou les élévations de la lipoprotéine(a) qui s'accompagnent d'une élévation du risque vasculaire en dépit de la normalité possible des taux de cholestérol et de triglycérides.

Cette classification est de moins en moins utilisée. La notion de facteurs de risque cardiovasculaire incluant entre autres des normes différenciées du C-LDL et du C-HDL est actuellement celle qui est utilisée dans toutes les recommandations.

IV.6. Dyslipidémies athérogènes et athérosclérose

La conséquence majeure des dyslipidémies est l'athérosclérose et son implication largement démontrée comme facteur majeur de risque cardiovasculaire.

IV.6.1. Physiopathologie de l'athérosclérose

L'athérosclérose est un processus de réponse à une agression chronique de la paroi artérielle.

La paroi artérielle est constituée de trois tuniques : l'intima (comprenant l'endothélium et l'espace sous endothélial), la média (séparée de l'intima par la limitante élastique interne et d'une matrice conjonctive) composée de cellules musculaires lisses, et l'adventice séparée de la média par la limitante élastique externe et composée de tissu conjonctif.

L'agression chronique peut être physique (hypertension, étirement), chimiques (agents toxiques, radicaux oxydants) ou biologiques (bactéries, cytomégalovirus : CMV, ...). Ces agressions génèrent des microlésions qui entraînent alors un afflux de lipoprotéines qui fourniront les lipides nécessaires à la réparation cellulaire.

Les 3 stades suivants sont distingués : strie lipidique, lésion fibro-lipidique, et plaque qui, elle aussi, peut se compliquer.

La première étape est la pénétration passive et l'accumulation de C-LDL dans l'intima (dépendant du taux de C-LDL plasmatique). Cette infiltration est suivie d'une modification oxydative du C-LDL qui entraîne une dysfonction de l'endothélium. Cette dysfonction favorise l'adhésion des monocytes circulants au niveau de la surface de l'endothélium. Ces monocytes pénètrent l'espace sous-endothélial et se différencient en macrophages. Ces macrophages entraînent une réaction inflammatoire chronique locale et la production de cytokines inflammatoires, et d'autres macrophages se chargent en C-LDL oxydé et se transforment en cellules spumeuses.

Le cœur de la plaque est lipidique, il est séparé de la lumière artérielle par une chape fibreuse constituée de cellules musculaires lisses, de collagène et de la matrice extracellulaire. Cette chape fibreuse est donc un facteur de stabilité de la plaque d'athérome.

La plaque évolue sur des années avec une majoration parallèle du centre lipidique et de la chape fibreuse. La plaque fait progressivement protrusion dans la lumière artérielle. La sténose ainsi créée reste modeste pendant longtemps, compensée par un remodelage vasculaire de l'artère, puis la sténose devient significative et serrée.

Par ailleurs la dysfonction de l'endothélium peut entraîner une réaction pathologique de vaso-constriction anormale (spasme) à l'occasion de stimuli qui normalement entraînent une vasodilatation de l'artère (cathécholamines, stress, acétylcholine...).

L'accident aigu de rupture de plaque représente le principal risque évolutif. Cette rupture peut être secondaire à des causes extrinsèques (poussée hypertensive, stress) ou plus fréquemment à des causes intrinsèques, appelées vulnérabilité de la plaque. Cette vulnérabilité peut provenir soit du cœur lipidique trop important (dépendant du taux de C-LDL circulant), soit d'une chape fibreuse fragilisée surtout par des phénomènes inflammatoires (agression par des macrophages lors de certains processus infectieux ou inflammatoires) et plus rarement par certains phénomènes d'apoptose.

Le C-LDL est donc considéré comme un facteur athérogène. Celui-ci étant d'ailleurs souvent associé à l'apo-B au sein des particules athérogènes (cf. chapitre I.1.2), l'apo-B est donc également considéré comme un facteur athérogène (4).

IV.6.2. Épidémiologie des dyslipidémies athérogènes

Les dyslipidémies sont, pour leur très grande majorité, des dyslipidémies athérogènes dont l'implication comme facteur de risque cardiovasculaire est largement démontrée, avec notamment les conséquences associées aux ruptures de plaque athéromateuse. En effet, les cardiopathies ischémiques ainsi que les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques (mais non les AVC hémorragiques) ont une association claire et positive avec les hypercholestérolémies.

Le risque de maladie cardiovasculaire est directement lié au niveau du C-LDL sérique. Il est estimé que dans le monde, 56 % (de 44 % à 68 % suivant les sous régions) de la mortalité par cardiopathie ischémique sont dus à une concentration en C-LDL supérieure à 3,8 mmol/L, ainsi que 32 % (de 25 à 45 % suivant les sous régions) des AVC. Le nombre de décès lié à une concentration en C-LDL >3,8 mmol/L est estimé à 3,6 millions pour l'an 2000 (5).

A l'inverse, du C-LDL, **le C-HDL est considéré comme un facteur anti-athérogène (6)**. D'ailleurs, le risque cardiovasculaire est majoré de 1 point si le C-HDL est inférieur à 1 mmol/L, tandis qu'il est diminué de 1 point si le C-HDL est supérieur à 1,5 mmol/L (6). Le dosage du C-HDL est donc l'un des dosages de référence pour le diagnostic et le suivi des dyslipidémies. **Par ailleurs, le C-HDL étant souvent associé à l'apo-A1 au sein des particules anti-athérogènes (cf. chapitre I.1.2), l'apo-A1 est donc également considéré comme un facteur anti-athérogène (4)**.

IV.6.2.1. Données actuelles relatives aux maladies cardiovasculaires en France et en Europe

Les maladies cardiovasculaires athéromateuses représentent la majorité des maladies cardiovasculaires : maladies coronariennes, AVC, artérites, hypertension artérielle.

En France

Les cardiopathies ischémiques constituent encore aujourd'hui le premier motif d'hospitalisation et la deuxième cause de décès chez les hommes de 45-74 ans (après les tumeurs malignes du poumon), et la troisième cause de décès chez les femmes de 45-74 ans (après les tumeurs malignes du sein et les maladies vasculaires cérébrales).

En pratique de ville, les maladies cardio-vasculaires constituent un motif majeur de consultation : trois sur dix (7).

En 1998, dans la tranche d'âge 45-74 ans, les troubles du métabolisme des lipides, essentiellement l'hypercholestérolémie et les hyperlipidémies mixtes touchent 16 % des personnes (même taux pour les 2 sexes). Ils sont le principal motif des consultations en médecine de ville (sur 125 millions de séances en ville) pour 10 % des personnes, 11 % pour les hommes et 8,2 % pour les femmes (7).

Sur la période de 2003 à 2005 (voir tableau ci-dessous), les maladies de l'appareil circulatoire représentaient 28,8 % des décès tous âges (soient 152 322 décès en moyenne par an), soit la deuxième cause juste derrière les tumeurs (29,0 %). Ces maladies ont représenté la première cause pour les femmes (n=81 342, 31,4 % des décès, tumeurs 24,1 %) et la deuxième pour les hommes (n=70 980, 26,2 % des décès, tumeurs 33,7 %). La mortalité par cardiopathie ischémique est majoritaire chez les hommes tandis que celle par maladie cérébrovasculaire est majoritairement féminine (8).

Pour les moins de 65 ans c'est la troisième cause des décès en 2003-2005 (n=14 572, 13,5 % des décès, 14,8 % des décès masculins et 10,7 % des décès féminins) après les tumeurs (40,4 %) et les causes externes de blessures et d'empoisonnement (16,7 %).

Pour les moins de 65 ans, une nette surmortalité masculine est constatée, en particulier des cardiopathies ischémiques avec ratio de 2,2 pour l'ensemble des décès, de 3 pour l'ensemble des maladies de l'appareil circulatoire, dont 5,9 pour les cardiopathies ischémiques et 1,8 pour les maladies cérébrovasculaires.

En 2005, les 119 839 décès dus aux maladies de l'appareil circulatoire sont répartis de la façon suivante : 40 597 cardiopathies ischémiques (34 %), 44 247 autres cardiopathies (37 %), 33 906 maladies cérébrovasculaires (29 %) et 31 089 autres maladies de l'appareil circulatoire (26 %). On peut considérer que la plus grande partie de ces pathologies sont liées à l'athérosclérose.

Pour les années 2003-2005 le taux de décès standardisé par âge (moyenne annuelle sur la période de 3 ans) et le nombre des décès est donné dans le *tableau 3* :

Tableau 3. Taux standardisés par l'âge et nombre et pourcentage des décès par pathologies cardiovasculaires en moyenne pour les années 2003-2005, France métropolitaine, d'après l'Inserm, 2008 (CépiDc) (8).

Taux standardisé par âge (pour 100 000 habitants) Nombre (% décès de la catégorie)	Tous âges Hommes	Tous âges Femmes	< 65 ans Hommes	< 65 ans Femmes	Ratio homme/ femme < 65 ans
Total des décès France métropolitaine	918,4 270 907	824,0 258 846	74 203	33 886	2,2
Maladies de l'appareil circulatoire (ensemble)	296,9 70 980 (26 %)	188,1 81 342 (31 %)	40,1 10 950 (15 %)	13,0 3 622 (11 %)	3,0
Cardiopathies ischémiques	93,8 23 346 (9 %)	42,5 18 205 (7 %)	16,5 4 528 (6 %)	2,7 771 (2 %)	5,9
Maladies cérébrovasculaires	61,6 14 626 (5 %)	47,5 20 219 (8 %)	6,8 1 835 (2 %)	3,8 1 047 (3 %)	1,8

Au Royaume Uni

Les maladies cardiovasculaires sont la cause la plus commune de décès (soient 238 000 décès en 2002) dont 50 % de coronaropathies et 30 % d'AVC. Près de 30 % de ces décès sont classés comme prématurés (survenus avant l'âge de 75 ans) et ils représentent 35 % des décès prématurés des hommes et 27 % de ceux des femmes. La mortalité et les morbidités associées aux maladies cardiovasculaires varient selon le groupe socio-économique (plus élevé chez les travailleurs manuels), la région et le groupe ethnique : les coronaropathies sont plus fréquentes chez les personnes du sous continent indien et les AVC sont très élevés chez les noirs d'origine caribéenne (9).

En Europe

Les maladies cardiovasculaires représentent la cause majeure de décès, d'hospitalisations et de handicap (cf. *Tableau 4*). Pour l'année 2000, elles sont la cause directe de plus de 4,34 millions de décès. Ces décès représentent 43 % de tous les décès pour les hommes (55 % pour les femmes) et 31 % (respectivement 30 %) des décès des moins de 65 ans. Les ratios hommes/femmes sont inférieurs aux ratios français (10,11).

Tableau 4. Décès dus aux maladies de l'appareil circulatoire en Europe pour les années 1998 à 2000 d'après Petersen *et al.*, 2005 (11).

Nombre des décès Europe (% de décès de la catégorie)	Tous âges Hommes	Tous âges Femmes	< 65 ans Hommes	< 65 ans Femmes	Ratio homme/ femme < 65 ans
Total des décès Europe	4 519 403	4 336 346	1 837 325	809 693	2,3
Maladies de l'appareil circulatoire (ensemble)	1 963 644 (43 %)	2 307 945 (53 %)	568 497 (31 %)	242 051 (30 %)	2,3
Coronaropathies	967 258 (21 %)	983 229 (23 %)	309 234 (17 %)	97 713 (12 %)	3,2
AVC	504 307 (11 %)	775 571 (18 %)	121 814 (7 %)	79 489 (10 %)	1,5

IV.6.2.2. Évolution sur les 25 dernières années

En France

Depuis au moins vingt-cinq ans, la mortalité par pathologie cardiovasculaire a considérablement diminué (données antérieures non accessibles) ; le *Tableau 5* donne les taux comparatifs, standardisés par l'âge, de 1979-1981 et de 2003-2005 en France métropolitaine. La baisse de mortalité est particulièrement importante pour les moins de 65 ans. La réduction des risques majeurs a eu un impact réel (8).

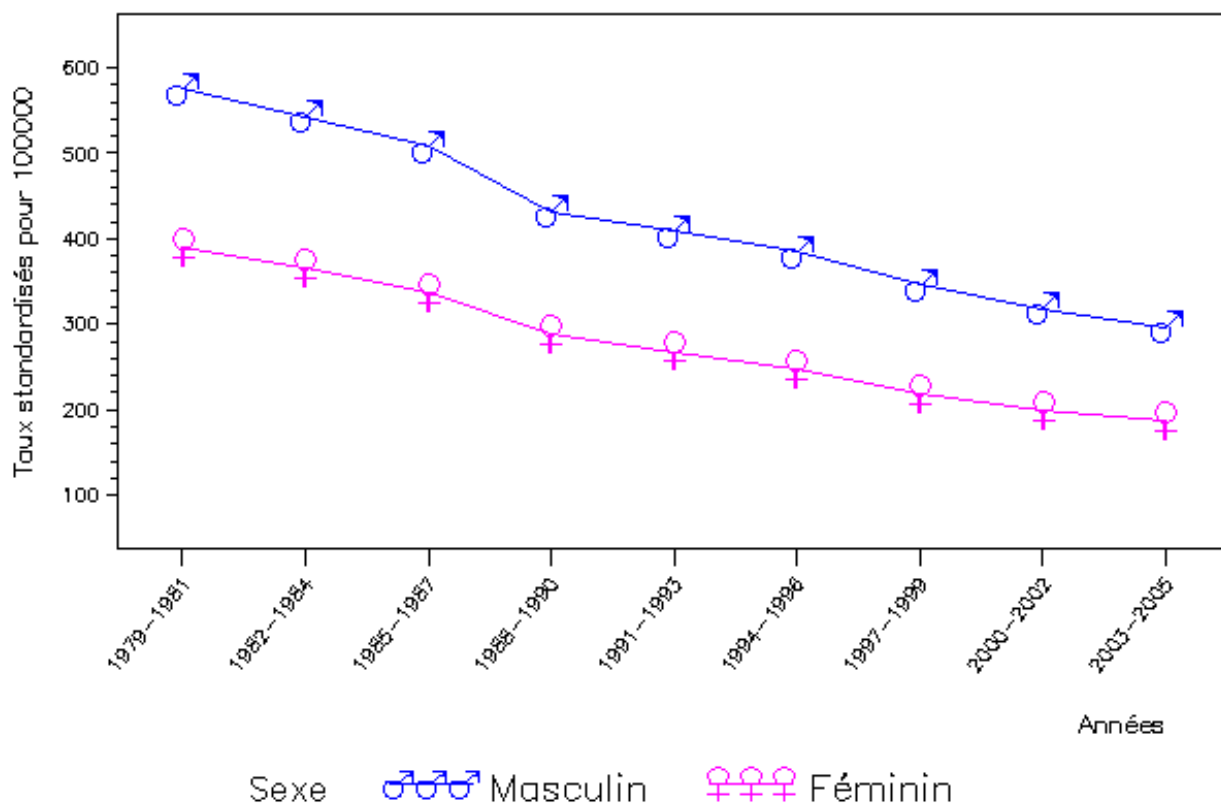
Pour l'ensemble des maladies de l'appareil circulatoire, la mortalité a été diminuée en gros par deux : tous âges, le taux des décès (standardisés par âge) a été divisé par 1,9 pour les hommes et 2,1 pour les femmes ; cette division a été de 2,25 pour les hommes et 2,3 pour les femmes de moins de 65 ans ; pour les cardiopathies ischémiques, la division est d'environ 1,7 (tous âges) à 2,4 (moins de 65 ans). La réduction la plus importante a été pour les maladies cérébrovasculaires pour lesquelles le taux a été divisé environ par 3.

La prise en charge des facteurs de risque en médecine de ville constitue probablement l'un des éléments explicatifs de la décroissance rapide des taux de mortalité cardiovasculaire, qui concerne à la fois les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux et les troubles de la conduction et du rythme cardiaque.

Tableau 5. Évolution des décès cardiovasculaires en France métropolitaine en un quart de siècle entre 1979-1981 et 2003-2005, d'après l'Inserm (CépiDc), 2008 (8).

Taux de décès standardisé par âge (pour 100 000 habitants) France	Tous âges Hommes 1979-1981	Tous âges Hommes 2003-2005	Tous âges Femmes 1979-1981	Tous âges Femmes 2003-2005	< 65 ans Hommes 1979-1981	< 65 ans Hommes 2003-2005	< 65 ans Femmes 1979-1981	< 65 ans Femmes 2003-2005
Maladies de l'appareil circulatoire (ensemble)	575,1	296,9	390,1	188,1	89,1	40,1	29,7	13,0
	÷ 1,94		÷ 2,07		÷ 2,25		÷ 2,3	
Cardiopathies ischémiques	152,2	93,8	76,5	42,5	38,0	16,5	6,7	2,7
	÷ 1,6		÷ 1,8		÷ 2,3		÷ 2,5	
Maladies cérébrovasculaires	181,4	61,6	138,5	47,5	20,1	6,8	10,1	3,8
	÷ 2,94		÷ 2,92		÷ 2,94		÷ 2,66	

Evolution par sexe des taux de décès standardisés par âge
 Maladie de l'appareil circulatoire
 France Métropolitaine
 Tous âges



Source : CépiDC - INSERM
 © 2008 CépiDc - Inserm

Comme le montre la figure ci-dessus, les courbes de décroissance sont régulières avec une cassure de la pente en 1988-1990. Cette allure est plus amplifiée pour les maladies cérébrovasculaires. Pour les cardiopathies ischémiques, la réduction du taux de décès ne commence qu'en 1988-1990. Les courbes de l'évolution par sexe des taux de décès standardisés par âge, France Métropolitaine, cardiopathies ischémiques et maladies cérébrovasculaires sont données en Annexe V.I (8).

En Grande Bretagne

Les données indiquent également une nette décroissance. Il est estimé que 58 % de la décroissance des décennies 1980 et 1990 est attribuable à la réduction de facteurs de risque majeurs. Le traitement des individus à risque, y compris pour une prévention secondaire, expliquerait 42 % de cette baisse (11).

Aux États Unis

Une étude récente a utilisé un modèle statistique validé pour expliquer la baisse des décès dus aux coronaropathies entre 1980 et 2000. Ceux-ci ont été divisés par deux parmi les 25-84 ans. La conclusion est qu'environ la moitié de cette baisse est due à la réduction des facteurs de risque -en particulier la baisse du cholestérol compterait pour la moitié de cette réduction- et l'autre moitié à des traitements spécifiques et évalués. Suivant les pays, la part de la baisse de la mortalité cardiovasculaire imputable à la réduction des facteurs de risque au cours des dernières décennies est chiffrée de 44 % (IMPACT US, 1980-2000) à 76 % (Finlande, 1972-1992). Il est à noter que les

anticholestérolémiants et les antihypertenseurs sont comptés dans la part traitement (respectivement 5 % et 7 % de réduction de décès). Dans la réduction des facteurs de risque (43,8 % au total) : 11,7 % de morts évités estimés par la diminution de 32,2 % du nombre de fumeurs. 20 % par les 4 % de baisse de la pression artérielle ; 24,2 % par les 6 % de réduction du cholestérol total ; 5 % par les 7,8 % d'inactivité physique en moins. En revanche on a une augmentation du nombre de décès de 7,6 % par suite de l'augmentation de 10 % de l'indice de masse corporelle (IMC) et une augmentation de 9,8 % par l'augmentation de 44,2 % de la prévalence du diabète (12).

En Europe

Les courbes d'évolution, maladies coronariennes (*Coronary Heart Disease* : CHD) et AVC (*Stroke*), 1968-2001, hommes et femmes de 35 à 74 ans (voir Annexe V.2, données épidémiologiques), montrent que la mortalité par pathologies cardiovasculaires (aussi bien dans les cardiopathies ischémiques que pour les maladies cérébrovasculaires) est décroissante dans la plupart des pays d'Europe mais décroît lentement et même augmente en Europe Centrale ou Europe de l'Est (Ukraine, Russie, Roumanie) (11).

La place de la France (visible sur les courbes CHD) est extrêmement intéressante. C'est le pays d'Europe avec le plus faible taux de mortalité des tables 35-74 ans pour 100 000 habitants aussi bien pour les hommes [83] que pour les femmes [20]. Les pays du Sud (Portugal, Italie, Espagne, Suisse, Luxembourg) ont également des taux faibles.

Dans les données françaises de mortalité des pathologies de l'appareil circulatoire sur tous les indicateurs (8), Paris est le département avec le taux de mortalité cardiovasculaire le plus faible (115 pour 100 000 habitants en moyenne pour 2003-2005). Ce taux est deux fois plus faible que celui du Pas-de-Calais (229,7 pour 100 000 habitants en moyenne pour 2003-2005). La forte densité hospitalière pourrait jouer un rôle mais également les caractéristiques socio-culturelles des habitants de Paris.

V. DESCRIPTION TECHNIQUE DES DOSAGES

V.1. Dosages des apolipoprotéines A1 et B

Le dosage des apolipoprotéines A1 et B est réalisé par immunoturbidimétrie (majorité des tests) ou immunonéphélémétrie.

L'immunoturbidimétrie est une réaction en phase liquide qui consiste à mesurer l'extinction d'une lumière incidente en fonction du trouble de la solution généré par une réaction antigène-anticorps. En effet, en présence d'excès d'anticorps, il existe une relation proportionnelle entre l'intensité du trouble et la concentration en antigène (apolipoprotéines) dans le sérum. Cette méthode est rapide et parfaitement automatisable.

L'immunonéphélémétrie, moins utilisée pour les dosages des apolipoprotéines A1 et B, est une technique très proche de la précédente. Toutefois, au lieu de mesurer l'extension de la lumière incidente, c'est l'angle entre la lumière incidente et la lumière diffusée qui sera mesuré.

Ces tests sont aujourd'hui calibrés grâce des standards définis par l'Organisation mondiale de la santé (13) :

Apolipoprotein A-1, Lyophilized., 1.5 mg / vial. Human serum SP1-01 92.17061st International Reference Reagent, 1992 No. 840, 43rd WHO TRS ECBS Report.

Apolipoprotein B, Frozen., 1.22 mg / vial. Human serum SP3-07 93.17211st International Reference Reagent, 1993 No. 848, 44th WHO TRS ECBS Report.

Ces dosages peuvent être réalisés par de nombreux automates de biochimie biologiques utilisant des réactifs (anti-apo A1 ou B) pour doser ces apolipoprotéines.

Par ailleurs, les laboratoires d'analyse de biologie médicale et tous les services hospitaliers réalisant des actes de biochimie peuvent doser en pratique courante les apolipoprotéines A1 et B, soient environ 4 500 structures (14).

V.2. Dosage des différentes fractions de cholestérol

Il existe des méthodes de référence pour les différentes fractions de cholestérol (CT, C-HDL, C-LDL) :

Aux États-Unis, le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) a organisé avec le *Cholesterol Reference Method Laboratory Network* (CRMLN), un programme de certification des fabricants (15).

V.2.1. Cholestérol Total

Le CDC et le CRMLN donnent comme méthode de référence la méthode Abell-Kendall (15).

Le Cahier de Formation, Biologie Médicale, de Bioforma de 1997 (4) donne comme méthode de dosage du cholestérol une méthode colorimétrique enzymatique. La méthode utilise un cholestérol-estérase et un cholestérol-oxydase (99,6 % des techniques employées lors du dernier échange inter laboratoire du Contrôle National de Qualité). C'est toujours une méthode très employée. Néanmoins, la méthode de référence pour le dosage du cholestérol repose sur une séparation chromatographique gaz liquide utilisant une colonne capillaire (4).

Actuellement il existe sur le marché :

- des kits de quantification du cholestérol et de l'ester Cholestéryl (forme prise par une importante quantité de cholestérol dans le sang) par des méthodes colorimétriques et fluorométriques ; la méthode fluorométrique étant dix fois plus sensible que la colorimétrique ;
- des lecteurs individuels de cholestérol total utilisant des méthodes enzymatiques : CardioChek ST Analyzer® (qui teste également triglycérides, C-HDL, C-LDL, glycémie et corps cétoniques), Chemcard® cholesterol, Cholestrack®.

V.2.2. Dosage du Cholestérol-HDL

La mise sur le marché de nouvelles méthodes de dosage direct en phase homogène du C-HDL apporte un progrès indiscutable en termes de performances analytiques et en termes de facilités de mise en œuvre (cf. chapitre 1.4.1.2) (14).

En particulier l'élargissement des bornes de validité des dosages est un point capital. La mauvaise reproductibilité pour des valeurs basses ou hautes (<0,35 g/L ou >0,80 g/L ; <0,90 mmol/L ou >2,05 mmol/L) avait conduit à faire doser l'apolipoprotéine A1 pour les contrôler. La validité de la mesure a un double impact : le calcul du C-LDL et le décompte des facteurs de risque.

En effet, lorsque la concentration en C-HDL est en dehors des bornes hautes et basses, cela peut être dû à :

- un échec du test qui peut être dû à une erreur de réalisation, une interférence biologique... ;
- un patient qui présente effectivement une concentration en C-HDL très faible ou très élevée.

Le biologiste peut alors contrôler si ces valeurs mesurées hors bornes sont effectivement uniquement dépendantes du patient en dosant un autre facteur biologique anti-athérogène : l'Apo A1. En effet l'Apo A1 permet également d'estimer le nombre de particules anti-athérogènes.

V.2.2.1. *Techniques rapportées par l'Afssaps*

En juin 2007 a été publié par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) le « rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de dosage du cholestérol HDL » (14).

Vingt trousseaux étaient disponibles en France au moment de l'enquête soit :

- 4 réactifs : polyanions (Beckman, Biogène, Biomérieux, Dade Behring) ;
- 2 réactifs : accélérateur-détergent (ABX, Biolabo) ;
- 8 réactifs : élimination-catalase (Abbott, Bayer, biocode Hycel, Bioghys, Menarini, *Ortho Clinical Diagnostics*, Poles, Randox) ;
- 2 réactifs : enzymes modifiées par le Poly Ethylène Glycol (PEG) (Roche, Thermo Électron) ;
- 4 réactifs : immuno-inhibition (Diasys, J2I Elitech, Olympus, Trinity Biotech).

V.2.2.2. *Techniques utilisées par le CDC/CRMLN*

La méthode de référence du CRMLN utilisée au CDC est une procédure en trois étapes comprenant ultracentrifugation, précipitation avec un réactif héparine-manganèse et une quantification avec la méthode Abell-Kendall pour le cholestérol (15).

Une autre méthode de comparaison a été développée par le CRMLN qui améliore certains des désavantages pratiques de la méthode de référence. Cette méthode nécessite un volume inférieur de l'échantillon et elle a un meilleur débit. Elle utilise une précipitation avec réactif dextran sulfate-magnésium et une quantification avec la méthode Abell-Kendall pour le cholestérol (15).

V.2.2.3. *Dosage des sous fractions du C-HDL*

L'hétérogénéité et les différentes fonctions (extraction du cholestérol cellulaire, transport inverse du cholestérol -*Reverse Cholesterol Transport* : RCT- mais aussi propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires) du C-HDL ont fait rechercher des propriétés spécifiques dans les différentes sous fractions du C-HDL. La revue des différentes méthodes a été faite par Movva et Rader (16). Les mécanismes physiologiques ne sont pas encore clairement élucidés. Par exemple la mesure du RCT n'est pas toujours corrélée avec les concentrations plasmatiques de C-HDL ou d'Apo A1.

Warnick (17) a montré la complexité et l'importance extrême du C-HDL. Certaines sous classes étant protectrices et d'autres athérogènes. Les « bonnes » particules du C-HDL (anti-inflammatoires) peuvent être modifiées chimiquement et devenir pro inflammatoires et athérogènes. Le dosage conventionnel du C-HDL n'est peut-être pas adéquat et de nouvelles mesures de la composition du C-HDL nécessaires.

Vaisar *et al.* (18) ont utilisé des *shotgun proteomics* pour étudier la composition du C-HDL et le C-HDL₃ (sous fraction la plus dense du C-HDL) de personnes en bonne santé et de patients coronariens en particulier pour les propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. De nombreuses protéines [48] ont été trouvées dont 22 sont liées au métabolisme du cholestérol et de la lipoprotéine. Un certain nombre de protéines joue un rôle dans l'activation du complément ou sont liées à des composantes du complément (C3, C4, C9). Le C-HDL₃ des patients coronariens serait enrichi en ApoE de façon sélective. Cette équipe suggère que le C-HDL joue un rôle non prévu dans la régulation du système du complément et protège les tissus de la protéolyse. Le C-HDL est un cargo transporteur de protéines qui contribuent aux propriétés anti-inflammatoires et anti-athérogènes.

Mueller *et al.* (19) ont étudié les sous fractions du C-HDL de la *Prospective Cardiovascular Munster Study* (PROCAM), en particulier la sous fraction HDL 2b (parmi les sous fractions HDL₂ les moins denses de C-HDL) par une nouvelle technique utilisant des *microfluidics*. Cette sous fraction liée au risque cardiovasculaire, est mesurée de façon satisfaisante par cette méthode.

En conclusion, si l'étude des sous-fractions du C-HDL apparaît très prometteuse, des études cliniques complémentaires sont nécessaires pour démontrer la pertinence clinique des sous fractions du C-HDL. Par ailleurs, une méthode de dosage utilisable en routine reste encore à mettre au point.

V.2.3. Calcul ou dosage direct du C-LDL

Le C-LDL est le plus souvent calculé à partir du cholestérol total (CT) et des triglycérides (TG) par la formule de Friedewald mais des mesures directes de dosage sont également disponibles.

V.2.3.1. Dosage des apolipoprotéines B en cas d'hypertriglycéridémie

La formule de Friedewald qui permet de calculer la concentration en C-LDL, n'est pas utilisable lorsque la concentration en TG est supérieure à 4 g/l (6). Dans ce contexte, le biologiste peut soit réaliser un dosage des apolipoprotéines B afin d'estimer le nombre de particules athérogènes, soit doser directement le C-LDL.

V.2.3.2. Dosage direct

Une évaluation multicentrique des quatre méthodes de dosage direct du C-LDL a été réalisée en France. Les quatre méthodes ont apporté une satisfaction générale et pour trois d'entre elles amènent une réelle amélioration de la reproductibilité inter laboratoires. Ces dosages peuvent être utilisés pour des échantillons modérément hypertriglycéridémiques (entre 4,5 et 8 mmol/L de TG) pour lesquels le calcul de Friedewald n'est plus applicable et la méthode de référence longue et onéreuse. La prudence est cependant conseillée lors des hyperlipoprotéïnémies de type III (20).

La méthode de référence du CDC est une méthode de bêta-quantification. C'est une procédure en trois étapes comprenant ultracentrifugation, précipitation de la fraction supérieure avec un réactif héparine-manganèse et une quantification de la fraction supérieure et de la fraction C-HDL avec la méthode Abell-Kendall pour le cholestérol (15).

VI. CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE

VI.1. Condition actuelle de la prise en charge en France

Les dosages d'apolipoprotéines A1 et B sont actuellement inscrits à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM codes 1603 et 1602). Ces dosages ne peuvent être réalisés que dans le cadre de l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL, code 0996) qui comporte « l'ensemble indissociable des analyses suivantes : aspect du sérum, cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL et le calcul du cholestérol-LDL » :

Le dosage de l'apolipoprotéine A1 pourra être réalisé et coté à l'initiative du biologiste quand le dosage du cholestérol-HDL est inférieur à 0,90 mmol/L (0,35g/L) ou supérieur à 2,05 mmol/L (0,80 g/L) ;

Le dosage de l'apo B pourra être réalisé et coté à l'initiative du biologiste quand le taux de triglycérides est supérieur à 3,75 mmol/L (3,4 g/L) et ne permet de calculer le C-LDL par la formule de Friedewald (*cf. encadré n°1*).

Encadré n°1. Extrait de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) en vigueur en juin 2008 (version 26).

**0996 Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)
 B45**

L'EAL comprend l'ensemble indissociable des analyses suivantes : 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 (0,35g/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) :**

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 :

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

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

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 :

- o soit le dosage de l'apolipoprotéine B (1602) ;
- o soit le dosage du cholestérol-LDL par une méthode directe enzymatique automatisable (2001).

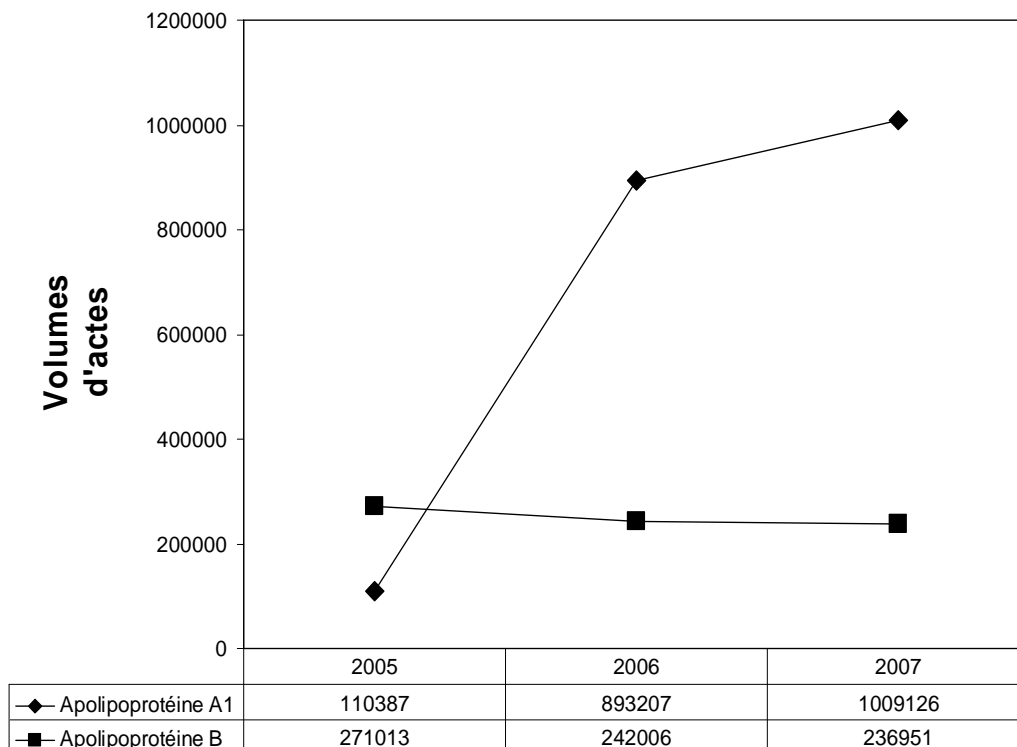
1603 Apolipoprotéines A1 B 10

	Ce dosage ne peut être réalisé que dans le cadre de l'EAL (examen 0996).
1602	Apolipoprotéines B B 20 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).
NB : 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).	

Les actes « Dosage de l'apolipoprotéine A1 » et « Dosage de l'apolipoprotéine B » sont proposés dans l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) depuis l'arrêté du 20 septembre 2005 (1).

Depuis cette date, le nombre d'actes « dosage de l'apolipoprotéine A1 » a connu une augmentation extrêmement importante en 2006 à la suite de ce changement de nomenclature (cf. Figure 1).

Figure 1. Nombre d'actes de dosage des apolipoprotéines A1 et B, régime général sans les sections locales mutualistes.



Les volumes de l'acte « dosage de l'apolipoprotéine A1 » ont augmenté de 801 % entre 2005 et 2006 et de 13 % entre 2006 et 2007.

En revanche, les volumes de l'acte « dosage de l'apolipoprotéine B » n'a pas connu d'augmentation de ce type, avec une diminution de 10,4 % entre 2005 et 2006 et de 2,1 % entre 2006 et 2007.

La nomenclature précédente (jusqu'en 2005) ne donnait pas la possibilité aux biologistes de réaliser des actes du bilan lipidique à leur initiative (cf. annexe IV).

VI.2. Identification dans les nomenclatures étrangères

Parmi les nomenclatures étrangères consultées, ces actes ont été identifiés dans les nomenclatures américaine, australienne et belge (cf. *Tableau 6*).

Tableau 6. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères.

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2005)	82172	Apolipoprotein, each
	80061	Lipid panel: cholesterol serum total (82465) + HDL-C (83718) + triglycerides (84478)
	83718	Lipoprotein direct measurement high density cholesterol (HDL-C)
	83719	Lipoprotein direct measurement very low density cholesterol (VLDL-C)
	83721	Lipoprotein direct measurement low density cholesterol (LDL-C)
Australienne (MBS 2007)	APO 66536	Apolipoprotein B/A1 ratio
	FATS 66503	Lipid studies (cholesterol + triglycerides)
	CHOL 66500	Cholesterol
	HDLC 66536	High density cholesterol HDL-C
	TRIG 66500	Triglycerides
Belge (2007)	540315 - 540326	Dosage des apolipoprotéine A1 et apolipoprotéine B B250 (Maximum 1) (règle de cumul 13) classe 13 "
	540271 - 540282	Dosage du cholestérol total (maximum 1) classe 6" B80
	540293 - 540304	Dosage du cholestérol HDL B150 (Maximum 1) (règle de cumul 13) classe 10
	542231 - 542242	Dosage du cholestérol LDL à l'exclusion des méthodes de calcul B300 (Maximum 1) (règle de cumul 13) (règle diagnostic 54) classe 14"
	541376 – 541380	Dosage des triglycérides (Maximum 1) classe 8 B100
	Règle de cumul 13	540293 – 540304, 540315 – 540326 et 542231 – 542242 ne sont pas cumulables entre elles
	Règle 54	La prestation 542231 – 542242 ne peut être portée en compte à l'AMI* que chez un patient traité par un médicament hypocholestérolémiant
Québécoise (2005)		Non trouvé

* AMI : assurance maladie invalidité

ÉVALUATION

La méthode proposée par la Haute Autorité de Santé (cf. annexe I) pour évaluer le service attendu d'un acte est fondée sur :

- l'analyse critique des données de la littérature scientifique ;
- la position des professionnels réunis dans un groupe de travail.

I. ANALYSE CRITIQUE DES DONNEES DE LA LITTERATURE

VI.3. Recherche documentaire

VI.3.1. Sources d'informations

Bases de données bibliographiques

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- *Cochrane Library* (Wiley Interscience, États Unis).

Autres sources

- sites Internet d'organismes publics du domaine de la santé ;
- sites référençant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
- sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- bibliographies des articles et documents sélectionnés ;
- articles et documents indiqués par les experts consultés.

VI.3.2. Stratégie et résultats de la recherche

La recherche a porté sur les types d'étude et les sujets définis avec les chefs de projet. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées. La période de recherche débute en janvier 2002.

Le *Tableau 7* reprend les étapes successives de la recherche documentaire dans les bases de données bibliographiques : la stratégie d'interrogation précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude ainsi que la période de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens.

Ce tableau présente les résultats en termes de nombre de références obtenues par type d'étude ou par sujet, sur une période donnée.

Tableau 7. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Type d'Étude / Sujet		Période de recherche	Nombre de références trouvées
	Termes utilisés		
Dyslipidémies (suivi biologique) Recommandations		Janv. 02 – Mai 08	177
Étape 1	(dyslipidemia* OU hypocholesterolemia OU hypolipemia OU hyperlipidemia) /descripteur majeur		
OU			
Étape 2	(dyslipidem* OU hyperlipidem* OU hyperlipem* OU hypercholesterolem* OU hypertriglyceridem*) /titre OU (dyslipidemia* OU hypercholesterolemia OU hypocholesterolemia OU hypolipemia OU hyperlipidemia)		
ET			
Étape 3	(apolipoprotein* A1 OU apolipoprotein* A 1 OU apolipoprotein* AI OU apolipoprotein* A I OU apo lipoprotein A1 OU apo lipoprotein A 1 OU apo lipoprotein AI OU apo lipoprotein A I OU apoA1 OU apoA 1 OU apoAI OU apoA I OU apo A1 OU apo A 1 OU apo AI OU apo A I) /titre, résumé OU (apolipoprotein A-I OU apolipoprotein A1)		
OU			
Étape 4	(apolipoprotein* B OU apo lipoprotein B OU apoB OU apo B) /titre, résumé OU (apolipoproteins B OU apolipoprotein B)		
OU			
Étape 5	((dyslipidemias OU cholesterol OU triglycerides)/blood OU (dyslipidemia* OU hypercholesterolemia OU hypocholesterolemia OU hypolipemia OU hyperlipidemia)/diagnosis)		
ET			
Étape 6	(guideline* OU recommendation*)/titre OU practice guidelines as topic OU guidelines as topic OU health planning guidelines OU (guideline OU practice guideline)/type_publication OU (consensus conference* OU consensus statement*)/titre,résumé OU consensus development conferences as topic OU consensus development conferences, NIH as topic OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH OU technical report)/type_publication OU manuals as topic OU manual/titre		
Dyslipidémies / Apolipoprotéine A1			
Méta-analyses / Revues systématiques		Janv. 02 – Mai 08	21
Étape 7	(dyslipidem* OU hyperlipidem* OU hyperlipem* OU hypercholesterolem* OU hypertriglyceridem*)/titre OU (dyslipidemia* OU hypercholesterolemia OU hyperlipidemia)		
ET			
Étape 8	(apolipoprotein* A1 OU apolipoprotein* A 1 OU apolipoprotein* AI OU apolipoprotein* A I OU apo lipoprotein A1 OU apo lipoprotein A 1 OU apo lipoprotein AI OU apo lipoprotein A I OU apoA1 OU apoA 1 OU apoAI OU apoA I OU apo A1 OU apo A 1 OU apo AI OU apo A I) /titre,résumé OU (apolipoprotein A-I OU apolipoprotein A1)		
ET			
Étape 9	(metaanalys* OU meta-analysis OU meta analysis)/titre,résumé OU meta-analysis as topic OU meta-analysis/type_publication OU (systematical review* OU systematic review*)/titre,résumé		
Autres revues de la littérature		Janv. 02 – Sept. 07	29
Étape 7 ET Étape 8			
Et			
Étape 10	review/titre OU review literature as topic OU review/type_publication		
Essais contrôlés randomisés		Janv. 02 – Mai 08	55
Étape 7 ET Étape 8			
ET			
Étape 11	random*/titre OU randomized controlled trials as topic OU single-blind		

	method OU double-blind method OU randomized controlled trial/type_publication OU random allocation OU cross-over studies		
Autres essais cliniques		Janv. 02 – Sept. 07	12
Étape 7 ET Étape 8			
ET			
Étape 12	clinical trials as topic OU controlled clinical trials as topic OU controlled clinical trial/type_publication OU multicenter studies as topic OU multicenter study/type_publication OU case control/titre,résumé OU (case-control studies OU clinical trial OU comparative study)/type_publication		
Études de cohorte		Janv. 02 – Sept. 07	24
Étape 7 ET Étape 8			
ET			
Étape 13	(cohort study OU cohort studies)/titre OU longitudinal studies OU follow-up studies OU cohort studies		
Performances des tests		Janv. 02 – Mai 08	22
Étape 7 ET Étape 8			
ET			
Étape 14	(sensitivity 'and' specificity OU false negative reaction* OU false positive reaction* OU reliability OU predictive value of test* OU diagnostic accuracy OU quality control OU reference standard* OU diagnostic value)		
Dyslipidémies / Apolipoprotéine B			
Méta-analyses / Revues systématiques		Janv. 02 – Mai 08	23
Étape 7	(dyslipidem* OU hyperlipidem* OU hyperlipem* OU hypercholesterolem* OU hypertriglyceridem*)/titre OU (dyslipidemia* OU hypercholesterolemia OU hyperlipidemia)		
ET			
Étape 15	(apolipoprotein* B OU apo lipoprotein B OU apoB OU apo B)/titre,résumé OU apolipoprotein* B		
ET			
Étape 9			
Autres revues de la littérature		Janv. 02 – Sept. 07	53
Étape 7 ET Étape 15 ET Étape 10			
Essais contrôlés randomisés		Janv. 02 – Mai 08	100
Étape 7 ET Étape 15 ET Étape 11			
Autres essais cliniques		Janv. 02 – Sept. 07	21
Étape 7 ET Étape 15 ET Étape 12			
Études de cohorte		Janv. 02 – Sept. 07	50
Étape 7 ET Étape 15 ET Étape 13			
Performances des tests		Janv. 02 – Mai 08	49
Étape 7 ET Étape 15 ET Étape 14			
Diabète / Dyslipidémies / Apolipoprotéines			
Recommandations / Conférences de consensus		Janv. 02 – Mai 08	41
Étape 16	(apolipoprotein* A1 OU apolipoprotein* AI OU apoA1 OU apo A 1 OU apoAI OU apoA I OU apo A1 OU apo AI OU apolipoprotein* B OU apoB OU apo B)/titre,résumé OU (apolipoprotein A-I OU apolipoproteins B)		
ET			
Étape 17	diabetes mellitus OU diabet*/titre		
ET			
Étape 6			
Méta-analyses / Revues systématiques		Janv. 02 – Mai 08	8
Étape 16 ET Étape 17 ET Étape 9			

Autres revues de la littérature		Janv. 02 – Sept. 07	68
Étape 16 ET Étape 17 ET Étape 10			
Essais contrôlés randomisés		Janv. 02 – Mai 08	89
Étape 16 ET Étape 17 ET Étape 11			
Autres essais cliniques		Janv. 02 – Sept. 07	131
Étape 16 ET Étape 17 ET Étape 12			
Études de cohorte		Janv. 02 – Sept. 07	91
Étape 16 ET Étape 17 ET Étape 13			
Performances des tests		Janv. 02 – Mai 08	48
Étape 16 ET Étape 17 ET Étape 14			
Risque cardiovasculaire / Dyslipidémies / Apolipoprotéines			
Recommandations / Conférences de consensus		Janv. 02 – Mai 08	50
Étape 16	(apolipoprotein* A1 OU apolipoprotein* AI OU apoA1 OU apoA 1 OU apoAI OU apoA I OU apo A1 OU apo AI OU apolipoprotein* B OU apoB OU apo B)/titre,résumé OU (apolipoprotein A-I OU apolipoproteins B)		
ET			
Étape 18	(cardiovascular diseases ET risk factors/descripteur majeur) OU cardiovascular risk/titre OU coronary disease/classification, diagnosis, etiology, prevention and control/descripteur majeur OU coronary disease/titre OU atherosclerosis/classification, diagnosis, etiology, prevention and control/descripteur majeur OU atherosclerosis/titre OU ((cardiovascular diseases OU atherosclerosis OU atherosclerosis/titre OU coronary disease OU coronary disease/titre) ET (mass screening OU screening OU diagnos*/titre OU risk factors OU follow-up/titre OU management/titre))		
ET			
Étape 6			
Méta-analyses / Revues systématiques		Janv. 02 – Mai 08	11
Étape 16 ET Étape 18 ET Étape 9			
Autres revues de la littérature		Janv. 02 – Sept. 07	120
Étape 16 ET Étape 18 ET Étape 10			
Essais contrôlés randomisés		Janv. 02 – Mai 08	85
Étape 16 ET Étape 18 ET Étape 11			
Autres essais cliniques		Janv. 02 – Sept. 07	143
Étape 16 ET Étape 18 ET Étape 12			
Études de cohorte		Janv. 02 – Sept. 07	66
Étape 16 ET Étape 18 ET Étape 13			
Performances des tests		Janv. 02 – Mai 08	37
Étape 16 ET Étape 18 ET Étape 14			

VI.3.3. Critères de sélection des articles

Seules les études répondant aux critères suivants ont été sélectionnées :

Pour la validité analytique :

- études rapportant des coefficients de variation interobservateur.

Pour la validité clinique :

- effectifs > 30, rapportant des données de sensibilité et de spécificité des dosages étudiés.

Pour l'utilité clinique :

- études de validité analytique du dosage de HDL ;
- études comparant les dosages des apolipoprotéines A1 et B à la mesure HDL/LDL ;
- recommandations de pratique clinique abordant la prise en charge de patients dyslipidémiques.

Pour l'intérêt en santé publique :

- études de morbi-mortalité, de qualité de vie ou médico-économiques spécifiques des dosages des apolipoprotéines. Seules les études médico-économiques pouvant être transposées en France ont été retenues.

VI.3.4. Littérature analysée

Répondant à ces critères, 64 publications ont été retenues.

VI.4. Évaluation de l'efficacité des dosages des apolipoprotéines A1 et B

VI.4.1. Validité analytique

D'après le Cahier de Formation de Bioforma (4), les premières études datant de la fin des années 80 montraient une reproductibilité inter laboratoire assez médiocre avec des coefficients de variation compris entre 20 et 25 % pour les apolipoprotéines A1 et compris entre 15 et 30 % pour les apolipoprotéines B.

Des efforts de standardisation, conduits sur le plan international ont abouti à une amélioration importante de la reproductibilité.

En effet, entre 1989 et 1994, les travaux de Marcovina *et al.* (21-23) cités dans le Cahier de Formation de Bioforma (4), pour l'*International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC), en collaboration avec les fabricants (n=25) a permis :

- de développer des préparations de références internationales afin de calibrer efficacement les dosages des apolipoprotéines A et B ; ces préparations ont d'ailleurs été labellisées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ;
- d'augmenter la reproductibilité des dosages ; ces coefficients de variation moyens étaient de l'ordre de 6 % pour le dosage de l'apolipoprotéine A1 et de l'ordre de 7 % pour les apolipoprotéines B ;
- de vérifier la transférabilité de ces dosages vis-à-vis d'autres laboratoires européens, américains et japonais.

Les coefficients de variation ont été également rapportés dans l'étude épidémiologique et de faisabilité technique de Foulon *et al.* (24) réalisée sur 227 plasma issus de patients résidant en Isère. Les coefficients de variation inter séries rapportés étaient de 3,69 %

pour les apolipoprotéines A1 et de 4,06 % pour les apolipoprotéines B (24).

En conclusion, d'après l'analyse critique de la littérature, la reproductibilité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B apparaît satisfaisante. Notons toutefois qu'aucune étude sur les tests de génération actuelle n'a été identifiée. Par ailleurs aucune donnée provenant du contrôle de qualité national français n'est disponible.

VI.4.2. Validité clinique

Huit études ont été identifiées rapportant des données de sensibilité et de spécificité ou de comparaison d'aires sous les courbes ROC (AROC). Ces études sont analysées dans le *Tableau 8*.

Tableau 8. Validité clinique des dosages des apolipoprotéines A1 et B.

Étude	Type d'étude	Effectifs	Caractéristiques des patients	AROC	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Walldius <i>et al.</i> , 2004 (25)	Analyse rétrospective de l'étude AMORIS	504 (348 hommes et 156 femmes) décédés d'infarctus du myocarde et avec un C-LDL < 3,6 mmol/l	Patient de plus de 40 ans à l'inclusion dans l'étude AMORIS	0,655* vs 0,551 [§]	Non précisée	Non précisée
Rasouli <i>et al.</i> , 2006 (26)	Étude transversale	138 hommes et 126 femmes de 40 à 70 ans classés en 162 CAD (sténose ≥ 70 %) et 102 contrôles (sans sténose)	Patient iranien avec suspicion de coronopathie	0,71* vs 0,52 [§] vs 0,67 [#] vs 0,58 ⁺ vs 0,56 [‡]	Non précisée	Non précisée
Bogavac-Stanojevic <i>et al.</i> , 2007 (27)	Analyse coût efficacité (étude contrôlée non randomisée)	221 coronariens (sténose ≥ 25 %) et 289 contrôles sans trouble coronaire	Patient serbe avec ou sans coronopathie (ECG repos et effort normaux) traitée	Non précisée	0,416 ⁺ pour Apo A1 < 1,2 g/l 0,747 [#] pour Apo B > 1,2 g/l	Stratification par groupe de risque : De 0,87 à 0,96 ⁺ pour Apo A1 < 1,2 g/l De 0,19 à 0,52 [#] pour Apo B > 1,2 g/l
Bogavac-Stanojevic <i>et al.</i> , 2007 (28)	Étude transversale (<i>cross-sectional</i>)	241 coronariens cliniques classés selon angiographie en 197 CAD+ (sténose ≥ 50 %) et 44 CAD- (aucune sténose)	Patient serbe avec coronopathie, pathologies inflammatoires, diabète et tt hypolipémiants exclus	0,76* vs 0,66 [§] vs 0,69 [#] vs 0,68 ⁺ vs 0,71 [‡]	0,47* vs 0,53 [§] vs 0,51 [#] vs 0,50 ⁺ vs 0,73 [‡]	0,69* vs 0,54 [§] vs 0,84 [#] vs 0,81 ⁺ vs 0,59 [‡]
Chien <i>et al.</i> , 2007 (29)	Étude de cohorte à Taiwan	1 703 hommes et 1 899 femmes suivis 13,6 ans (médiane) ; 122 événements coronaires	Patient chinois de plus de 35 ans à l'inclusion	0,66* vs 0,60 [§] vs 0,63 [#] vs 0,57 ⁺	Non précisée	Non précisée
Van der Steeg <i>et al.</i> , 2007 (30)	Étude cas-témoin au sein de l'étude EPIC-Norfolk	869 ayant développé un événement cardio-vasculaire pendant l'étude (moyenne suivi 6 ans) et 1 511 témoins appariés (2 pour 1) sans trouble coronaire pendant l'étude	Patient (45-79 ans) de Norfolk (RU) inclus dans l'étude européenne de cohorte EPIC	Modèle (incluant diabète, IMC, tabac, PA, CRP) : 0,67* vs 0,67 [‡]	Non précisée	Non précisée
Levinson, 2007 (31)	Série de cas	386 hommes classés après angiographie en 146 normaux (sténose < 20 %), 240 avec sévère CAD (sténose ≥ 70 %)	Patient avec examen angiographique ; les 61 avec sténose intermédiaire n'ont pas été retenus pour cette analyse	Après ajustement sur âge, tabac, ATCD, HTA et IMC : 0,70 [§] vs 0,74 [#] et 0,73 pour C-non-HDL	Non précisée	Non précisée
Pitsavos <i>et al.</i> , 2008 (32)	Étude de cohorte (étude Atticat)	1 514 hommes et 1 528 femmes	Patient sans pathologie cardiovasculaire	0,72*	74*	67*

* pour le ratio ApoB/ApoA ; [§] pour la mesure LDL-C ; [#] pour Apo B seul ; ⁺ pour Apo A1 seul ; [‡] pour le ratio CT/C-HDL ; CAD : *Coronary Artery Disease* ; tt : traitement ; IMC : indice de masse corporelle ; PA : pression artérielle ; CRP : C-réactive protéine ; ATCD : antécédent ; HTA : hypertension artérielle

En conclusion, d'après l'analyse critique de la littérature, les dosages des apolipoprotéines A1 et B présentent des performances diagnostiques (AROC, sensibilité et spécificité) médiocres :

AROC comprise entre 0,66 et 0,76 pour le ratio ApoB/ApoA1 ;

AROC comprise entre 0,63 et 0,74 pour ApoB seule ;

AROC comprise entre 0,57 et 0,68 pour ApoA seule.

Par ailleurs, au niveau des études récentes, l'AROC de la mesure du LDL est comprise entre 0,60 et 0,70, soit proche des AROC obtenues pour les apolipoprotéines A1 et B. L'AROC pour le taux CT/C-HDL varie de 0,56 à 0,71. L'AROC rapportée pour le C-non-HDL est de 0,73 (1 seule étude).

VI.5. Sécurité, complications de l'acte

Les actes évalués étant des dosages effectués *in vitro*, il n'y a d'autre problème de sécurité que celui du prélèvement sanguin. Comme tout test diagnostic de biologie médicale, ces tests doivent, au minimum, être réalisés conformément au Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA), qui figure en annexe de l'arrêté du 26 novembre 1999 (33), modifié par l'arrêté du 26 avril 2002 (34).

VI.6. Place des dosages des apolipoprotéines A1 et B dans la stratégie diagnostique, préventive et thérapeutique

VI.6.1. Indication technique : couplage systématique C-HDL /ApoA1 si C-HDL extérieur à [0,9 mmol/L - 2,05 mmol/L]

En juin 2007 a été publié par l'Afssaps le « rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de dosage du cholestérol HDL » (14).

Vingt trousse³ étaient disponibles en France au moment de l'enquête.

Certains de ces réactifs pouvaient être utilisés sur plusieurs automates : 38 couples automate-réactif ont été testés.

Les résultats de l'évaluation sont, pour la plupart, conformes aux limites fixées dans le protocole en termes de précision. Par contre les erreurs d'exactitude représentent le défaut majeur des performances de ces dispositifs. La répartition des dispositifs (couples automate-réactif) a été la suivante :

- 10 dispositifs ont été classés en classe A (tous les points sont dans les limites attendues) ;
- 11 dispositifs sont classés en classe B (une et seulement une des deux valeurs extrêmes est en dehors des limites ou une et seulement une des 5 autres valeurs est en dehors des limites) ;
- 8 dispositifs sont classés en classe C (une et seulement une des deux valeurs extrêmes est en dehors des limites et une et seulement une des 5 autres valeurs est en dehors des limites) ;
- 9 dispositifs sont classés en classe D (un point extrême et 2 autres points sont en dehors des limites), ces dispositifs ne sont pas recommandés par le groupe d'experts.

En fonction des principes méthodologiques de dosage :

- toutes les adaptations utilisant les enzymes modifiées par le PEG sont classées en B ;

³ La description de ces trousse est présentée dans le chapitre II.2.2.1.

- les 9/10 des adaptations des techniques immuno-inhibition sont classées en A, B ou C ;
- les $\frac{3}{4}$ des techniques polyanions et accélérateurs-détergent sont classées en A, B ou C ;
- les adaptations des techniques élimination par la catalase sont classées en B, C ou D. Elles représentent la proportion la plus élevée d'adaptations classées en D.

Quatre fabricants ont arrêté la commercialisation de leur réactif : Biomérieux, *Ortho Clinical Diagnostics*, Abbott et Biocode-Hycl. Un nouveau réactif est ou sera mis sur le marché par ces fabricants.

La mise sur le marché de nouvelles méthodes de dosage direct en phase homogène du C-HDL apporte donc un progrès indiscutable en termes de performances analytiques et en termes de facilités de mise en œuvre.

En conclusion, d'après l'analyse critique de la littérature, le dosage du C-HDL est aujourd'hui suffisamment fiable. Il n'y a donc pas lieu de le contrôler systématiquement par un dosage de l'apolipoprotéine A1.

VI.6.2. Dosage de l'apolipoprotéine B, dosage direct de C-LDL ou calcul de Cholestérol non-HDL (C-non HDL) lorsque la concentration en triglycérides est supérieure à 4 g/L

VI.6.2.1. Dosage de l'apolipoprotéine B et dosage direct du C-LDL

Rappelons que d'après de nombreuses recommandations, dont entre autres celles de l'Afssaps (6) et des *Veterans Affairs* (35), la formule de Friedewald qui permet de calculer la concentration en C-LDL, n'est pas utilisable lorsque la concentration en TG est supérieure à 4 g/l. En revanche, d'après la NABM la formule de Friedewald n'est plus utilisable si la concentration en TG est supérieure à 3,4 g/L. Dans ce contexte, le biologiste peut soit réaliser un dosage des apolipoprotéines B afin d'estimer le nombre de particules athérogènes, soit doser directement le C-LDL.

D'après les recommandations de l'Afssaps (6), un dosage direct du C-LDL est néanmoins possible lorsque la concentration en TG est supérieure à 4g/L. **Le recours à un dosage des apolipoprotéines B n'est pas mentionné dans ces recommandations.**

Par ailleurs, en terme thérapeutique, ces recommandations indiquent également que ces patients hypertriglycéridémiques doivent faire l'objet d'une prise en charge adaptée.

Cette prise en charge consiste en la mise en place en 1^{ère} intention d'un traitement hygiéno-diététique visant à diminuer la concentration en triglycérides au-dessous de 4 g/l (4,5 mmol/L). Cette diminution permet en outre d'apprécier le risque lié à la concentration de LDL-cholestérol, qui pourra alors être facilement calculée. Notons qu'une prise en charge médicamenteuse (par fibrate) ne sera envisagée qu'en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques, afin de limiter le risque de pancréatite aiguë (risque majeur au delà d'une concentration en TG > 10g/L).

Les recommandations des *Veterans Affairs* (35) ont adopté une position similaire à celles de l'Afssaps, indiquant que le bilan lipidique doit comporter en 1^{ère} intention la mesure directe des CT, TG et C-HDL et la concentration en C-LDL calculée d'après la formule de Friedewald. Si la concentration en TG est supérieure à 4 g/L, il est recommandé de réduire la concentration en TG après des mesures hygiéno-diététiques. Un dosage direct de C-LDL peut également être envisagé. **Le recours à un dosage des apolipoprotéines B n'est pas mentionné dans ces recommandations.**

D'après les recommandations de la *Canadian Cardiovascular Society* (36), **le dosage des apolipoprotéines B peut être réalisé de manière additionnelle en présence d'une hypertriglycéridémie afin de permettre une estimation du nombre de particules athérogènes en l'absence de valeur calculée du C-LDL.**

VI.6.2.2. Cholestérol non-HDL

Les recommandations américaines de 2001 et de 2004 du *National Cholesterol Education Program, Adult Panel III* (2,37) ont introduit l'utilisation du cholestérol non-HDL. Ce C-non-HDL (facilement calculable et comprenant les fractions C-LDL + C-VLDL) inclut toutes les lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B (apo B), principale apolipoprotéine athérogène. Par ailleurs, le C-non-HDL, est fortement corrélé à cette dernière.

Chez les personnes avec des triglycérides > 2 g/L, le non-C-HDL est un meilleur facteur prédictif de risque cardiovasculaire que le LDL seul. Ce non-HDL cholestérol est donc un indicateur secondaire de diagnostic et/ou thérapeutique en cas de triglycérides élevés, ses valeurs cibles sont de 0,30 g/L au-dessus des valeurs cibles du C-LDL (d'après le fait que le cholestérol-VLDL < 0,30 g/L est considéré comme normal).

Le cholestérol non-HDL a été préféré par le NCEP-ATP III (2) à l'apolipoprotéine B comme indicateur secondaire si les triglycérides sont élevés pour plusieurs raisons : il n'y a pas de valeurs standardisées disponibles en pratique clinique de l'apo B, la mesure de l'apo B total n'a pas été démontrée par un nombre important d'études prospectives comme meilleur facteur prédictif que le cholestérol non-HDL et enfin la mesure de l'apo B total représente une dépense supplémentaire en plus du profil lipidique usuel.

Dans la mise à jour de ses recommandations en 2004 (37), le NCEP-ATP III a précisé l'utilisation du cholestérol non-HDL comme objectif secondaire, une fois l'objectif du C-LDL atteint, avec comme valeur cible les valeurs précédemment définies en 2001 (soit 0,30 g/L au-dessus des valeurs cibles du C-LDL).

Toutefois, l'utilisation du cholestérol non-HDL en cas d'hypertriglycéridémie n'est pas mentionnée dans les autres recommandations en vigueur, et notamment les recommandations françaises (6). Seules les recommandations conjointes de l'*European Society of Cardiology* (ESC) et de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) (38) rapportent l'utilisation du cholestérol-non-HDL comme objectif secondaire chez les patients diabétiques présentant une concentration en TG > 2g/L (cf. chapitre 1.4.5.1).

En conclusion, la littérature suggère qu'en présence d'une concentration en triglycérides supérieure à 4g/l, des mesures hygiéno-diététiques soient initiées afin de diminuer la concentration en TG et de permettre parallèlement un calcul de la concentration en C-LDL.

Alternativement, une mesure directe du C-LDL peut être envisagée.

Un dosage des apolipoprotéines B peut optionnellement être réalisé.

Quant au cholestérol non-HDL, la littérature ne permet pas de conclure quant à son utilisation en pratique clinique. Il pourrait éventuellement être utilisé comme objectif secondaire.

VI.6.3. Place des dosages des apolipoprotéines A1 et B dans la prise en charge de patients présentant des risques de pathologies cardiovasculaires (hors diabète et syndrome métabolique)

VI.6.3.1. Historique des recommandations et position (si existante) sur les apolipoprotéines

NB : un historique retraçant l'évolution des recommandations abordant la prise en charge des pathologies cardiovasculaires est ici présenté. Cet historique n'est pas une compilation exhaustive de toutes les recommandations ayant abordées ce sujet. Seules les principales recommandations sont ici présentées.

En 1986, la relation entre un très haut niveau du cholestérol sanguin et les maladies coronaires est reconnue depuis longtemps mais le risque de légères augmentations sur de larges populations n'était pas renseigné. Les premiers résultats concernant les relations entre le cholestérol plasmatique et le risque de décès prématuré par maladies cardiovasculaires par l'étude d'un suivi d'une cohorte de plus de 350 000 personnes ont été publiés en 1986 (39) : 46 % des décès cardiovasculaires sont attribués à un niveau de cholestérol de 1,8 g/l (4,65 mmol/l) ou au dessus. Une forte relation continue lie le cholestérol plasmatique et le risque de décès cardiovasculaires.

En 1988, la *Canadian Consensus Conference on Cholesterol* (CCCC) a formalisé les résultats obtenus dans l'étude *Multiple Risk Intervention Trial* (MRFIT) et deux autres études de prévention primaire cardiovasculaire *Lipid Research Clinics Coronary primary prevention Trial* (40) et *Helsinki Heart Study* (41) : les recommandations sont établies par âge des patients (enfants et adolescents de moins de 18 ans, adultes de 18 à 29 ans et adultes de plus de 30 ans). Ces recommandations sont liées à des niveaux de cholestérol total (cf. Tableau 4).

Les experts ont acté que les apolipoprotéines A1 et B se montraient très prometteurs comme facteurs prédictifs pour les coronaropathies, mais que des études pour évaluer leur puissance prédictive et les méthodes pour leur détermination étaient nécessaires.

Toujours en 1988, le *National Cholesterol Education Program, Adult Panel I* est publié (42). Il présente le développement d'une stratégie de prévention des coronaropathies (CHD) pour des patients ayant un niveau élevé de C-LDL (> 1,6 g/L) ou ceux avec des valeurs limites (1,30 -1,59 g/L) et de multiples facteurs de risque (2+). Ces recommandations ne mentionnent pas les apolipoprotéines.

En 1993, est publiée la mise à jour *National Cholesterol Education Program, Adult Panel II* (43). Ces recommandations confirment l'importance de l'approche développée dans le panel I et ajoute un niveau : gestion intensive du C-LDL chez les personnes ayant une pathologie coronarienne (CHD) ou une autre pathologie athérosclérotique, pour obtenir une valeur $\leq 1,0$ g/l. La stratégie d'objectifs différents (pour C-LDL) suivant la hauteur du risque cardiovasculaire se développe. Ces recommandations ne mentionnent toujours pas les apolipoprotéines.

En 2001, est publiée la mise à jour *National Cholesterol Education Program, Adult Panel III* (2). En plus de la gestion intensive du C-LDL chez les patients avec CHD, ses caractéristiques nouvelles sont : (i) l'importance de la prévention primaire chez les personnes ayant de multiples facteurs de risque, (ii) l'équivalence avec les CHD pour le risque cardiovasculaire des pathologies/faits suivants, risque à 10 ans calculé par l'équation de Framingham > 20 %, diabète, autre maladie athérosclérotique (artérite, anévrisme de l'aorte abdominale et les maladies carotidiennes) ; pour l'ensemble des maladies athérosclérotiques on parlera de prévention secondaire. La cible principale des versions ATP I et ATP II était le cholestérol LDL (C-LDL). Dans cette version III, il est recommandé de ne pas oublier les autres facteurs de risques lipidiques, triglycérides (la

classification se recentre) et non-HDL cholestérol (cf. chapitre 1.4.2.2).

Ces recommandations mentionnent les apolipoprotéines B mais le cholestérol *non*-HDL a été choisi de préférence à l'apolipoprotéine B comme indicateur secondaire en cas de triglycéridémie élevée (cf. chapitre 1.4.2.2).

En 2003, les recommandations canadiennes sont mises à jour par *the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias* (44) : deux indicateurs ont été choisis comme but des traitements hypolipémiants : le cholestérol LDL et le ratio cholestérol total sur cholestérol HDL (plus sensible et spécifique que le cholestérol total). Quatre études prospectives ont montré que l'apolipoprotéine B donnait une meilleure estimation du risque cardiovasculaire que le cholestérol LDL, car il y a d'autres particules athérogènes que le C-LDL : VLDL, IDL, lipoprotéine(a) qui toutes contiennent une molécule d'apo B.

Au Canada, les valeurs d'apo B de la population ont été standardisées et la plupart des laboratoires ont l'équipement et l'expertise pour réaliser son dosage (dans cette population le 20^{ième} percentile correspond à 0,9 g/L, 1,05 g/L au 50^{ième} et 1,20 g/L au 75^{ième}).

Le C-LDL peut être remplacé par l'Apo B (qui reflète le nombre total de particules athérogènes). Le dosage des apolipoprotéines B est donc proposé comme pouvant être utile lors de l'estimation du nombre de particules athérogènes. Ces recommandations proposent d'ailleurs la concentration de :

- 0,9 g/L comme valeur optimale à atteindre chez les patients présentant un risque élevé de coronopathie ;
- <1,05 g/L comme seuil à atteindre chez les patients présentant un risque modéré de coronopathie ;
- <1,2 g/L comme seuil à atteindre chez les patients présentant un risque faible de coronopathie.

VI.6.3.2. *Recommandations actuellement en vigueur*

Le *Tableau 9* rapporte les recommandations internationales récentes en vigueur abordant la prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

En France

Les recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge des dyslipidémies, élaborées par l'Afssaps en 2005 (6), précisent notamment les modalités de réalisation du bilan lipidique.

Le bilan en première intention doit consister en une EAL (Exploration d'une Anomalie Lipidique) comportant la détermination des concentrations du cholestérol total, des triglycérides et du cholestérol-HDL par une méthode adéquate, afin de permettre le calcul du cholestérol-LDL par la formule de Friedewald, si la triglycéridémie est inférieure à 4 g/L (4,6 mmol/L) :

- C-LDL (g/l) = CT (g/l) – C-HDL (g/l) – (TG (g/l)/5) ;
- C-LDL (mmol/l) = CT (mmol/l) – C-HDL (mmol/l) – (TG (mmol/l)/2,2).

Si les triglycérides sont ≥ 4 g/L (4,6 mmol/L), quel que soit le niveau du cholestérol total, le C-LDL ne peut être calculé mais un dosage direct du cholestérol-LDL est possible : on est en présence d'une hypertriglycéridémie (plus rarement d'une hyperlipidémie mixte) devant faire l'objet d'une prise en charge adaptée.

Chez un patient sans facteur de risque, le bilan lipidique suivant sera considéré comme normal si C-LDL < 1,60 g/L (4,1 mmol/L), C-HDL > 0,40 g/L (1 mmol/L) et TG < 1,50 g/L (1,7 mmol/L). Il n'est pas justifié de répéter le bilan, sauf en cas d'apparition d'un facteur

de risque cardiovasculaire.

Les dyslipidémies sont maintenant toujours incluses dans la notion de risque global cardiovasculaire, notion qui est actuellement privilégiée dans les recommandations pour la prévention des maladies cardiovasculaires.

À aucun moment, il n'est fait état du dosage des apolipoprotéines.

Au Royaume Uni

Le *Royal College of General Practitioners* du Royaume Uni (45), édite des recommandations d'évaluation cardiovasculaire (reprise par le *National Institute for Health and Clinical Excellence* : NICE) abordant la modification des lipides sanguins pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires. Ce document étudie les stratégies d'identification des personnes à risque élevé et devant bénéficier d'un traitement modificateur des lipides et leur rapport coût/efficacité. Les différentes stratégies de mesure de risque sont évaluées : l'équation de Framingham montre des faiblesses, comme l'absence de prise en compte des causes de diabète, d'antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces, des origines géographiques de régions avec une incidence cardiovasculaire élevée (ethnicité, en particulier pour les hommes d'Asie du Sud –Inde, Pakistan, Bangladesh-), et du statut socio-économique des personnes. Il est indiqué que l'inclusion de la mesure du cholestérol HDL donnait une estimation du risque cardiovasculaire plus précise. Les équations de Framingham donnent également une surestimation du risque pour des populations à risque de base inférieur à celui de la cohorte de Framingham. Il n'existe pas d'études coût-efficacité autour des mesures des paramètres lipidiques pour la mesure du risque cardiovasculaire.

Il n'existe que 2 mentions des apolipoprotéines A1 et B dans le document. La première dans la description d'une étude comparative d'efficacité de 2 statines (ces deux paramètres font partie des critères de jugement) et dans le titre d'une autre étude comparative de statines. **Aucune des deux études ne donne d'éclairage particulier sur ces indicateurs** (46,47).

Au niveau Européen

Les recommandations européennes de l'*European Society of Cardiology* (ESC) (10) sur la prévention des pathologies cardiovasculaires présentent l'équation de risque SCORE (cf. chapitre « Place des apolipoprotéines A1 et B dans les calculs des risques cardiovasculaires en prévention primaire ») et également les objectifs à atteindre pour chaque facteur de risque identifié (avec notamment les concentrations de C-LDL et de cholestérol total à atteindre chez les patients à risque ou à haut risque de pathologies cardiovasculaires).

À aucun moment, il n'est fait état du dosage des apolipoprotéines.

Aux États-Unis

Les recommandations du NCEP ATP III ont été mises à jour en 2004 (37) : les résultats de 5 essais cliniques randomisés majeurs de thérapeutique par statines avec critère clinique de jugement final ont été publiés. Quelques modifications concernant l'algorithme de traitement ont été apportées, en particulier d'avoir une cible optionnelle plus basse de C-LDL (0,7 g/L pour les patients à très haut risque à la place de 1,0 g/L ou 1,0 g/L à la place de 1,3 g/L pour les patients à haut risque modéré). Dans le cas de triglycérides élevés, le cholestérol non-HDL est une cible secondaire thérapeutique (qui regroupe C-LDL et VLDL) avec une valeur de 0,3 g/L au dessus de la valeur équivalente de C-LDL.

Ces recommandations ne mentionnent plus les apolipoprotéines.

Par ailleurs, toujours aux États-Unis, les recommandations des *Veterans Affairs* (35) précisent notamment les modalités de réalisation du bilan lipidique. Ces recommandations ne mentionnent pas les apolipoprotéines.

Au Canada

La mise à jour des recommandations de la *Canadian Cardiovascular Society* (36) en 2006 précisent :

- les modalités de réalisation du bilan lipidique ;
- les modalités d'évaluation du risque cardiovasculaire ;
- les recommandations de traitement en fonction des catégories de risque cardiovasculaire ;
- les examens additionnels pouvant être réalisés.

C'est dans ce dernier cadre qu'est proposé le dosage des apolipoprotéines B (en cas d'hypertriglycémie). Ces recommandations proposent d'ailleurs la concentration de :

- 0,85 g/L comme valeur optimale à atteindre chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ;
- <1,05 g/L comme seuil à atteindre chez les patients présentant un risque cardiovasculaire modéré ;
- <1,2 g/L comme seuil à atteindre chez les patients présentant un risque cardiovasculaire faible.

<p>En conclusion, d'après l'analyse critique des recommandations récentes en vigueur, l'apolipoprotéine B est uniquement citée comme marqueur additionnel en cas d'hypertriglycémie par la <i>Canadian Cardiovascular Society</i> en 2006 et l'apolipoprotéine A1 n'est jamais pris comme marqueur de risque cardiovasculaire. En plus du bilan lipidique classique il est fait mention du ratio TC/C-HDL et du cholestérol non-HDL comme possible marqueurs dans des cas particuliers. Notons que les objectifs à atteindre pour le C-LDL sont de plus en plus serrés.</p>

Tableau 9. Recommandations récentes en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Guidelines/recommandations	Année	Recommandations (extraits)	
Afssaps, 2005 (6) France	2005	<p>Facteurs de risque</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. âge (>50 ans hommes et >60 ans femmes) 2. ATCD familiaux maladie coronaire précoce (IDM avant 55 ans père ou parent 1^{er} degré masculin, avant 65 ans mère ou parent 1^{er} degré féminin) 3. tabac actuel ou arrêt < 3 ans 4. HTA permanente traitée ou non 5. diabète type 2 traité ou non 6. C-HDL ≤ 1 mmol/l (0,40 g/l) 	<p>Recommandations (avis experts + autres recommandations européennes et internationales) objectif thérapeutique C-LDL en fonction du nombre de facteurs de risque (FR)</p> <p>Tout patient avec un risque cardiovasculaire élevé et/ou C-LDL > 1,6 g/l (4,1 mmol/l) : traitement diététique</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. aucun FR : C-LDL < 2,2 g/l (5,7 mmol/l) 2. 1 FR : C-LDL < 1,9 g/l (4,9 mmol/l) 3. 2 FR : C-LDL < 1,6 g/l (4,1 mmol/l) 4. >2 FR : C-LDL < 1,3 g/l (3,4 mmol/l) <p>prévention II : C-LDL < 1,0 g/l (2,6 mmol/l)</p>
NICE, 2008 (48) RCGP, 2008 (45) Royaume Uni Risque cardiovasculaire à 10 ans par Équation de Framingham 1991 = risque à 10 ans CHD + risque à 10 ans AVC (incluant AIT)	2008	<ol style="list-style-type: none"> 1. pour la prévention primaire une stratégie systématique doit être utilisée pour détecter les personnes à haut risque 2. variables nécessaires pour calcul risque : âge ; sexe ; pression artérielle ; Cholestérol total ; Cholestérol HDL ; statut fumeur ; existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) 3. ne pas utiliser le calcul du risque pour : CHD existant, AVC/AIT, artérite périphérique, troubles monogéniques du métabolisme lipidique ou hypercholestérolémie familiale, diabète. Dans ces cas nécessité d'investigation complète et/ou prise en charge par spécialiste. 4. autres facteurs prédisposant à une maladie cardiovasculaire précoce et non inclus dans le calcul : antécédents familiaux (risque à multiplier par 1,5 ou plus), ethnicité (risque à multiplier par 1,4 pour les hommes d'Asie du Sud), statut socio-économique, initiation récente d'un traitement modifiant le risque cardiovasculaire (jugement clinique nécessaire si près du seuil), obésité (IMC > 40kg/m²) 5. avant de commencer un traitement par une statine un bilan lipidique à jeun doit être obtenu (CT, C-HDL, C-LDL calculé, TG) 	

Tableau 9 (suite). Recommandations récentes en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Guidelines/recommandations	Année	Recommandations (extraits)	
ESC, 2007 (10) <i>European Society of Cardiology</i> <i>SCORE chart</i> : tables pour risque décès cardiovasculaire à 10 ans	2007	Objectifs pour rester en bonne santé <ol style="list-style-type: none"> 1. Ne pas fumer 2. Nourriture saine 3. 30 minutes d'activité physique modérée quotidienne 4. IMC < 25 kg/m² 5. PA < 143/90 mm Hg 6. Cholestérol Total < 5 mmol/l 7. C-LDL < 3 mmol/l 8. Glycémie à jeun < 6 mmol/l 	Objectifs pour les sujets à haut risque (en particulier si maladie cardiovasculaire ou diabète) <ol style="list-style-type: none"> 1. PA < 130/80 mm Hg 2. Cholestérol total < 4,5 mmol/l 3. C-LDL < 2,5 mmol/l 4. glycémie à jeun < 6 mmol/l et HbA1c < 6,5 %
NCEP – ATP III, 2004 (37) États Unis	<i>update</i> 2004	<p>“Recommendations for modifications to footnote the ATP III treatment algorithm for LDL-C” :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. les changements de styles de vie restent une modalité essentielle dans la prise en charge clinique 2. chez les personnes à haut risque l'objectif recommandé pour le C-LDL est < 1,0 g/l <ul style="list-style-type: none"> - un objectif C-LDL < 0,7 g/l est une option thérapeutique pour les patients à très haut risque - si C-LDL > 1,0 g/l, un hypolipémiant est indiqué simultanément d'un changement de style de vie - si C-LDL < 1,0 g/l baseline, un hypolipémiant peut être instauré pour atteindre C-LDL < 0,7 g/l - si les TG ≥ 2,0 g/l, le C-non-HDL est un objectif secondaire de thérapie avec un objectif de 0,3 g/l de plus que l'objectif C-LDL identifié 3. pour les personnes à risque modéré (2+ facteurs de risque et risque à 10 ans 10-20 %) : objectif C-LDL < 1,30 g/l cependant un objectif < 1,0 g/l pour un traitement hypolipémiant peut être donné si la baseline est entre 1,0 et 1,3 g/l 4. si un hypolipémiant est instauré pour des personnes à risque élevé ou modéré, l'intensité de la thérapeutique doit pouvoir réduire le C-LDL de 30 à 40 % 	

Tableau 9 (suite). Recommandations récentes en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Guidelines/recommandations	Année	Recommandations (extraits)	
VA/DoD, 2006 (35) <i>Veterans Affairs</i> États Unis	1999 révisé 2006	<p>Facteurs de risque</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. âge (>45 ans hommes et >55 ans femmes) 2. ATCD familiaux maladie coronaire précoce (IDM ou mort subite avant 55 ans père ou parent 1^{er} degré masculin, avant 65 ans mère ou parent 1^{er} degré féminin) 3. tabac actuel ou dans le dernier mois 4. HTA (Syst> 140 ou diast >90) ou traitement 5. diabète : glycémie à jeun $\geq 1,26$g/l ou glycémie ≥ 2g/l 6. obésité IMC ≥ 30 + mesure tour taille pour chercher un syndrome métabolique 7. CT à jeun $\geq 3,9$ mmol/l (1,5 g/l) 	<p>Recommandations</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Personne avec diabète type 2 doit être traitée comme malade cardiovasculaire (QE⁴ = I ; R⁵ = [A]) b. un bilan lipidique à jeun doit être obtenu pour tout homme ≥ 35 ans et toute femme ≥ 45 ans tous les 5 ans si pas d'ATCD cardiovasculaire, annuel si ATCD (QE = I ; R = [A]) c. Un bilan lipidique à jeun doit être obtenu chez une personne avec un autre facteur de risque pour maladie coronaire (QE = I ; R = [A]) : d. CT, TG et C-HDL mesurés directement e. C-LDL calculé par formule Friedwald, selon TG : si TG > 4g/l essayer de réduire TG avec régime alimentaire et exercices (QE = III, R = [C]) ou considérer un dosage direct C-LDL (QE = III, R = [I]) f. Classifier les niveaux des lipides sériques par l'élévation de C-LDL, TG, ou de la baisse du C-HDL (QE II-2 ; R=[C]) g. Un risque à 10 ans global pour maladie cardiovasculaire doit être calculé pour évaluer le risque absolu à court terme (10 ans) d'un événement cardiovasculaire (QE = I ; R = [A])

⁴ QE= *quality of evidence* : I=au moins une étude randomisée contrôlée de qualité, II-1=étude contrôlée non randomisée de qualité, II-2=étude de cohorte ou étude cas-témoins de qualité de préférence de plus d'une source, II-3= multiples séries suivies dans le temps avec ou sans intervention ou résultats spectaculaires d'expérimentation non contrôlée, III=opinions des autorités respectées, études descriptives, séries de cas, panel d'experts

⁵ R=grade des recommandations : [A] recommandation forte que les cliniciens doivent appliquer aux patients éligibles, [B] recommandation que les cliniciens peuvent appliquer aux patients éligibles, [C] aucune recommandation n'est faite pour l'usage en routine, [D] recommandation de ne pas appliquer l'intervention en routine aux patients asymptomatiques, [I] les preuves sont insuffisantes pour statuer pour ou contre l'intervention

Tableau 9 (fin). Recommandations récentes en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Guidelines/recommandations	Année	Recommandations (extraits)	
CCS, 2006 (36) <i>Canadian Cardiovascular Society</i>	2006	<p>Recommandation pour effectuer un bilan lipidique à jeun :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.tous les hommes de plus de 40 ans, tous les 1-3 ans 2.toutes les femmes ménopausées et/ou de plus de 50 ans 3.les enfants ayant des ATCD familiaux d'hypercholestérolémie sévère ou chylomicronémie 4.tous les adultes avec des facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires <p>Évaluer le risque cardiovasculaire :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.<i>Framingham Risk Score</i> (FRS) : estimer le risque CAD⁶ à dix ans 2.ATCD familiaux de CAD précoce (hommes<55 ans et femmes<65 ans), si présent multiplier le FRS par 2 3.Haut risque : tout patient avec CAD, CVD, PAD, néphropathie chronique, la plupart des patients diabétiques (type I ou 2), le FRS ne doit pas être calculé 4.Diabète : si <40 ans, de découverte récente, avec un bilan lipidique normal et pas d'autre facteur de risque cardiovasculaire : pas de nécessité de traitement à court terme 5.Syndrome métabolique : souvent à plus haut risque que FRS, explorations supplémentaires nécessaires 	<p>Catégories des risques et recommandations de traitement :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Haut risque : risque à 10 ans CAD\geq20 % + CAD, PAD, CVD,... objectifs de traitement : primaire : C-LDL<2,0 mmol/l secondaire : TC/C-HDL<4,0 2.Risque modéré : risque à 10 ans CAD 10-19 % traiter si C-LDL>3,5 mmol/l <u>ou</u> TC/C-HDL>5,0 3.Risque bas : risque à 10 ans CAD <10 % traiter si C-LDL>5,0 mmol/l <u>ou</u> TC/C-HDL>6,0 <p>Investigations additionnelles pour évaluer le risque CAD :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Apolipoprotéine B (en cas d'hypertriglycéridémie ou de syndrome métabolique) taux optimal, haut risque <0,85 g/l, risque modéré <1,05 g/l et risque bas <1,2 g/l 2.Lipoprotéine (a) pour améliorer le niveau de risque si FRS 10-19 % et ATCD familiaux CAD précoce 3.CRP US : améliorer le niveau de risque si FRS 10-19 % et obésité abdominale <p>Index glycémique, tous les 1-3 ans si > 40 ans et avant si obésité abdominale, ATCD familiaux diabète</p>

IMC : indice de masse corporelle ; ATCD : antécédents ; HTA : hypertension artérielle ; IDM : infarctus du myocarde ; CHD : *Coronary Heart Disease* ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; PA : pression artérielle ; CRP US : CRP ultra-sensible

⁶ CAD : *Coronary arterial disease* ; CVD : *cardiovascular disease* ; PAD : *Peripheral arterial disease*

VI.6.3.3. Place des apolipoprotéines A1 et B dans les calculs des risques cardiovasculaires en prévention primaire

Le risque global cardiovasculaire est aujourd'hui estimé par des outils rapides et faciles incluant des indicateurs de bilan lipidique :

- risque de maladie coronaire à 10 ans (équation de Framingham) (49) ;
- risque de décès cardiovasculaire à 10 ans : *SCORE risk chart* de l'ESC (10).

Les stratégies qui explicitement considèrent les facteurs de risque cardiovasculaire en plus du bilan lipidique sont plus précises que celles qui utilisent le bilan lipidique seul. Il a été montré à partir des recommandations canadiennes (de 1998) et de l'équation de risque de Framingham que celle-ci est plus précise que le dénombrement des facteurs de risque cardiovasculaire en particulier pour les femmes (50).

D'après les recommandations de l'Afssaps sur la prise en charge des patients dyslipidémiques (6), ces équations ne sont pas validées en France⁷ mais sont très utiles pour permettre au patient de suivre l'évolution de son risque cardiovasculaire et ainsi d'augmenter son adhésion au traitement (avec notamment un dénombrement des facteurs de risque recommandé en pratique quotidienne).

D'autres scores sont aujourd'hui en cours de développement ou de validation :

QRISK (*Cardiovascular Risk Score*) (52) : nouveau score construit au Royaume Uni sur une étude de la cohorte issue de la base de données de recherche médicale anonymisée QResearch (1,28 millions de personnes suivies de 1995 à 2007), validé mais non encore accepté pour être utilisé en pratique. L'équation de risque tient compte de l'âge, du sexe, du statut de fumeur, des ATCD cardiovasculaires familiaux, d'un éventuel traitement antihypertenseur, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total et du cholestérol HDL, du code postal (aire défavorisée ou non).

ASSIGN (*ASSessing cardiovascular risk using SIGN*) : nouveau score construit sur une étude de cohorte écossaise (53)

En conclusion, quel que soit le score (Framingham, SCORE, QRISK ou ASSIGN), aucun n'a recours aux dosages des apolipoprotéines A1 et B.

⁷ L'équation de Framingham corrigée a néanmoins été proposée par la majorité du groupe de travail réuni par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) en 2004 pour se prononcer sur les méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global (51).

VI.6.4. Place des apolipoprotéines A1 et B dans l'évaluation du risque cardiovasculaire en population générale

Il est suggéré dans plusieurs rapports récents que les dosages des apolipoprotéines A1 et B seraient supérieurs aux mesures traditionnelles des lipides comme facteurs prédictifs de risque cardiovasculaire.

La base de cette place serait (i) les apolipoprotéines A1 et B joueraient un rôle direct dans la pathogenèse de la maladie coronaire, (ii) l'apolipoprotéine B serait le meilleur indicateur du nombre de particules athérogènes, (iii) il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour doser ces apolipoprotéines.

Ce sujet est depuis ces dernières années l'objet d'une controverse, surtout pour les patients ayant un faible risque cardiovasculaire. La mise sous traitement (en particulier sous statines) de patients ayant un bilan lipidique classique normal (CT, C-LDL et C-HDL) représente de plus un enjeu économique important.

Différentes études à partir de suivis de cohortes tentent de répondre à la question du meilleur prédicteur cardiovasculaire. Une étude sur une grande cohorte avec un grand nombre d'événements et des participants bien phénotypés serait souhaitée (Pr. J. Chapman, INSERM 551). Elle devrait être conduite de façon indépendante des enjeux économiques et être associée à une étude médico-économique sur l'impact réel d'un éventuel changement de paradigme dans l'estimation du risque cardiovasculaire. Il convient de noter que la relative maîtrise du risque cardiovasculaire en France prouve que la politique actuelle est assez efficace.

VI.6.4.1. Études non concluantes pour les apolipoprotéines

Six études cliniques ont été identifiées (cf. tableau 10) :

Sharrett *et al.* (54) : suivi de cohorte *Atherosclerosis Risk in Communities –ARIC- Study* de 12 339 personnes d'âge moyen (45-64 ans) suivies pendant 10 ans (6 691 femmes et 4 923 hommes) ; 725 événements coronaires (216 chez les femmes et 509 chez les hommes) ont eu lieu pendant ce suivi. La comparaison, effectuée par sexe, des valeurs initiales des lipides des groupes avec et sans événement coronaire a donné les résultats suivants : **les Apo A1 et Apo B sont fortement facteurs prédictifs utilisés seuls mais ne sont pas contributifs si l'on considère le C-LDL, le C-HDL et les TG.**

Shai *et al.* (55) : étude cas-témoin sur un échantillon au sein du suivi de cohorte de 32 826 femmes de 30 à 55 ans *Nurses Health Study* suivi pendant 8 ans ; 234 événements coronaires furent documentés, 449 témoins (2 pour 1) ont été choisis au hasard et appariés. **Les apolipoprotéines A1 et B ne sont pas les meilleurs facteurs de prédiction cardiovasculaire.** Les bas niveaux de C-HDL sont un facteur clef de discrimination pour les femmes ménopausées ainsi que le ratio CT/C-HDL. L'évaluation a été faite uniquement chez des femmes assez jeunes.

Ridker *et al.* (56) : étude de cohorte prospective *Women Health Study* de 15 632 femmes américaines de plus de 45 ans (*interquartile range* : 48-59 ans) suivies pendant 10 ans. **L'article conclut que le C-non-HDL et le ratio CT/C-HDL sont d'aussi bons facteurs prédictifs (sinon meilleurs) que les fractions et ratio d'apolipoprotéines A1 et B.** Après ajustement pour l'âge, la pression artérielle, le statut de fumeur, le diabète et l'obésité, la CRP ultra sensible (CRP US) apporte une information pronostique supplémentaire par rapport aux mesures de lipides. L'évaluation a été faite uniquement chez des femmes.

Ingelsson *et al.* (57) ont étudié dans la cohorte prospective de Framingham, Massachusetts (EU), les dosages lipidiques (CT, C-HDL, C-LDL, C-non HDL, Apo A1, Apo B) et 3 ratios : CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL et Apo B/Apo A1 chez 3 322 participants (53 % de femmes), blancs, d'âge moyen (30 – 74 ans, moyenne 51 ans), testés lors du 4^{ème} cycle (entre 1987 et 1991) et ne présentant pas de pathologie cardiovasculaire. La période de suivi a été close le 31 décembre 2005. **Cette étude montre que le ratio Apo B/Apo A1 n'apporte pas d'amélioration par rapport aux rapports classiques et conclue à l'absence de besoin de mesurer les Apo A1 et B en pratique clinique lorsque les mesures traditionnelles des lipides sont effectuées en routine.**

Toutefois, Gevrey (58), dans une réponse aux auteurs, a très justement reproché à la conclusion d'être générale alors que la population étudiée était à faible risque cardiovasculaire (en particulier des femmes pré-ménopausées). Le nombre d'événements cardiovasculaires survenus lors des 15 ans de suivi a été faible et donc l'étude manque de puissance. Dans le cas des diabétiques (faiblement représentés dans l'étude, moins de 5 %) qui expriment particulièrement bien le phénotype des LDL denses (donc pauvres en cholestérol) pour lesquels le dosage de C-LDL est sous estimé et donc le risque cardiovasculaire, le dosage d'Apo B serait bien supérieur pour établir le risque cardiovasculaire ; ceci serait également vrai pour le syndrome métabolique et autres situations de résistance à l'insuline. Le non-dosage des triglycérides (les participants avaient initialement des TG < 4,52 mmol/L ou 4g/L) est également une faiblesse de cette étude.

Levinson (31) a présenté les résultats d'une comparaison entre l'Apo B et le C-non-HDL pour identifier les risques cardiovasculaires chez 437 hommes. Les résultats sont comparés par analyses multivariées et par courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*). La différence est d'environ 14 % par odds ratios mais **l'analyse des courbes ROC ne montre qu'une différence d'aires sous les courbes de 1 %** (voir tableau 8).

Benn *et al.* (59) : étude prospective *Copenhagen City Heart Study* : suivi pendant 8 ans de 9 231 hommes (45 %) et femmes (55 %) asymptomatiques de 20 à plus de 80 ans. Au cours du suivi, les événements cardiovasculaires furent notés. L'apolipoprotéine B fut dosée à l'inclusion de l'étude. **L'article conclut à la supériorité de l'Apo B sur le C-LDL pour la prédiction du risque cardiovasculaire. Toutefois, compte tenu de l'absence de répétition du dosage Apo B et de la non standardisation de ces dosages, il est impossible de conclure.**

Tableau 10. Études cliniques non concluantes quant à l'utilisation des dosages des apolipoprotéines A1 et B.

Étude	Année	Type d'étude	Variables étudiées	Résultats	Limites de l'étude
Sharrett <i>et al.</i> , 2001 (54)	2001	Suivi de cohorte <i>ARIC Study (Atherosclerosis Risk In Communities)</i> 10 ans de suivi 12 339 personnes (56 % femmes) 45-64 ans au démarrage États Unis	Événements CHD : 216 femmes et 509 hommes	Analyse par sexe : CHD and non-CHD comparaisons statistiquement significatives ($p < 0,005$) pour toutes les valeurs des lipides RR calculé sur les quintiles des lipides par sexe avec plusieurs modèles : APO B : RR 0,91 pour les femmes et 1,02 pour les hommes (NS) APO A1 : RR 1,07 pour les femmes et 0,96 pour les hommes (NS) Pour un modèle de prédiction de CHD en utilisant C-LDL, C-HDL, TG and LP(a) : RR 13,5 pour les femmes et 4,9 pour les hommes (pas de niveau de significativité précisé)	Analyse statistique très complexe sur plusieurs modèles
Shai <i>et al.</i> , 2004 (55)	2004	Étude cas-témoins issue d'un suivi de cohorte féminine débutée en 1976 <i>NHS (Nurses' Health Study)</i> 30-55 ans au démarrage 32 826 femmes avec bilans sanguins centralisés en 1989-1990 États Unis	Événements CHD entre 1989 et 1998 : 276 dont 234 analysés (35 décès) Témoins : 449 appariés	Modèle de régression logistique conditionnelle pour estimer l'association CHD par quintiles avec une augmentation de 1 SD des paramètres lipidiques RR : 1,7 APO B/C-HDL ; 1,6 TC/C-HDL ; 1,5 C-LDL/C-HDL et 1,6 pour C-non-HDL C-HDL 1 ^{er} contributeur au modèle prédictif ajusté sur l'âge et le statut fumeur (AROC de 0,51 à 0,63 $p < 0,001$) APO B le second (AROC de 0,63 à 0,66, $p < 0,01$) Dans un modèle multivarié, C-HDL reste le 1 ^{er} contributeur (AROC de 0,69 à 0,70, $p < 0,001$) et C-LDL le second (AROC de 0,70 à 0,72, $p < 0,01$), ApoB peu contributif ($p = 0,48$) Les ratios comportant C-HDL sont les plus puissants contributeurs pour la prédiction de CHD ($p < 0,0001$)	Femmes uniquement Mesure unique de lipides (variations intra-individuelles possibles) Pas de valeur de l'Apo A1 et donc du rapport Apo B/Apo A1 Femmes d'âge moyen
Ridker <i>et al.</i> , 2005 (56)	2005	Suivi de cohorte féminine <i>WHS (Women Health Study)</i> >10 ans de suivi 15 632 femmes 45 ans et plus au démarrage (moyenne 54,4 ans) États Unis	Événements CHD : 464	Analyse par quintiles pour les lipides RR pour développer un événement cardiovasculaire après ajustement (quintile5/quintile1) : 2,51 pour C-non-HDL ($p < 0,001$ pour la tendance) 2,50 pour Apo B ($p < 0,001$ pour la tendance) 3,81 pour TC/C-HDL ($p < 0,001$ pour la tendance) 3,56 pour Apo B/C-HDL ($p < 0,001$ pour la tendance) 3,01 pour ApoB/ApoA1 ($p < 0,001$ pour la tendance)	Femmes uniquement Mesure unique de lipides (variations intra-individuelles possibles) Femmes d'âge moyen

Tableau 10 (suite). Études cliniques non concluantes quant à l'utilisation des dosages des apolipoprotéines A1 et B.

Étude	Année	Type d'étude	Variables étudiées	Résultats	Limites de l'étude
Ingelsson <i>et al.</i> , 2007 (57)	2007	Suivi de cohorte (Framingham) Médiane de suivi 15 ans 3 322 personnes (53 % femmes) dans le 4 ^{ème} cycle âge moyen initial 51 ans États Unis	Événements CHD : 91 dont 198 hommes	Analyse : régression du hasard proportionnel de Cox multivariée par sexe Hommes HR : 1,39 pour ApoB/ApoA1 (p<0,001) 1,39 pour TC/C-HDL (p<0,001) 1,35 pour C-LDL/C-HDL (p<0,001) 1,37 pour ApoB (p<0,001) 0,71 pour C-HDL (p<0,001) Femmes HR : 1,40 pour ApoB/ApoA1 (p<0,001) 1,39 pour TC/C-HDL (p<0,001) 1,36 pour C-LDL/C-HDL (p<0,001) 1,38 pour ApoB (p<0,001) 0,72 pour C-HDL (p=0,007) L'amélioration de la reclassification du risque cardiovasculaire utilisant TC/C-HDL est de 13,9 % (p=0,006) pour les hommes et 2 % pour les femmes (p=0,78) L'amélioration de la reclassification du risque cardiovasculaire utilisant ApoB/ApoA1 est de 9,2 % (p=0,09) pour les hommes et 11,9 % pour les femmes (p=0,08)	Descendants d'européens d'âge moyen Pour les femmes le risque est faible en pré ménopause, âge des femmes de cette étude : âge moyen 51 ans Manque de puissance pour détecter des associations faibles Participants de plus en plus fréquemment sous traitement hypolipémiants au cours du temps (18,9 % après 12 ans de suivi)
Levinson, 2007 (31)	2007	437 hommes adressés cliniquement à l'hôpital pour angiographie 40 à 70 ans États Unis	242 Patients avec niveau de coronaropathie intermédiaire ou sévère versus 140 patients sans coronaropathie (artériographie)	Régression logistique après ajustement C-non-HDL : OR 36,4 (p<0,0001) ApoB : OR 32 (p<0,0001) AROC après ajustement : fréquence des faux positifs (1-spécificité) C-non-HDL : AROC 0,73 ApoB : AROC 0,74 Soit une différence de 0,01 et une augmentation de fréquence des vrais positifs de 1 %	Pas de données sur les patients Groupe de patients non sélectionnés au hasard mais sur une base de signes cliniques

Tableau 10 (suite). Études cliniques non concluantes quant à l'utilisation des dosages des apolipoprotéines A1 et B.

Étude	Année	Type d'étude	Variables étudiées	Résultats	Limites de l'étude
Benn <i>et al.</i> , 2007 (59)	2007	Suivi de cohorte <i>Copenhagen City Heart Study</i> 9 231 personnes (55 % femmes) Suivi de 8 ans Danemark	807 événements ischémiques dont 591 Cardiopathies et 229 AVC	Analyse par sexe et par terciles pour les lipides AROC pour le risque d'un événement cardiovasculaire ischémique, en comparaison entre AROC ApoB et les autres : Hommes ApoB : 0,66 ApoB/ApoA1 : 0,64, p=0,04 TC/C-HDL : 0,63, p=0,04 C-non-HDL : 0,66, p=0,54 Femmes ApoB : 0,60 ApoB/ApoA1 : 0,59, p=0,49 TC/C-HDL : 0,58, p=0,16 C-non-HDL : 0,60, p=0,49	ApoB mesuré une seule fois et par des méthodes non standardisées Population blanche à haut risque Pas d'indication sur la mise sous statine pendant le suivi

CHD : *Coronary Heart Disease* ; RR : risque relatif ; NS : non significatif ; SD : déviation standard ; OR : odds ratio ; AVC : accident vasculaire cérébral

VI.6.4.2. *Études montrant une supériorité (souvent modeste) des apolipoprotéines*

Six études cliniques ont été identifiées (cf. *Tableau 11*) :

Lamarche *et al.* (60) : suivi prospectif de 2 155 hommes de 45 à 76 ans pendant 5 ans dans l'étude « *Quebec Cardiovascular Study* » : le dosage Apo B à l'entrée est la variable métabolique la plus fortement associée à la survenue d'une cardiopathie ischémique. **La supériorité de l'apo B sur le ratio CT/C-HDL dans la prédiction d'une cardiopathie ischémique est seulement modeste.** L'évaluation a été faite uniquement chez les hommes.

Walldius *et al.* (61) : étude prospective *Apolipoprotein-related MOrtality RISk* (AMORIS), 98 722 hommes et 76 831 femmes furent suivis en moyenne pendant 66,8 mois (hommes) et 64,4 mois (femmes). Le nombre d'infarctus du myocarde fatals a été de 864 pour les hommes et 359 pour les femmes. **L'article suggère que l'Apo B, le ratio Apo B/Apo A1 et l'Apo A1 sont de meilleurs facteurs prédictifs de risque cardiovasculaire que le C-HDL et C-LDL. Il indique aussi que les apolipoprotéines A1 et B peuvent être de grand intérêt dans le diagnostic et le suivi des traitements pour des patients ayant des concentrations normales ou basses de C-LDL avec des perturbations du bilan lipidiques communes.**

Walldius *et al.* ont repris l'étude précédente et ont étudié les cas de décès par AVC (62) : dans l'étude AMORIS 98 722 hommes et 76 831 femmes furent suivis en moyenne pendant 10,3 ans. Le nombre de décès pour AVC a été de 1 137 (8,2 % des décès) : 388 ischémiques, 362 hémorragiques (dont 92 sous-arachnoïdiens), 173 non-spécifié et 214 effets tardifs d'AVC. Une valeur basse d'Apo A1 ou de C-HDL sont les meilleurs facteurs corrélés avec les toutes les classes de décès par AVC. **Il existe une relation linéaire entre le ratio ApoB/ApoA1 et le risque d'AVC (log scale de l'odds ratio décile 10 versus décile 1).** Les auteurs ont agrégé tous les décès de l'étude AMORIS ayant une cause ischémique et ont trouvé un OR de 3 (de 1,9 pour les AVC à 4,1 pour les infarctus du myocarde) ainsi qu'une relation linéaire (idem AVC).

Pischon *et al.* (63) : étude cas-témoin sur un échantillon au sein de l'étude de cohorte américaine *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS) : 243 cas (ayant eu un infarctus du myocarde non fatal ou une coronaropathie fatale au cours du suivi de 6 ans) et 496 témoins (2 pour 1 : choisis au hasard et appariés pour l'âge, la date du prélèvement et le statut de fumeur). L'Apo A1 n'a pas été dosée. **Bien que le C-non-HDL et l'Apo B soient tous deux des facteurs prédictifs importants du risque de coronaropathie dans cette cohorte d'hommes, l'Apo B est légèrement supérieur.**

La répartition en quintile pour ces deux indicateurs est voisine : pour Apo B (respectivement C-non-HDL), 1^{er} quintile 29 cas (respectivement 30 cas), 5^{ème} quintile 87 cas (respectivement 82 cas). L'évaluation a été faite uniquement chez les hommes.

Simon *et al.* (64) ont étudié différents marqueurs des lipoprotéines athérogènes (Apo B, C-non-HDL, C-LDL) comme facteurs prédictifs du risque cardiovasculaire. L'étude chez 723 hommes asymptomatiques de ces marqueurs et du risque cardiovasculaire a été mesurée par l'existence de plaques intravasculaires non coronaires par ultrasons et des calcifications coronaires par *Electron Beam Computerized Tomography* (scanner EBCT). **L'Apo B est le meilleur facteur prédictif, suivi du C-non-HDL. Le C-LDL est le facteur prédictif le moins performant des trois.**

Van der Steeg *et al.* (30) : étude cas-témoin sur un échantillon au sein de l'étude de cohorte *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC-Norfolk*, 25 663 personnes (45 – 79 ans) suivies en moyenne pendant 6 ans ; 869 cas (les personnes ayant eu une coronaropathie fatale ou non) et 1 511 témoins (ratio 2:1) appariés pour l'âge, le sexe et la période de recrutement. Les participants ne prenaient

pas d'hypolipémiants. Peu de diabétiques étaient présents au sein de l'échantillon (53 cas et 25 témoins). **L'article conclut que le ratio Apo B/Apo A1 est indépendamment associé avec les coronaropathies mais que ce ratio est peu contributif pour l'évaluation du risque coronaire en population générale.** Un petit avantage des apolipoprotéines serait le fait de ne pas nécessiter de prélèvement à jeun. Les auteurs ne peuvent se prononcer sur les sous-groupes à risque cardiovasculaire élevé comme les diabétiques et les syndromes métaboliques.

Tableau 11. Études cliniques montrant une supériorité (souvent modeste) des dosages des apolipoprotéines A1 et B

Étude	Année	Type d'étude	Variabiles étudiées	Résultats	Limites de l'étude
Lamarche <i>et al.</i> , 1996 (60)	1996	Suivi de cohorte <i>Quebec Cardiovascular Study</i> 2 155 hommes 45-76 ans au démarrage Suivi de 5 ans Canada	Cardiopathies ischémiques : 116	Taux relatifs ajustés de cardiopathies ischémiques : ApoB élevé et TC/C-HDL élevé : 2,6 p<0,001 ApoB élevé et TC/C-HDL bas : 1,6 NS ApoB bas et TC/C-HDL élevé : 1,9 p<0,07 ApoB bas et TC/C-HDL bas : 1,0	Étude ancienne Deux niveaux des variables Valeurs <i>cut off</i> non validées Conclusions non claires
Waldius <i>et al.</i> , 2001 (61)	2001	Suivi de cohorte <i>AMORIS Study</i> 175 553 personnes avec TG<4,5 g/l (43 % femmes) âge au démarrage 47,1 ans (hommes) et 49,7 ans (femmes) en moyenne (de <20 à >80) suivi moyen de 5,5 ans Suède	Décès par infarctus du myocarde aiguë (IMA) 864 hommes 359 femmes	Apolipoprotéines analysées par quartiles Modèle Cox Différents modèles testés RR de décès par IMA Hommes Modèle C-LDL : 1,40 (p<0,0001) modèle C-LDL+ApoB : 1,14 pour C-LDL (P=0,03) et 1,33 ApoB (P<0,0001) Femmes Modèle C-LDL : 1,24 (p<0,0001) modèle C-LDL+ApoB : 0,85 pour C-LDL (P=0,14) et 1,53 ApoB (P<0,0001) AROC (263 hommes et 83 femmes) Hommes : C-LDL 0,60 et ApoB 0,65 (p<0001) Femmes : C-LDL 0,60 et ApoB 0,69 (p<0001)	1 ^{er} auteur personnel laboratoire pharmaceutique commercialisant une statine : AstraZeneca Nombre de patients et de décès différents dans le texte et les tableaux Courbe ROC sur une partie des données (C-LDL en dessous de la médiane), biais de sélection Pas de comparaison directe entre les variables classiques (C-HDL, C-non- HDL, TC/C-HDL) et les apolipoprotéines ; seuls les taux de TC et TG sont comparés <i>Risk ratio</i> dans un modèle C-LDL et ApoB pour le C-LDL chez les femmes = 0,85 même non significatif résultat étrange (rang 0,69-1,05) alors que ce RR avec seul le C-LDL est de 1,24 (1,12-1,37, p<0,0001)
Waldius <i>et al.</i> , 2006 (62)	2006	Même cohorte AMORIS Suivi moyen de 10,3 ans Suède	Décès par AVC : 1 137 dont 380 par AVC ischémique (IS)	Apolipoprotéines analysées par quartiles RR ajustés pour IS : ApoB : 1,12, p=0,04 ApoB/ApoA1 : 1,19, p=0,0006 TC/C-HDL : 1,10, p<0,0001 C-non-HDL : 1,10, p=0,095 C-HDL : 0,80, p<0,0001	1 ^{er} auteur personnel laboratoire pharmaceutique commercialisant une statine : AstraZeneca pas d'analyse par sexe

Tableau 11 (suite). Études cliniques montrant une supériorité (souvent modeste) des dosages des apolipoprotéines A1 et B

Étude	Année	Type d'étude	Variables étudiées	Résultats	Limites de l'étude
Pischon <i>et al.</i> , 2005 (63)	2005	Étude cas-témoins à partir d'un suivi de cohorte masculine <i>Health Professional Follow up Study</i> (HPFS) 18 225 hommes Suivi de 6 ans États Unis	Cas : 266 (243 analysés) infarctus du myocarde non fatal ou coronaropathie fatale Témoins : 496 appariés 2/1	Lipides analysés par quintiles 9 modèles testés Analyse multivariée RR dans Modèle 7 : ApoB : 2,69 (p<0,001, tendance) C-HDL : 0,45 (p=0,01 tendance) RR dans Modèle 8 : C-non-HDL : 2,59 (p<0,001, tendance) C-HDL : 0,39 (p<0,003 tendance)	Hommes uniquement ApoA1 non mesurée Hommes en bonne santé apparente en particulier peu de TG élevé et d'anomalies du glucose Une seule mesure des lipides AROC non-utilisées
Simon <i>et al.</i> , 2005 (64)	2005	Série successive de cas masculins asymptomatiques évaluation du risque cardiovasculaire France	Cas : 723	Corrélation entre ApoB, C-LDL et C-non-HDL ApoB et C-non-HDL corrélation : R=0,90, p<0,001 ApoB et C-LDL corrélation, p<0,001 Odds ratios (OR) pour plaques extra-coronaires (245 patients, 34 %) C-LDL : 1,19 ; C-non-HDL : 1,31 et ApoB : 1,37 Odds ratios (OR) pour dépôt élevé de calcium dans les coronaires (104 patients, 14 %) C-LDL : 1,26 ; C-non-HDL : 1,33 et ApoB : 1,35 Odds ratios (OR) pour équivalent du risque CHD (augmentation de 1SD de la valeur du marqueur lipidique) C-LDL : 1,47 ; C-non-HDL : 1,78 et ApoB : 1,90	Série de cas Hommes uniquement Asymptomatiques C-HDL non-analysé TG<4,53
Van der Steeg <i>et al.</i> , 2007 (30)	2007	Étude cas-témoins à partir d'un suivi de cohorte EPIC-Norfolk 25 663 personnes 45-79 ans Suivi de 6 ans Royaume Uni	Cas : 869 ayant développé une coronaropathie (CAD), 36,4 % de femmes Témoins : 1 511 appariés 2/1, 37,7 % de femmes	Lipides par quartiles Odds ratios (OR) 4 ^{ème} quartile sur 1 ^{er} quartile : TC/C-HDL : 2,55, p<0,001 (hommes : 2,65) ApoB/ApoA1 : 2,72, p<0,001 (hommes : 2,56) AROC NS, p=0,38 TC/C-HDL : 0,670 ApoB/ApoA1 : 0,673	Constataion des cas comme dans les autres suivis de cohorte Personnes d'apparente bonne santé sans prise de statines Très peu de diabétiques ou syndromes métaboliques

VI.6.4.3. Éditoriaux de comparaison

Deux éditoriaux donnent des avis différents sur la supériorité ou non de l'apolipoprotéine B par rapport aux dosages utilisés dans les recommandations du *National Cholesterol Education Program III* :

- Denke (65) décrit la compétition en cours et conclue à la supériorité de l'utilisation des tests habituels au regard des larges campagnes d'éducation déjà effectuées pour les professionnels de santé et le grand public ;
- Sniderman (66) regrette que 25 ans après la première grande étude montrant la supériorité de l'Apo B, la pratique clinique n'intègre toujours pas ce dosage à cause des recommandations éditées qui n'en font pas mention.

En conclusion, d'après l'analyse critique de la littérature, le gain de l'Apolipoprotéine B par rapport aux marqueurs lipidiques traditionnels est au mieux très modeste comme facteur prédictif des événements cardiovasculaires dans la population générale.

VI.6.5. Place des dosages lipidiques dans la prévention cardiovasculaire des patients diabétiques

Dans une revue non systématique, Adiels *et al.* (67) font une synthèse des récentes constatations sur les anomalies lipidiques des patients diabétiques de type 2. Celles-ci ne sont pas isolées mais sont métaboliquement liées. La surproduction de particules VLDL1 de grande taille (obtenus après ajout de lipides aux VLDL2) ainsi que l'incapacité de l'insuline de ces patients de contrôler cette production seraient les anomalies les plus majeures. L'Apo B serait produit en excès.

VI.6.5.1. Recommandations

Des recommandations européennes ont été élaborées conjointement par l'*European Society of Cardiology* (ESC) et l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) (38) et ont proposé 6 recommandations de prise en charge des dyslipidémies chez le patient diabétique (*cf. encadré n°2*).

Encadré n°2. Résumé des recommandations conjointes de l'ESC et de l'EASD, 2007 (38).

Recommandations ESC et EASD : dyslipidémies	Classe de la recommandation*	Niveau de preuve**
Un cholestérol LDL élevé et un cholestérol HDL bas sont des facteurs de risque important pour les personnes ayant un diabète	I	A
Les statines sont les traitements de première intention pour réduire le C-LDL chez les patients diabétiques	I	A
Chez les patients diabétiques avec maladie cardiovasculaire (CVD), un traitement par statine doit être initié quel que soit le niveau de base du C-LDL avec comme objectif 1,8 - 2,0 mmol/L (0,70 – 0,77 g/l)	I	B
Un traitement par statine doit être envisagé chez les patients adultes avec un diabète de type 2, sans CVD, si le cholestérol total > 3,5 mmol/L (> 1,35 g/l), avec un traitement ayant comme objectif une réduction du C-LDL de 30 à 40 %	IIb	B

Encadré n°2 (suite). Résumé des recommandations conjointes de l'ESC et de l'EASD, 2007 (38).

Recommandations ESC et EASD : dyslipidémies	Classe de la recommandation*	Niveau de preuve**
Étant donné le risque vie entière de CVD, il est suggéré que pour tous les patients diabétiques de type 1 dont l'âge est supérieur à 40 ans un traitement par statine doit être envisagé. Pour les patients de 18 à 39 ans un traitement par statine doit être envisagé s'il existe d'autres facteurs de risque (néphropathie, glycémie mal contrôlée, rétinopathie, hypertension, hypercholestérolémie, syndrome métabolique, antécédents familiaux de maladie vasculaire précoce)	IIb	C
Chez les patients diabétiques avec hypertriglycémie > 2 mmol/L (1,77 g/l) après avoir atteint l'objectif de C-LDL par un traitement par statines, le traitement par statines doit être augmenté pour réduire l'objectif secondaire du C-non-HDL (objectif C-LDL+0,3 g/l). Dans certains cas une bithérapie avec adjonction d'ezetimide, acide nicotinique ou fibrates peut être envisagée	IIb	B

*: classe I = preuve ou accord général qu'un traitement/procédure de diagnostique donné est bénéfique, utile et effectif ; classe IIb = opinions divergentes ou conflit de preuves avec une efficacité/utilité pas vraiment en faveur du traitement/procédure de diagnostique donné

** : Niveau de preuve A = données issues de multiples essais cliniques randomisés ou de méta-analyses ; B = données issues d'un seul essai randomisé ou de larges essais cliniques non-randomisés ; C = consensus d'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres

Ces recommandations ne mentionnent pas les apolipoprotéines.

Les recommandations américaines de l'*American College of Physicians* (ACP) (68) abordant le contrôle lipidique dans la prise en charge du diabète de type 2 ont proposé 4 recommandations principales :

- utiliser les hypolipémiants comme prévention secondaire de la mortalité et de la morbidité de tous les patients ayant une maladie coronarienne connue et un diabète de type 2 ;
- un traitement par statines doit être instauré en prévention primaire contre les complications macro-vasculaires pour les patients ayant un diabète de type 2 et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ;
- une fois qu'un traitement hypolipémiant est instauré pour des patients diabétique de type 2, il doit comporter au moins des doses modérées d'une statine ;
- pour les patients diabétiques de type 2 sous traitement par statines, il n'est pas recommandé d'effectuer en routine des bilans hépatiques ou des dosages d'enzymes musculaires, excepté dans des circonstances spécifiques ;

Dans ces recommandations, il n'est fait aucune mention des apolipoprotéines ou des examens du bilan lipidique à effectuer.

Les recommandations américaines conjointes de l'*American Diabetes Association* (ADA) et du *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (69) ont proposé de traiter les patients diabétiques comme ayant un risque cardiovasculaire équivalent à une maladie coronaire. L'objectif étant d'obtenir un C-LDL < 2,59 mmol/L (<1,0 g/L) et en cas de risque cardiovasculaire élevé l'objectif pourra être d'obtenir un C-LDL < 1,81 mmol/L (<0,70 g/L). Ces recommandations ne mentionnent pas les apolipoprotéines.

Les recommandations françaises conjointes de la Société française de cardiologie (SFC) et de l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) (70) sur la prise en charge cardiologique du patient diabétique

se sont prononcées sur la prise en charge des facteurs de risque lipidiques. La valeur cible est C-LDL < 1,30 g/L qui passe à 1,0 g/L chez le diabétique à très haut risque (prévention secondaire notamment). Une consultation spécialisée est indiquée si le C-HDL < 0,35 g/L et/ou TG > 3 g/L.

Un traitement par statines est indiqué en prévention des complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques sans antécédent coronaire ou cérébro-vasculaire mais ayant un haut risque vasculaire.

Ces recommandations ne mentionnent pas les apolipoprotéines.

Les recommandations françaises conjointes de l'Afssaps et de la HAS (71) sur la prise en charge médicamenteuse du patient diabétique de type 2 se sont prononcées sur la prise en charge de la dyslipidémie diabétique.

L'objectif de LDL-cholestérol < 1,9 g/L est réservé au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvu de microangiopathie (sans signe de rétinopathie et sans microalbuminurie) et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans.

L'objectif est d'obtenir un LDL-cholestérol < 1,6 g/L chez les autres patients présentant au plus 1 facteur de risque additionnel à un diabète.

L'objectif est d'obtenir un LDL-cholestérol < 1,3 g/L chez les patients présentant au moins 2 facteurs de risque additionnel à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans.

L'objectif est d'obtenir un LDL-cholestérol < 1 g/L chez les patients présentant au moins 2 facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et chez les patients ayant un risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans.

Ces recommandations ne mentionnent pas les apolipoprotéines.

VI.6.5.2. Guides affections de longue durée (ALD) de la HAS

D'après le guide ALD de la HAS sur le diabète de type 1 de l'adulte (72), sont considérés comme facteurs de risque cardiovasculaire dans le bilan initial :

- HDL-cholestérol \leq 0,4 g/L quel que soit le sexe ;
- LDL-cholestérol > 1,60 g/L (4,1 mmol/L).

Au niveau des traitements, pour le contrôle lipidique

Le traitement diététique est proposé à tous les patients qui n'ont pas une concentration optimale correspondant à l'objectif thérapeutique déterminé en fonction des facteurs de risque présents conformément aux recommandations de prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique de l'Afssaps (6). Il doit être poursuivi le plus longtemps possible.

En cas d'échec, le traitement diététique est complété par la prescription d'une statine.

En cas d'intolérance aux statines ou d'hypertriglycéridémie exclusive (LDL-cholestérol < 1 g/L, TG > 2 g/L et HDL-cholestérol < 0,4 g/L), ou d'hypertriglycéridémie importante (TG > 4 g/L), la prescription d'un fibraté apparaît rationnelle.

Ce guide ne mentionne pas les apolipoprotéines

D'après le guide ALD de la HAS sur le diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent (73), une dyslipidémie est considérée comme facteur de risque cardiovasculaire dans le bilan initial. Au niveau des traitements, pour le contrôle lipidique, les dyslipidémies sont rares chez l'enfant et l'adolescent, leur traitement n'est pas différent de celui de l'adulte.

Ce guide ne mentionne pas les apolipoprotéines.

Le guide ALD de la HAS sur le diabète de type 2 (74) reprend la position des recommandations conjointe Afssaps/HAS sur la prise en charge médicamenteuse du patient diabétique de type 2 (71) décrite dans le chapitre 1.4.4.1.

Ce guide ne mentionne pas les apolipoprotéines.

En conclusion, les différentes recommandations et guides ALD abordant la prise en charge des dyslipidémies chez le patient diabétique se basent sur le risque cardiovasculaire et donnent comme objectif un niveau de C-LDL de 0,7 à 1,0 g/L suivant le niveau de risque. Un traitement systématique est souvent recommandé dans certains cas (âge, antécédent d'événement cardiovasculaire...). **Toutefois, aucune recommandation ni guide ALD ne mentionne un recours au dosage des apolipoprotéines.**

VI.6.5.3. Études cliniques

Trois études cliniques ont été identifiées (cf. Tableau 12).

Ahmad *et al.* (75) ont comparé l'Apo B et le C-non-HDL, stratifié par le taux de TG chez 95 patients (51 hommes, 44 femmes) pour lesquels un diabète de type 2 venait d'être détecté. Le risque cardiovasculaire a été jugé sur l'épaisseur (>0,8 mm) de l'intima-média carotidienne (IMT). **La majorité (n=45) des 60 sujets classés normolipidique sur la base C-non-HDL et TG avaient une augmentation de l'Apo B. La concordance modérée existe à la fois entre IMT et Apo B ($\kappa=0,490$) et IMT et C-non-HDL ($\kappa=0,403$).** La concordance est cependant meilleure dans le groupe hyperTG pour les deux alors que dans le groupe normo-TG, le C-non-HDL a une très faible concordance.

Sniderman *et al.* (76) ont étudié les résultats d'une cohorte de patients diabétiques de type 2 (249 patients, 114 femmes et 135 hommes de 59 ans en moyenne). Cette cohorte a été divisée en groupes en utilisant d'une part les TG et le C-LDL et d'autre part les TG et l'Apo B. Les anomalies majeures dans le nombre et la composition des particules du C-LDL sont fréquentes chez les patients diabétiques de type 2. **Ces anomalies sont surtout repérées par le dosage de l'Apo B en plus du bilan standard.**

Wagner *et al.* (77) ont réalisé une étude au sein d'une cohorte de 123 patients diabétiques de type 2 afin de rechercher le meilleur marqueur du phénotype B du C-LDL (augmentation de la proportion des particules C-LDL petites et denses) associé aux coronaropathies. **Les triglycérides sont le meilleur facteur prédictif de la taille des particules de C-LDL, mais un ratio C-LDL / Apo B en dessous de 1,297 mmol/g est le meilleur détecteur du phénotype B : sensibilité 65,9 %, spécificité 92,4 %, kappa=0,611.**

En conclusion, l'analyse critique de la littérature suggère un intérêt de l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B et éventuellement du rapport Apo B/Apo A1 chez les patients diabétiques.

Le C-non-HDL pourrait également présenter un intérêt dans cette pathologie. Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour confirmer cet intérêt potentiel de l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B en pratique clinique.

Tableau 12. Place des dosages lipidiques dans la prévention cardiovasculaire des patients diabétiques

Étude	Année	Type d'étude	Variabes étudiées	Résultats	Limites de l'étude
Ahmad <i>et al.</i> , 2007 (75)	2007	Série de cas de nouveaux patients diabétiques de type 2 Inde	Cas : 95 (46 % femmes)	Mesure de l'épaisseur de l'intima carotidienne (IMT) comme mesure du risque cardiovasculaire (<i>cut value</i> 0,8 mm) : Comparaison de sous-groupes normo ou hypertriglycéridémiques : Kappa entre IMT et sous groupes : hyperTG et Hyper ApoB : 0,598, p<0,0001 hyperTG et Hyper C-HDL : 0,481, p<0,0001 NormoTG et Hyper ApoB : 0,387, p<0,0001 NormoTG et normo ApoB : 0,217, p<0,001 La majorité des sujets classés normolipidémiques (n=60) sur les TG et C-HDL ont une valeur ApoB élevé (n=45)	Série de cas Comparaison de sous-groupes <i>Cut-off</i> pas tous précisés
Sniderman <i>et al.</i> , 2002 (76)	2002	Suivi de cohorte 249 sujets (46 % femmes) diabète type 2 Canada		Comparaison de sous-groupes : Hyper TG+HyperApoB : 30,1 % Hyper TG+HyperC-LDL : 12,8 % Hyper TG+NormoApoB : 26,5 % Hyper TG+NormoC-LDL : 41,3 %	Pas de description de la cohorte Financé par un laboratoire commercialisant une statine (Merck) Comparaison de sous-groupes <i>Cut off</i> non définis
Wägner <i>et al.</i> , 2002 (77)	2002	Série de 123 cas diabète type 2 (32,5 % femmes) Espagne	Recherche phénotype B : augmentation du nombre de particules petites et denses de C-LDL	Corrélation lipides et taille particules C-LDL TG et taille C-LDL : r=0,632, p<0,0005 C-LDL/ApoB ratio et taille C-LDL : r=561, p<0,0005	

VI.6.6. Place des dosages lipidiques dans la prévention cardiovasculaire des syndromes métaboliques et des résistances à l'insuline

VI.6.6.1. *Syndrome métabolique (SM)*

Le concept de syndrome métabolique, défini en 1988 par Reaven (78), est l'association d'au moins 3 critères parmi l'obésité, la résistance à l'insuline, l'hypertension, le trouble de la tolérance au glucose ou diabète, l'hyper insulinémie et la dyslipidémie. Il est caractérisé par des triglycérides élevés et un taux bas de C-HDL. Il est considéré comme marqueur précoce d'une situation de « haut risque cardio-métabolique ». Une hypothèse inflammatoire est actuellement proposée (79). Un état pro-inflammatoire est créé par une suralimentation, qui entraîne une résistance à l'insuline, elle-même promoteur d'une inflammation par accroissement de la concentration en *Free Fatty Acid* (FFA) et l'interférence avec la baisse des effets anti-inflammatoires de l'insuline.

Selon le NCEP ATP III américain (37), le syndrome métabolique est défini par au moins 3 des critères suivants :

- tour de taille >102 cm chez l'homme / 88 cm chez la femme ;
- concentration de triglycérides $\geq 1,69$ mmol/L (1,50 g/L) ;
- concentration de HDL-cholestérol < 1,04 mmol/L (0,40g/L) chez l'homme et 1,29 mmol/L (0,50 g/L) chez la femme ;
- pression artérielle systolique/diastolique $\geq 130/85$ mmHg ;
- glycémie à jeun $\geq 6,10$ mmol/L (1,10 g/L).

Il n'est pas fait mention de l'Apo B.

D'après les recommandations canadiennes de la CCS (36), les facteurs de SM sont : TG $\geq 1,7$ mmol/L et C-HDL <1,0 mmol/L pour les hommes et <1,3 mmol/L pour les femmes. **Il n'est pas fait mention de l'Apo B.**

D'après l'*International Diabetes Federation*, les normes des tests lipidiques pour la définition d'un syndrome métabolique (80) sont : TG > 1,7 mmol/L (1,5 g/L) en l'absence de traitement spécifique et C-HDL <1,03 mmol/L (0,40 g/L) pour les hommes et <1,29 mmol/L (0,50 g/L) pour les femmes. **Il n'est pas fait mention de l'Apo B.**

D'après les recommandations du Forum HDL espagnol (81) sur la prise en charge des dyslipidémies du syndrome métabolique, la dyslipidémie du syndrome métabolique est plus complexe qu'une simple anomalie quantitative de certaines lipoprotéines. Ces patients présentent une augmentation marquée du nombre de particules porteuses d'Apo B, en particulier du nombre de particules petites et denses de C-LDL. Cette augmentation est une conséquence de l'hypertriglycéridémie. Les normes des tests lipidiques sont les suivantes : TG > 1,50 g/L ; **Apo B > 1,2 g/L** ; C-HDL < 0,40 g/L pour les hommes et < 0,50 g/L pour les femmes.

L'étude *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) (82) a comparé l'association de l'Apo B et du C-non-HDL avec les autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients avec syndrome métabolique. **Les auteurs montrent que l'Apo B est mieux associé à l'adiposité centrale, la résistance à l'insuline, la thrombolyse et l'inflammation que le C-non-HDL.** Il est cependant à noter que ces deux tests ne sélectionnent pas les mêmes sujets : 264 sujets (17 %) hyper Apo B et hyper C-non-HDL, 140 sujets (9 %) normo Apo B et hyper C-non-HDL, 156 sujets (10 %) hyper Apo B et normo C-non-HDL et 962 (63 %) sujets normo Apo B et normo C-non-HDL (cf. *Tableau 13*).

Cent trois enfants et adolescents obèses (54 garçons et 49 filles) ont été étudiés pour définir la prévalence du syndrome métabolique (SM) dans ce groupe (83). Suivant les

critères utilisés, de 29,9 % (*Cook criteria*) à 50 % (*De Ferrandi criteria*) ont été jugés avoir un SM. Les dyslipidémies étaient de 20,4 % (*Cook criteria*) à 32 % (*De Ferrandi criteria*) pour l'hyperTG et de 17,5 % (*Cook criteria*) à 61,2 % (*De Ferrandi criteria*) pour un C-HDL bas. **Pour les adolescents avec SM, l'Apo B était significativement élevé seulement chez les filles alors que l'Apo A1 était significativement diminuée dans les deux sexes** (cf. *Tableau 13*).

Tableau 13. Place des dosages lipidiques en cas de syndrome métabolique

Étude	Année	Type d'étude	Variables étudiées	Résultats	Limites de l'étude
Sattar <i>et al.</i> , 2004 (82)	2004	Étude épidémiologique multicentrique <i>Insulin Resistance Atherosclerosis Study</i> (IRAS), États-Unis / Canada	1 522 sujets de l'étude IRAS diagnostiqués syndrome métabolique	Comparaison de sous groupes utilisant ApoB et C-non-HDL <i>Cut-points</i> C-LDL 1,0 mg/l, VLDL 0,3 mg/l et ApoB 1,2 mg/l Hyper C-non-HDL et Normo ApoB : groupe B Normo C-non-HDL et hyper ApoB : groupe C IMC : B 29,2 vs C 30,7 p=0,03 Tour de taille B 93,2 vs C 97,6 p=0,005 Insuline à jeun B 87,90 vs C 109,1 p=0,005 CRP B 2,26 vs C 2,97 p=0,032 Index de sensibilité à l'insuline B 2,24 vs C 1,76 p<0,001	
Bueno <i>et al.</i> , 2006 (83)	2006	Étude épidémiologique pour déterminer la prévalence du syndrome métabolique dans une population d'enfants obèses Espagne	103 enfants (46 % filles)	Comparaison entre les groupes d'enfants obèses avec 1, 2 et 3+ critères du syndrome métabolique Insuline à jeun : p<0,05 1 ou 2 vs 3+ critères <i>HOMA index</i> : p <0,001 ApoB NS pour les garçons et <0,05 pour les filles ApoA1 p<0,05 pour 1 vs 2 ou 3+ critères	

IMC : indice de masse corporelle ; CRP : C-réactive protéine ; NS : non significatif

VI.6.6.2. Résistance à l'insuline

Sierra-Johnson *et al.* (84) ont examiné l'association entre le ratio Apo B/Apo A1 et la résistance à l'insuline chez 2 955 américains non diabétiques (dont 1 457 femmes) d'âge moyen 47 ans. **Dans cette population américaine, le ratio ApoB/ApoA1 est associé de façon significative avec la résistance à l'insuline**, indépendamment des facteurs de risque traditionnels, des composantes du syndrome métabolique et des facteurs de risque inflammatoire.

Tableau 14. Place des dosages des apolipoprotéines A1 et B chez les patients résistants à l'insuline selon Sierra-Johnson *et al.*, 2007 (84).

Type d'étude	Variables étudiées	Résultats
Étude épidémiologique sur un échantillon représentatif de la population américaine : 3 ^{ème} round NHANES	2 955 adultes non diabétiques 745 sont insulino-résistants	Lipides par quartiles Comparaison adultes avec résistance à l'insuline (A) et les autres (B) IMC A 30,6 vs B 25,0 p<0,001 C-HDL A 1,16 vs B 1,39 p<0,001 ApoB/ApoA1 A 0,86 vs B 0,72 p<0,0001

IMC : indice de masse corporelle

VI.6.7. Place des dosages lipidiques dans la prévention des coronaropathies précoces lors des dyslipidémies génétiques

Zambon *et al.* (85) ont évalué l'apport du dosage des apolipoprotéines B et A1 dans la prédiction des coronaropathies précoces. Un taux élevé d'Apo B est caractéristique des cas d'hypercholestérolémie familiale et d'hyperlipémie combinée familiale (FCHL). Des taux normaux d'Apo B sont vus dans les hypertriglicéridémies familiales et dans les coronaropathies avec un taux bas de C-HDL. **Dans les dyslipidémies génétiques, des taux élevés d'Apo B et des taux bas d'Apo A1 (ou accroissement du ratio Apo B/Apo A1) sont facteurs prédictifs de coronaropathies.**

Dans les cas de syndrome métabolique, de résistance à l'insuline, de dyslipidémies génétiques, l'analyse critique de la littérature suggère un intérêt à l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B et éventuellement du rapport Apo B/Apo A1 chez les patients.
Le C-non-HDL serait un facteur important dans ces pathologies.
Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour confirmer cet intérêt potentiel de l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B en pratique clinique.

VI.6.8. Place des apolipoprotéines dans la stratégie thérapeutique : suivi des patients sous traitement hypolipémiant

VI.6.8.1. Cholestérol LDL élevé comme facteur de risque cardiovasculaire

L'intérêt d'un traitement par statines pour réduire le taux de C-LDL (avec un objectif dépendant du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire et des antécédents) est maintenant bien établi. En effet, les recommandations donnent les statines comme traitement de première intention pour les hypercholestérolémies (6).

Le taux de C-LDL a été le premier index et la cible des traitements. Les positions sur les marqueurs de suivi de ces traitements (et notamment de l'apolipoprotéine B) sont là encore nuancées et controversées.

Dans une revue non systématique des données récentes, Sniderman *et al.* (86) ont suggéré que l'Apolipoprotéine B et le ratio Apolipoprotéine B/Apoprotéine A1 sont des indices plus sensibles de risque cardiovasculaire et sont de plus robustes facteurs prédictifs pour les futurs événements cardiovasculaires pour les patients sous statines que les dosages lipidiques classiques (CT, C-LDL, C-non-HDL, ratio CT/C-HDL).

D'autres auteurs sont plus nuancés (87), ayant fait une revue non systématique des études incluant des patients sous statines, ils ont trouvé à la fois des études montrant la supériorité des apolipoprotéines B et A1 et leur ratio, et d'autres pour lesquelles il n'y a pas d'apport réel par rapport aux dosages classiques.

Sniderman et Marcovina (88) ont indiqué dans une revue non-systématique, que dans les études épidémiologiques ou cliniques récentes, l'apolipoprotéine B et le cholestérol non-HDL sont plus informatifs que le C-LDL en ce qui concerne la prédiction du risque cardiovasculaire. L'Apo B serait supérieur au C-non-HDL comme mesure du traitement par statines.

Une étude sur neuf sujets, randomisée, double-aveugle, en *cross-over* (89) a rapporté qu'une statine (atorvastatin), à dose faible ou dose forte, n'a aucune influence sur l'apolipoprotéine A1, elle a un effet dose dépendante sur l'apolipoprotéine B. Néanmoins, l'effectif très réduit ne permet pas de conclure.

VI.6.8.2. Diabète de type 2

Ouguerram *et al.* (90) ont rapporté une étude faite sur 7 patients diabétiques de type 2 traités par atorvastatin (40 mg/j) pendant 2 mois. Cette statine diminue les anomalies lipidiques, en particulier la production d'Apo B et aussi la production des VLDL. Néanmoins, l'effectif très réduit ne permet pas de conclure.

VI.6.8.3. Syndrome métabolique

En plus des modifications du mode de vie (contrôle du poids par un régime alimentaire, exercices) et du contrôle de la tension artérielle et de la glycémie, le contrôle des lipides sériques se fera, si nécessaire, en première intention par les statines et les fibrates et une association des deux dans les cas les plus sévères (81). Toutefois, la place des apolipoprotéines n'est pas abordée.

<p>En conclusion, l'analyse critique de la littérature ne nous permet pas de conclure quant à l'utilité du dosage des apolipoprotéines A1 ou B dans le suivi des patients sous traitement hypolipémiant.</p>
--

VI.7. Intérêt en santé publique

VI.7.1. Impact sur la morbi-mortalité

Il n'a pas été identifié d'étude relatant un impact spécifique de la réalisation d'un dosage d'apolipoprotéines A1 ou B sur la morbi-mortalité, ni sur la qualité de vie des patients.

VI.7.2. Impact médico-économique

VI.7.2.1. Poids économique des dosages d'apolipoprotéines A1 et B

Études médico-économiques identifiées dans la littérature

Il n'a pas été identifié d'étude médico-économique abordant spécifiquement le dosage des apolipoprotéines et transposable en France. En effet, la seule étude médico-économique identifiée est l'étude de coût-efficacité de Bogavac-Stanojevic *et al.* (27) réalisée en Serbie. Néanmoins, malgré une étude contenant une bonne description des coûts et une analyse de sensibilité, la perspective de l'étude n'a pas été indiquée et les coûts du personnel et des consommables sont ceux en vigueur en Serbie.

Données BIOLAM

En 2007, les dosages des apolipoprotéines A1 et B ont représenté respectivement 5,5 millions et 1,4 millions d'euros, alors qu'en 2005, ces mêmes dosages représentaient respectivement 450 000 euros et 1,5 millions d'euros.

Toutefois, il est à attendre une forte modification du coût de ces actes au cours de l'année 2008 en raison de la modification tarifaire instaurée par la décision de l'UNCAM du 4 mai 2006 et applicable dès le 11 novembre 2007 :

- la cotation de l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) passe de B 55 à B 45 ;
- la cotation du dosage de l'apolipoprotéine B passe de B 30 à B 20 ;
- la cotation du dosage de l'apolipoprotéine A1 passe de B 30 à B 10 ;
- la cotation du dosage direct du cholestérol LDL n'a pas été modifié (B30).

La nouvelle tarification est rapportée dans le *Tableau 15*.

Tableau 15. Nouvelle tarification des dosages lipidiques selon la version en vigueur de la NABM.

Code	Titre	depuis	cotation
0580	Cholestérol Total	11/12/2005	B 5
0590	Triglycérides	11/12/2005	B 10
0996	Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)	11/11//2007	B 45
1602	Apolipoprotéine B	11/11//2007	B 20
1603	Apolipoprotéine A1	11/11//2007	B 10
2001	Cholestérol LDL	11/12/2005	B 30

VI.7.2.2. Poids économique des maladies de l'appareil circulatoire

Bien que des études médico-économiques spécifiques des dosages des apolipoprotéines A1 et B ne soient pas disponibles, des données économiques relatives aux pathologies cardiovasculaires permettent de préciser le poids économique de ces pathologies, indications potentielles des dosages d'apolipoprotéines A1 et B.

Les données économiques françaises des pathologies cardiovasculaires en comparaison des données Union Européenne (11), sont rapportées dans les tableaux 16 et 17.

Tableau 16. Données économiques des pathologies cardiovasculaires au sein de l'Union Européenne en 2003, d'après Petersen *et al.*, 2005 (11).

Union Européenne 2003 450 millions habitants	Maladies de l'appareil cardio-circulatoire (CVD)		Cardiopathies ischémiques (CHD)		Maladies cérébrovasculaires (AVC)	
	€ millions	% du total	€ millions	% du total	€ milbns	% du total
Coûts directs de santé	104 739	62 %	22 956	51 %	21 280	62 %
Productivité perdue par la mortalité	24 384	14 %	11 654	26 %	4 365	13 %
Productivité perdue par la morbidité	10 768	6 %	3 544	8 %	1 694	5 %
Coûts soins informels	29 050	17 %	6 869	15 %	6 760	20 %
total Par habitant (calculé)	168 941 375 €	100 %	45 023	100 %	34 099	100 %

© 2005 Department of Public Health, University of Oxford

Tableau 17. Données économiques des pathologies cardiovasculaires en France en 2003 d'après Petersen *et al.*, 2005 (11).

France 2003 60 millions habitants	Maladies de l'appareil cardio-circulatoire (CVD)		Cardiopathies ischémiques		Maladies cérébrovasculaires	
	€ millions	% du total	€ millions	% du total	€ milbns	% du total
Coûts directs de santé	11 586	65 %	2 039	65 %	1 430	56 %
Productivité perdue par la mortalité	2 418	13 %	866	24 %	538	21 %
Productivité perdue par la morbidité	519	3 %	122	3 %	71	3 %
Coûts soins informels	3 419	19 %	599	17 %	526	21 %
total Par habitant (calculé)	17 942 299€	100 %	3 626	100 %	2 565	100 %

VI.7.3. Impact sur les politiques et programmes de santé publique

Il n'a pas été identifié d'étude relatant un impact spécifique de la réalisation d'un dosage des apolipoprotéines A1 ou B sur les politiques et programmes de santé publique, et notamment concernant la prévention des pathologies cardiovasculaires en France.

Toutefois, les données épidémiologiques relatives à l'évolution des pathologies cardiovasculaires en France et en Europe et rapportées en annexe de ce rapport (annexe V), montrent que la France est un des pays où les pathologies cardiovasculaires engendrent le moins de décès, d'hospitalisations ou d'interventions chirurgicales cardiaques.

Par ailleurs la diminution constante, au fil du temps, de la morbi-mortalité associée aux pathologies cardiovasculaires témoignent d'actions efficaces de lutte contre les pathologies cardiovasculaires.

Par conséquent, dans l'hypothèse où les dosages des apolipoprotéines A1 ou B présenteraient un impact sur les politiques et programmes de santé publique, cet impact devra être comparé à celui des stratégies existantes.

Toutefois, comme le précise Denke dans son éditorial (65), quelle que soit l'efficacité du dosage de l'apolipoprotéine B comparativement à celle des dosages traditionnels (CT, C-HDL et C-LDL), la plupart des recommandations sont focalisées sur l'utilisation de ces dosages (CT, C-HDL et C-LDL). L'utilisation de ces dosages (CT, C-HDL et C-LDL) est maintenant collectivement connue par les patients. Le remplacement de ces dosages par le dosage de l'apolipoprotéine B pourrait donc être très perturbant pour les médecins mais également pour les patients. L'ajout de dosages supplémentaires (ApoB et ApoA1) représente un coût dont la justification médico-économique doit être effectuée.

VI.8. Conclusions de l'analyse de la littérature

Validité analytique

D'après l'analyse critique de la littérature (4 études), la reproductibilité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B apparaît aujourd'hui satisfaisante, les coefficients de variation rapportés étant compris entre :

- 3,7 et 6 % pour les apolipoprotéines A1 ;
- 4 et 7 % pour les apolipoprotéines B.

Notons toutefois qu'aucune étude sur les tests de génération actuelle n'a été identifiée. Par ailleurs aucune donnée provenant du contrôle de qualité national français n'est disponible.

Validité clinique

D'après l'analyse critique de la littérature (8 études), les dosages des apolipoprotéines A1 et B présentent des AROC, sensibilité et spécificité médiocres :

- AROC comprise entre 0,66 et 0,76 pour le ratio ApoB/ApoA1 ;
- AROC comprise entre 0,63 et 0,74 pour l'ApoB seule ;
- AROC comprise entre 0,57 et 0,68 pour l'ApoA1 seule.

Par ailleurs, au niveau des études récentes, l'AROC de la mesure du LDL est comprise entre 0,60 et 0,70, soit proche des AROC obtenues pour les apolipoprotéines A1 et B. L'AROC pour le taux CT/C-HDL varie de 0,56 à 0,71. L'AROC rapportée pour le C-non-HDL est de 0,73 (1 seule étude).

Utilité clinique

D'après l'analyse critique de la littérature, le dosage du C-HDL est aujourd'hui suffisamment fiable. Il n'y a donc pas lieu de le contrôler systématiquement par un dosage de l'apolipoprotéine A1.

Dans le cas d'hypertriglycéridémie, la littérature suggère qu'en présence d'une concentration en triglycérides supérieure à 4 g/L, des mesures hygiéno-diététiques soient initiées afin de diminuer la concentration en TG et de permettre parallèlement un calcul de la concentration en C-LDL. Alternativement, une mesure directe du C-LDL peut être envisagée. Un dosage des apolipoprotéines B peut optionnellement être réalisé.

Quant au cholestérol non-HDL, la littérature ne permet pas de conclure quant à son utilisation en pratique clinique. Il pourrait éventuellement être utilisé comme objectif secondaire.

Dans le cadre de la place des apolipoprotéines A1 et B dans la stratégie de prévention des risques cardiovasculaires, les recommandations mêmes très récentes n'incluent pas ces apolipoprotéines au sein de la prise en charge des patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (dont la dyslipidémie), en dehors d'une petite place marginale pour l'apolipoprotéine B lors des hypertriglycéridémies (recommandations canadiennes, 2006).

L'analyse de la littérature suggère que le cholestérol non-HDL et que le ratio CT/C-HDL (calculés à partir des dosages traditionnels) ont un intérêt certain dans la prédiction des événements cardiovasculaires en comparaison avec le seul C-LDL.

Le gain de l'apolipoprotéine B par rapport aux marqueurs lipidiques traditionnels (en incluant le C-non-HDL et le rapport CT/C-HDL) est au mieux très modeste comme facteur prédictif des événements cardiovasculaires dans la population générale.

Dans les cas de diabète, de syndrome métabolique, de résistance à l'insuline, de dyslipidémies génétiques, l'analyse critique de la littérature suggère un intérêt à l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B et éventuellement du rapport Apo B/Apo A1 chez les patients.

Le C-non-HDL serait un facteur important dans ces pathologies.

Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour confirmer cet intérêt potentiel de l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B et du C-non-HDL en pratique clinique.

Enfin, l'analyse critique de la littérature ne nous permet pas de conclure quant à l'utilité du dosage des apolipoprotéines A1 ou B dans le suivi des patients sous traitement hypolipémiant.

Intérêt en santé publique

Il n'a pas été identifié d'étude relatant un impact spécifique de la réalisation d'un dosage d'apolipoprotéines A1 ou B sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie des patients ou relatant un impact spécifique sur les politiques et programmes de santé publique, et notamment concernant la prévention des pathologies cardiovasculaires en France.

Par ailleurs, il n'a pas été identifié d'étude médico-économique abordant spécifiquement le dosage des apolipoprotéines et transposable en France. Seules les données BIOLAM sont disponibles.

VII. POSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Dix professionnels (5 biologistes, 2 cardiologues, 1 endocrinologue, 1 gynécologue obstétricien, 1 représentante de l'Afssaps) ont participé au travail du groupe (cf. liste en annexe II).

Les discussions ont porté sur les questions et propositions suivantes.

- Validité analytique et clinique des techniques actuelles du dosage des apolipoprotéines A1 et B ;
- Validité analytique et clinique des techniques actuelles des dosages du C-HDL et du C-LDL ;
- Place du dosage des apolipoprotéines A1 et B dans la stratégie diagnostique des risques cardiovasculaires ;
- Place du dosage des apolipoprotéines A1 et B dans le suivi des thérapeutiques hypolipémiantes ;
- Intérêt et place du cholestérol non-HDL et du ratio CT/C-HDL dans la stratégie diagnostique des risques cardiovasculaires et dans le suivi des thérapeutiques hypolipémiantes ;
- Besoin d'une réévaluation des recommandations françaises concernant les anomalies lipidiques, en particulier dans le cas des patients à haut risque cardiovasculaire et dans le cas des hypertriglicéridémies.

Les experts présents lors de cette réunion étaient le Dr Bayer, le Pr Bonnefont-Rousselot, le Dr Couderc, le Dr Schneider, le Dr Belaisch, le Dr Chevenne et le Pr Krempf. Aucun biologiste d'exercice libéral n'était présent à ce groupe de travail malgré les sollicitations de la HAS.

Le Dr Paillard et le Pr Siest ont été consultés par e-mail le 9 juin et le Pr Bruckert a été consulté le 9 juin dans son service. Les positions de ces trois experts ont été présentées et discutées lors de la réunion du groupe de travail.

VII.1. Contexte réglementaire et volumes d'acte

Compte tenu de l'évolution des volumes d'actes relatifs aux dosages des apolipoprotéines A1 et B présentée dans le rapport, le groupe de travail a indiqué que le volume de ces actes serait vraisemblablement en forte baisse en 2008 compte tenu de la baisse arbitraire de la tarification de ces 2 actes.

Il a été rappelé par les biologistes qu'en général, les dosages de protéines sont cotés B30. Or bien que les dosages des apolipoprotéines soient des dosages protéiques, leur cotation est passée à B20 et B10, ce qui induit selon eux une réalisation à perte de ces tests.

Toujours selon les membres du groupe de travail, les dosages des apolipoprotéines sont donc lourdement pénalisés par cette baisse tarifaire, ce qui vraisemblablement pousse les laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) de ville à ne plus réaliser ces dosages. Seuls les laboratoires de biochimie hospitaliers les réaliseront encore.

Les biologistes présents ont donc manifesté leur surprise de cette évaluation et la question de la revalorisation de ces actes après cette évaluation par la HAS a été posée, notamment si leur maintien dans la NABM était justifié.

Il a également été précisé que les dosages des apolipoprotéines dans le cadre de tests non invasifs de fibrose hépatique faisaient l'objet d'une autre évaluation. Ce cas de figure n'est donc pas abordé.

VII.2. Validité analytique des dosages lipidiques

Apolipoprotéines A1 et B

La validité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B a été considérée par le groupe de travail comme étant globalement satisfaisante. En effet, il existe des standards internationaux. De plus, il s'agit de dosages protéiques techniquement plus fiables que des dosages de fractions lipidiques. Toutefois, il demeure encore aujourd'hui une certaine hétérogénéité entre les laboratoires. En particulier, les laboratoires qui réalisent peu fréquemment ces actes présentent une validité analytique plus faible.

C-HDL

Les dosages des C-LDL et C-HDL sont plus complexes que les dosages protéiques et leur validité analytique est donc plus incertaine. Néanmoins, le groupe de travail, en accord avec la littérature, a remarqué que la qualité des dosages du C-HDL s'était grandement améliorée ces dernières années. En effet, dans les laboratoires disposant de techniques fiables et d'une bonne expérience, la limite inférieure du C-HDL en deçà de laquelle, la validité analytique est douteuse, peut être de 0,20 g/L (contre 0,35 g/L dans la NABM).

Toutefois, afin de prendre en compte la totalité des laboratoires et non seulement les plus performants, la limite inférieure du C-HDL en deçà de laquelle la validité analytique est douteuse, a été fixée, après discussion, à 0,30 g/L.

Le groupe de travail considère que le dosage du C-HDL est valable pour les valeurs élevées. Il n'y a donc plus de motifs à réaliser un dosage des apolipoprotéines A1 en présence d'une concentration mesurée élevée de C-HDL.

C-LDL

La question de l'évaluation du cholestérol LDL en cas de triglycérides élevés a été le point majeur des discussions.

Il est rappelé par le groupe de travail que la valeur du C-LDL est en principe calculée à partir de la formule de Friedewald. Cette formule, utilisant notamment le dosage des triglycérides, n'est plus valable si la concentration en triglycérides est supérieure à 3,4 g/L. Au delà de cette valeur, la NABM stipule qu'un dosage direct de C-LDL ou un dosage de l'apolipoprotéine B peuvent être réalisés.

Le groupe de travail a par ailleurs indiqué que la valeur des triglycérides de 3,4 g/L pour la validité de la formule de Friedewald est utilisée uniquement en France. Ailleurs, en particulier aux États-Unis et au Royaume Uni, la formule est utilisée jusqu'à 4g/L de triglycérides.

Or, l'exactitude de la formule de Friedewald n'est déjà plus fiable dès 3,4 g/L. Cette limite avait donc été proposée afin d'accroître la qualité des résultats rendus par le biologiste.

Toutefois, la valeur de 4 g/L est tout de même utilisée en France comme limite au delà de laquelle une triglycéridémie, (après mesures hygiéno-diététiques) doit être traitée. Cette double borne (3,4 et 4 g/L) est source de confusion.

Quant au dosage de C-LDL direct, l'équivalence entre le C-LDL calculé et le C-LDL mesuré n'est pas prouvée pour des valeurs de TG>3,4 g/L. Le groupe de travail a

toutefois indiqué que ce dosage serait valide jusqu'à une valeur de triglycérides de 6 g/L.

Il est demandé par le groupe de travail, un contrôle de qualité national pour les apolipoprotéines, le C-HDL et le C-LDL.

Le groupe de travail a toutefois rappelé la grande difficulté de réalisation d'un contrôle national de qualité relatif à des dosages de fractions lipidiques. La réalisation d'un contrôle de qualité séquentiel, par tranche, a été proposée.

VII.3. Place des apolipoprotéines A1 et B dans l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

Le groupe de travail a été interrogé sur la pertinence de laisser les dosages d'apolipoprotéines A1 et B inscrits dans l'EAL, réalisés à l'initiative du biologiste et dans les conditions définies par la NABM.

La question de ce libellé publié en 2005 a été posée. Plusieurs membres du groupe de travail ont d'ailleurs participé à la réflexion ayant mené à ce libellé qui dès sa parution a soulevé la question de l'explosion probable des dosages d'apolipoprotéine A1.

Il a été rapporté que ce sont des réflexions de 1999 qui n'ont été transcrites qu'en 2005. Or, en 1999, le dosage du C-HDL était de mauvaise qualité. Le dosage des apolipoprotéines à l'initiative du biologiste était destiné à l'encadrement de la qualité analytique du C-HDL et afin d'éviter des consultations supplémentaires d'aller-retour entre le prescripteur et le laboratoire.

Un troisième argument donné a été l'exception française qui avait donné auparavant une place importante des apolipoprotéines A1 et B, contrairement aux pays anglo-saxons qui avaient développé l'usage du C-LDL.

Les prescripteurs, en particulier les médecins généralistes, ont donc souvent reçu du laboratoire des résultats qui n'avaient aucune réalité pour eux (les Apo A1 et/ou B), les normes des apolipoprotéines n'étant jamais indiquées dans les recommandations ni les publications.

Le groupe de travail, à l'unanimité, demande que l'EAL conserve l'ensemble indissociable suivant :

- **Aspect du sérum**, au moment de la décantation du sérum
- **Cholestérol total (CT)**
- **Triglycérides (TG)**
- **Cholestérol HDL (C-HDL)**
- **Calcul du Cholestérol LDL (C-LDL) par la formule de Friedewald**

VII.4. Apolipoprotéine A1

Dans tous les cas, un dosage d'apolipoprotéine A1 ne peut être prescrit qu'après analyse de l'EAL.

Indications techniques

La qualité du dosage du C-HDL étant maintenant plus fiable, le groupe de travail a unanimement recommandé de ne plus laisser le dosage de l'Apo A1 dans l'EAL et à l'initiative du biologiste.

Le groupe de travail, à l'unanimité, a donc tenu à garder ce dosage au sein de la NABM sur prescription médicale uniquement, afin de confirmer la validité technique d'un dosage C-HDL et dans les cas d'interférence (immunoglobuline monoclonale ou hyperbilirubinémie par exemple).

La limite inférieure du C-HDL en deçà de laquelle, un dosage d'apolipoprotéine A1 de contrôle peut être réalisé, est de 0,30 g/L.

Le groupe de travail a suggéré que la suppression de l'initiative du biologiste pour le dosage de l'apolipoprotéine A1 soit clairement rapportée dans une fiche de bon usage des dosages lipidiques.

Indications médicales

Le groupe de travail, à l'unanimité, a également tenu à garder le dosage de l'ApoA1 dans la NABM, sur prescription médicale, pour quelques maladies génétiques rares (maladie de Tangier, dyslipidémies d'origine génétique, ...) ainsi que dans le cadre de consultations spécialisées pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes.

En dehors de ces contextes de maladies génétiques rares et de dyslipidémies complexes, il n'y a aucun intérêt clinique actuellement démontré au dosage de l'apolipoprotéine A1.

Proposition de libellé

Le groupe de travail propose le libellé suivant :

1603 : Apolipoprotéine A1 : uniquement sur prescription médicale après analyse de l'EAL et éventuellement sur recommandation du biologiste si C-HDL < 0,30 g/L (0,77 mmol/L) et/ou suspicion d'interférence.
--

VII.5. Apolipoprotéine B et Cholestérol LDL

Dans tous les cas, un dosage d'apolipoprotéine B ne peut être prescrit qu'après analyse de l'EAL.

Indication technique

Pour le groupe de travail, la modification du libellé de l'EAL concernant le calcul du C-LDL n'a pas été unanime et un consensus n'a pas pu être obtenu.

La majorité du groupe de travail a proposé la suppression de la mention « le biologiste pourra à son initiative réaliser et coter : soit le dosage de l'apolipoprotéine B (1602), soit le dosage du cholestérol-LDL par une méthode directe enzymatique automatisable

(2001). » ainsi que le maintien d'un dosage d'apolipoprotéine B (1602) dans la NABM, et propose l'intitulé suivant :

1602 : Apolipoprotéine B : sur prescription médicale après analyse de l'EAL et éventuellement sur recommandation du biologiste si les triglycérides > 3,4 g/L (3,9 mmol/L)
--

et

2001 : C-LDL par une méthode directe enzymatique, automatisable : sur prescription médicale après analyse de l'EAL et éventuellement sur recommandation du biologiste si les triglycérides > 3,4 g/L (3,9 mmol/L).
--

En effet, dans la pratique, si la valeur mesurée des triglycérides est supérieure à 3,4 g/L, le biologiste peut actuellement :

- doser l'apolipoprotéine B ;
- doser directement le C-LDL ;
- indiquer au clinicien que la valeur du C-LDL n'est pas calculable.

Le clinicien, face à une hypertriglycéridémie qui ne lui permet pas de connaître le C-LDL calculé n'a pas initialement besoin de connaître immédiatement cette valeur. Il traitera dans un premier temps son patient afin de faire diminuer l'hypertriglycéridémie en dessous de 3,4 g/L. Le C-LDL sera alors calculable et il n'y aura pas besoin de doser l'apolipoprotéine B ou le C-LDL directement. En revanche, si cette hypertriglycéridémie persiste, le clinicien pourra être amené à demander un dosage direct du C-LDL ou un dosage de l'apolipoprotéine B.

Il est donc apparu nécessaire à la majorité du groupe de travail que le dosage de l'apolipoprotéine B soit également effectué uniquement sur prescription médicale. Le biologiste peut également recommander au clinicien la réalisation d'un dosage de l'apolipoprotéine B si la validité technique de la mesure lui est apparue douteuse.

Néanmoins, une minorité du groupe de travail a suggéré de maintenir les choses en l'état (garder la possibilité pour le biologiste de doser l'apolipoprotéine B ou le C-LDL direct si TG>3,4 g/L).

Une autre minorité du groupe de travail a suggéré de faire doser uniquement le C-LDL direct à l'initiative du biologiste si TG> 3,4 g/L.

La majorité du groupe de travail a rappelé que toutes les recommandations sont faites sur des valeurs de C-LDL calculées avec la formule de Friedewald et non sur des valeurs mesurées directement.

Par ailleurs, certains membres du groupe de travail ont rappelé qu'en présence d'une forte concentration de triglycérides, le C-LDL n'est plus le reflet de la concentration de particules athérogènes, contrairement à l'apolipoprotéine B. Le nombre de particules athérogènes LDL est mieux reflété par le dosage d'apolipoprotéine B que par le C-LDL en cas de présence de LDL petites et denses (syndrome métabolique, diabète). Toutefois, la connaissance de la concentration en apolipoprotéine B est difficile d'utilisation pour le clinicien, puisque tous les seuils de traitements sont exprimés en fonction du C-LDL (ou plus récemment en fonction du cholestérol non-HDL (Cholestérol total-C-HDL).

Concernant le cholestérol non-HDL, un membre du groupe de travail a indiqué que la prise en compte d'un seuil de cholestérol « non-HDL » supérieur de 0,3 g/L à celui du

LDL-C en cas d'hypertriglycéridémie (comme dans le NCEP-ATP III) est justifiée. Néanmoins, compte tenu de l'analyse de la littérature (et notamment de la prise en considération des recommandations nationales et internationales) et des coûts de dosages, il apparaît aujourd'hui justifié de privilégier l'apoB par rapport au cholestérol non-HDL.

Indications médicales

Le groupe de travail, à l'unanimité, a également tenu à garder ce dosage au sein de la NABM sur prescription médicale en complément d'une EAL, pour quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique ...) ainsi que dans le cadre de consultations spécialisées pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes.

Par ailleurs, le groupe de travail a indiqué qu'à l'heure actuelle, à part pour les indications médicales précédemment citées, il n'y avait pas d'utilité clinique au dosage d'apolipoprotéine B.

En effet, la pertinence d'un dosage d'apolipoprotéine B (hors cas spéciaux) à la place du C-LDL calculé (pour lequel sont écrites toutes les recommandations) n'a pas pu être totalement éclaircie dans le cadre des dyslipidémies, de diabète ou de syndrome métabolique.

Le groupe de travail demande sur le sujet que soit mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire chargé de se prononcer sur les facteurs de risques cardiovasculaires dans le diabète et le syndrome métabolique (et la mise en place éventuelles d'études).

Ce groupe de travail pourrait notamment examiner l'utilisation de l'apolipoprotéine B comme facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire afin de l'incorporer ou non dans la qualification et quantification du risque de ces patients.

Un groupe de travail autour de l'apolipoprotéine B et/ou le rapport Apo B/Apo A1 comme facteur de risque en population générale (ainsi qu'il a pu ressortir de l'étude INTERHEART) serait également souhaité (avec la mise en place d'éventuelles d'études).

VII.6. Autres remarques

EAL

Plusieurs membres du groupe de travail ont souligné la nécessité d'une évaluation de l'EAL, notamment concernant l'utilité de la mesure du cholestérol total ainsi que des répétitions à tort de cet examen (inutilité de la répétition d'un tel bilan chez le sujet normolipidique, ou chez le sujet âgé, quid du bilan lipidique systématique en cas de fatigue chez l'adulte, chez l'enfant... ?).

Une fiche de bon usage serait appréciée malgré la faiblesse de la littérature.

Autres marqueurs des facteurs de risques cardiovasculaires de l'athérosclérose

Le groupe de travail souhaite que soit réintroduite dans la NABM la lipoprotéine Lp(a). Il souhaite également que soit évaluée la CRP ultrasensible (les résultats de l'étude JUPITER doivent être présentés au congrès de l'*American Heart Association* en novembre 2008).

Mise à jour des recommandations concernant les dyslipidémies

Il n'y a pas eu de consensus du groupe de travail sur le besoin de mise à jour des recommandations en particulier dans le cas des patients à très haut risque (et la limite de 0,7 g/L de C-LDL à atteindre).

Par ailleurs, les recommandations de l'Anaes publiées en 2000, parlent de « valeurs normales » de cholestérol (CT <2 g/L et C-LDL <1,60 g/L). La suppression de ce concept de normalité est fortement demandée par le groupe de travail. Une mise à jour des recommandations doit être adaptée aux concepts actuels : « valeurs cibles » de C-LDL pour l'instauration d'un traitement (décliné selon le nombre et la qualité des facteurs de risque) et « valeurs considérées comme sans risque ».

Enfin, il est apparu nécessaire que les recommandations réalisées par les institutions françaises (HAS notamment) et abordant la prise en charge du risque cardiovasculaire à travers diverses approches (dyslipidémie, diabète, accident ischémique transitoire, ...) soient homogènes et cohérentes entre elles.

Promotion des mesures non-médicamenteuses

Le groupe de travail a insisté sur l'importance de faire une promotion plus active auprès du corps médical des mesures non-médicamenteuses, exercices et diététique. Il est recommandé de construire un bon outil d'autoévaluation pour les patients qui pourrait servir de base à cette promotion.

CONCLUSION

En conclusion, d'après l'analyse critique de la littérature et la position argumentée du groupe de travail, la HAS a retenu les indications techniques et médicales des dosages des apolipoprotéines A1 et B, présentées ci-dessous.

I. DOSAGE DE L'APOLIPOPROTEINE A1

I.1. Indication technique

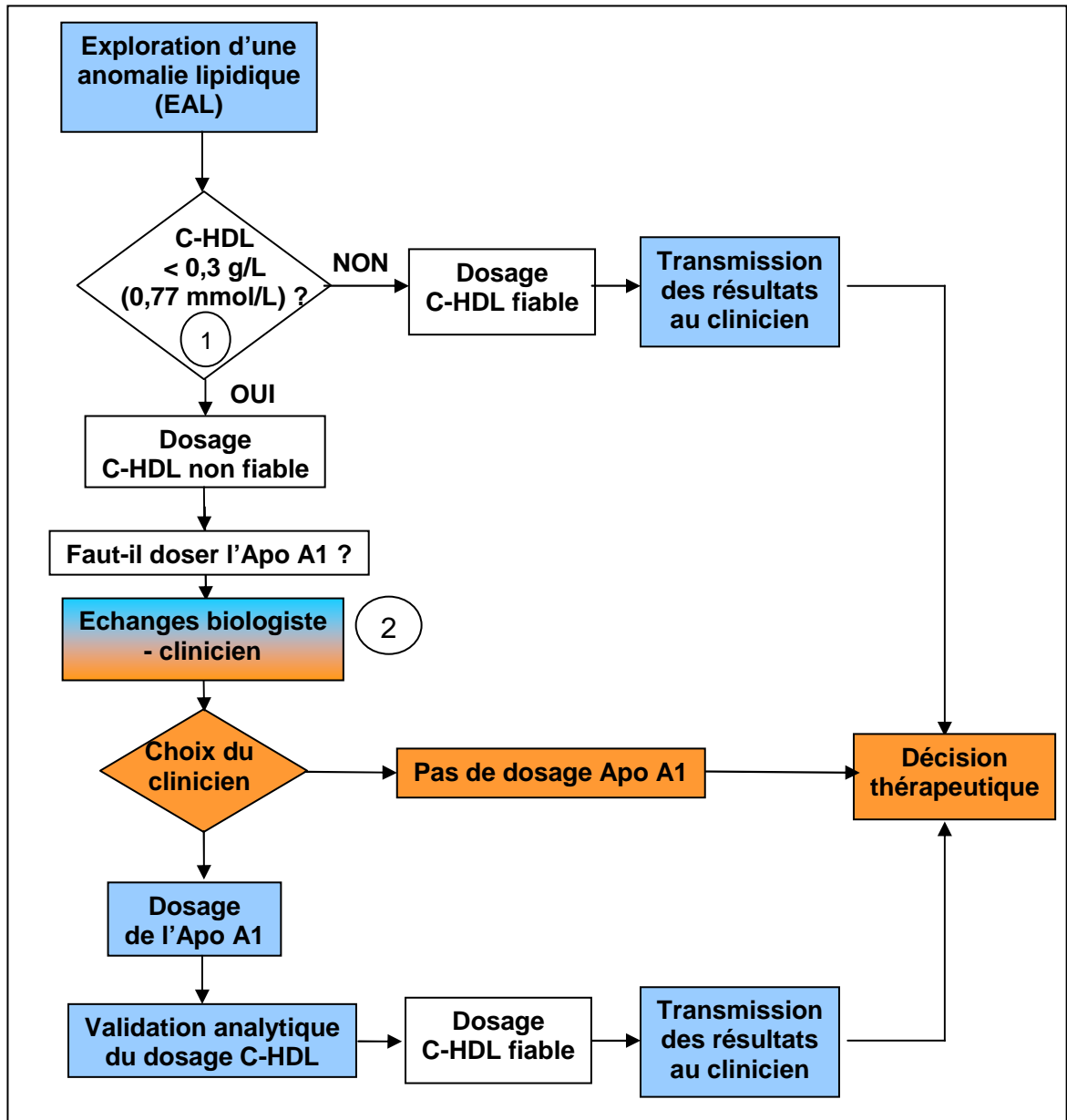
Le dosage de l'apolipoprotéine A1 doit être réalisé sur prescription médicale si la concentration en C-HDL de l'EAL est inférieure à 0,30 g/L, afin d'assurer la validité analytique du dosage C-HDL précédemment réalisé. Le biologiste pourra recommander au clinicien la réalisation de ce dosage en cas de concentration en C-HDL inférieure à 0,30 g/L ou en cas de suspicion d'interférence analytique lors du dosage.

Le logigramme page suivante résume la place du dosage de l'apolipoprotéine A1 dans le cadre d'une EAL.

I.2. Indications médicales

La HAS a considéré :

- qu'il n'y a pas d'utilité clinique actuellement démontrée de ce dosage dans la prise en charge thérapeutique courante des dyslipidémies ;
- que ce dosage ne présente un impact sur la prise en charge thérapeutique que dans le cadre de quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique, ...) ainsi que pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes.



① Ou en cas de suspicion d'interférence analytique du test

② Les échanges entre le biologiste et le clinicien doivent être réalisés le plus rapidement possible afin que le biologiste puisse doser l'apolipoprotéine A1 sur le même prélèvement initial.

II. DOSAGE DE L'APOLIPOPROTEINE B

II.1. Indication technique

Le dosage de l'apolipoprotéine B doit être réalisé sur prescription médicale si la concentration en triglycérides de l'EAL est supérieure à 3,4 g/L (3,9 mmol/L), lorsque la concentration en LDL ne peut alors être calculée.

Dans ce contexte, le biologiste pourra alternativement recommander au clinicien le dosage des apolipoprotéines B ou le dosage direct des LDL.

Le clinicien pourra alors :

- soit traiter directement le patient afin de faire diminuer sa concentration en triglycérides en dessous du seuil de 3,4 g/L, ce qui lui permettra de connaître la concentration de C-LDL calculée après une seconde EAL et d'adapter ensuite la conduite thérapeutique (dans cette option, un dosage d'apolipoprotéine B ou de LDL direct n'est pas nécessaire) ;
- soit de demander directement un dosage de l'apolipoprotéine B ou le dosage direct du C-LDL après cette première EAL.

II.2. Dosage direct du C-LDL

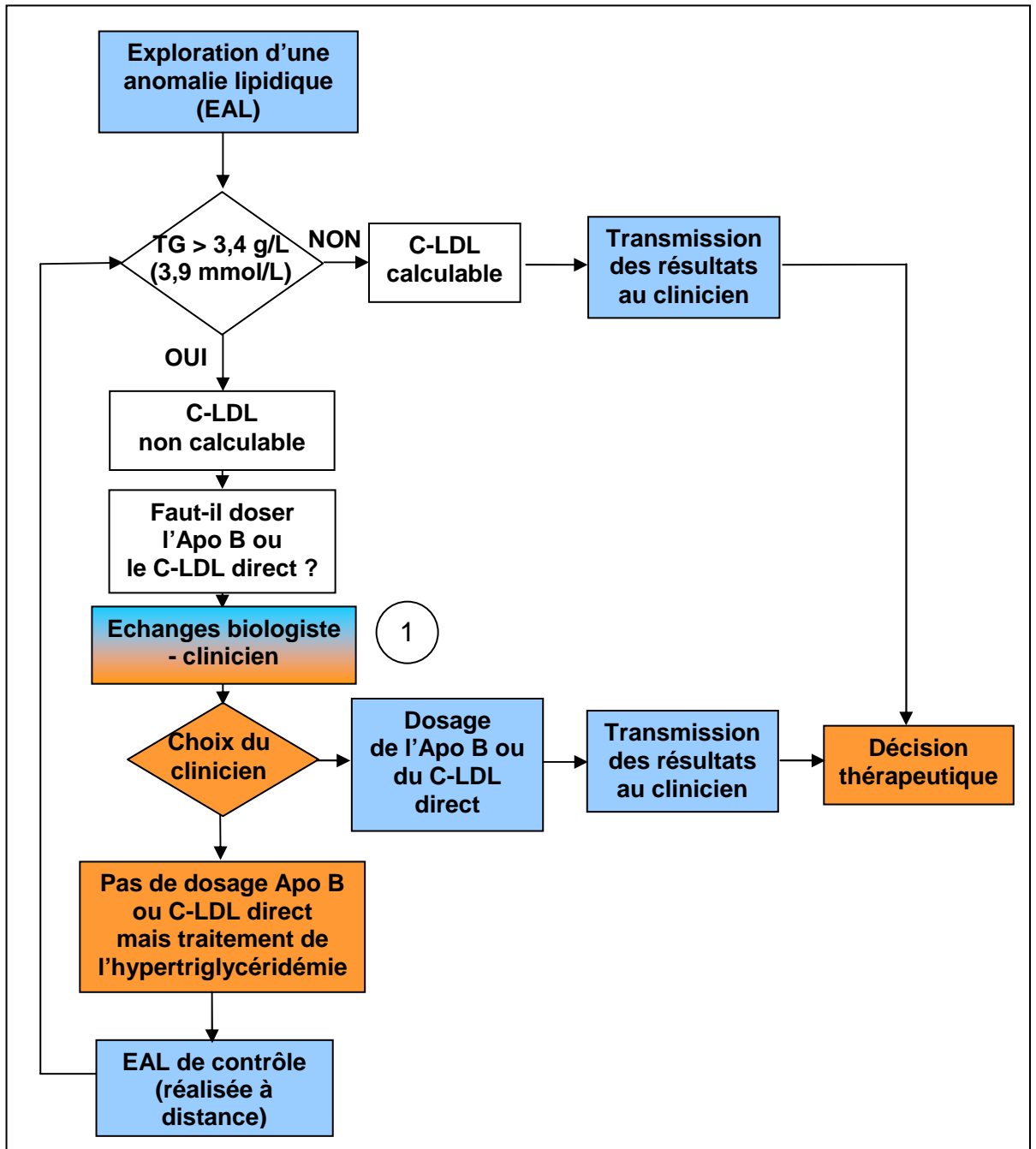
La HAS, en accord avec l'analyse critique de la littérature et la position du groupe de travail, a remarqué l'impossibilité actuelle de conclure quant à l'utilisation préférentielle du dosage de l'apolipoprotéine B et du dosage direct du LDL. C'est pourquoi, la HAS considère que ces deux techniques peuvent être alternativement utilisées. Toutefois, afin de ne pas favoriser une technique plus que l'autre (le dosage direct du C-LDL pouvant actuellement être réalisé à l'initiative du biologiste), il apparaît pertinent à la HAS de modifier l'indication du dosage direct du C-LDL dans ce contexte, en précisant qu'il devrait être réalisé sur prescription médicale après analyse de l'EAL, et éventuellement sur recommandation du biologiste, si la concentration en triglycérides > 3,4 g/L (3,9 mmol/L).

Le logigramme ci-dessous résume la place du dosage de l'apolipoprotéine B (et celle du dosage direct de C-LDL) dans le cadre d'une EAL.

II.3. Indications médicales

La HAS a considéré :

- qu'il n'y a pas d'utilité clinique actuellement démontrée de ce dosage dans la prise en charge thérapeutique courante des dyslipidémies ;
- que ce dosage ne présente un impact sur la prise en charge thérapeutique que dans le cadre de quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique, ...) ainsi que pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes ;
- que dans les cas de diabète, de syndrome métabolique, de résistance à l'insuline, de dyslipidémies génétiques, l'intérêt potentiel de l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B chez les patients est suggéré ; il reste néanmoins à démontrer l'utilité de ce dosage grâce à des études cliniques adaptées ; le dosage de l'apolipoprotéine B reste donc dans le domaine de la recherche clinique dans ce contexte.



1 Les échanges entre le biologiste et le clinicien doivent être réalisés le plus rapidement possible afin que le biologiste puisse doser l'apolipoprotéine B ou le C-LDL direct sur le même prélèvement initial.

VIII. PERSPECTIVES

VIII.1. Validité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B, du HDL et du LDL

La HAS, en accord avec l'analyse critique de la littérature et la position du groupe de travail a noté les améliorations réalisées au niveau de la validité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B, du HDL et du LDL. Toutefois, la variabilité de ces dosages pourrait encore être diminuée.

Par ailleurs, la HAS insiste sur la nécessité de la réalisation d'étude permettant de définir clairement la stratégie diagnostique à utiliser lorsque la concentration en triglycérides est supérieure à 3,4 g/L.

VIII.2. Réflexion sur les facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients présentant un diabète ou un syndrome métabolique

La HAS, en accord avec la proposition du groupe de travail, propose que soit mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire chargé de se prononcer sur les facteurs de risques cardiovasculaires dans le diabète et le syndrome métabolique (et la mise en place éventuelles d'études). Une méta-analyse des études réalisée pourrait être intéressante.

Ce groupe de travail pourrait notamment examiner l'utilisation de l'apolipoprotéine B comme facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire afin de l'incorporer ou non dans la qualification et la quantification du risque de ces patients.

VIII.3. Réflexion sur les facteurs de risques cardiovasculaires au niveau de la population générale

La HAS, en accord avec la proposition du groupe de travail, propose également que le groupe de travail proposé ci-dessus puisse également se prononcer sur les facteurs de risques cardiovasculaires au niveau de la population générale (et la mise en place éventuelles d'études). Une méta-analyse des études réalisée pourrait également être réalisée.

Ce groupe de travail pourrait notamment examiner l'utilisation de l'apolipoprotéine B comme facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire afin de l'incorporer ou non dans la qualification et la quantification du risque de ces patients.

ANNEXES

I. METHODE GENERALE D'EVALUATION

Selon l'article R 162-52-1 du Code la sécurité sociale, l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) précise le service médical de l'acte. Ce service est évalué en fonction de :

- l'intérêt diagnostique ou thérapeutique de l'acte : basé notamment sur sa sécurité, son efficacité et sa place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'intérêt de santé publique de l'acte : fonction notamment de son impact sur la morbi/mortalité liée à la pathologie traitée, sur la qualité de vie des patients, sur le système de soins, sur les politiques et les programmes de santé publique ; l'intérêt de santé publique est aussi fonction de la gravité de la pathologie traitée et de la capacité de l'acte à répondre à un besoin non couvert.

La méthode proposée par la HAS pour rendre cet avis est basée sur :

- l'analyse des données identifiées dans la littérature et portant sur les critères cités ci-dessus ;
- l'avis sur ces mêmes critères émis par des professionnels réunis dans un groupe de travail.

1. Analyse des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire est effectuée par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, etc.) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propre à chaque acte ou groupe d'actes.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'apprécier sa qualité méthodologique et de lui affecter un niveau de preuve scientifique de la classification suivante :

Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)	
I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

2. La position de professionnels réunis dans un groupe de travail

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur les actes et pour proposer une liste d'experts de l'acte, de ses alternatives ou de la pathologie limitée, susceptibles de participer au groupe de travail. Ce dernier est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (CHU ou CHG, spécialistes libéraux) et de différentes localisations géographiques. Ce groupe se réunit une fois. Un rapport présentant l'analyse de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avec un questionnaire pour recueillir leur opinion avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant de mesurer le service médical de l'acte (voir ci-dessus) et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. Le compte rendu de la réunion (discussion et avis final) est rédigé par la HAS et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse de la littérature et de la position des professionnels du groupe de travail, la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission évaluation des actes professionnels, estime la validité et l'utilité clinique de l'acte et émet un avis quant à l'inscription, la radiation ou la modification des conditions de réalisation de cet acte à la liste des actes pris en charge par l'Assurance Maladie.

L'avis de la HAS précise également :

- l'indication de l'acte ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique ou diagnostique ;
- l'amélioration du service médical de l'acte par rapport aux alternatives ;
- l'estimation du nombre de patients potentiellement bénéficiaires de l'acte ;
- l'appréciation des modalités de mise en œuvre et des exigences de qualité et de sécurité ;
- le caractère de gravité de la pathologie ;
- si nécessaire l'objectif d'études complémentaires pour mieux apprécier le service médical de l'acte.

IX. MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail s'est réuni le 10 juin 2008. L'avis du groupe de travail présenté dans ce dossier a été validé par chacun de ses membres listés ci-dessous :

- Dr Pascale BAYER, biologie médicale, Hôpital de l'Archet, 06202 – NICE ;
- Pr Jean BELAISCH, gynécologie-obstétrique, Cabinet Médical, 75017 – PARIS ;
- Pr Éric BRUCKERT, cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75651 – PARIS ;
- Dr Dominique BONNEFONT-ROUSSELOT, biologie médicale, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75012 – PARIS ;
- Dr Françoise CHEVENNE, Afssaps-DEDIM, 93200 – SAINT DENIS ;
- Dr Rémy COUDERC, biologie médicale, Hôpital Trousseau, 75012 – PARIS ;
- Pr Michel KREMPF, endocrinologie, Hôtel-Dieu, 44093 – NANTES ;
- Dr François PAILLARD, cardiologie, CHU de Rennes, 35033 – RENNES ;
- Dr Nathalie SCHNEIDER, biologie médicale, Hôpital Robert Debré, 51092 – REIMS ;
- Pr Gérard SIEST, biologie médicale, UHP de Nancy, 54000 – NANCY.

II. DECLARATIONS D'INTERET

Aucun des membres du groupe de travail n'a déclaré de conflit d'intérêt.

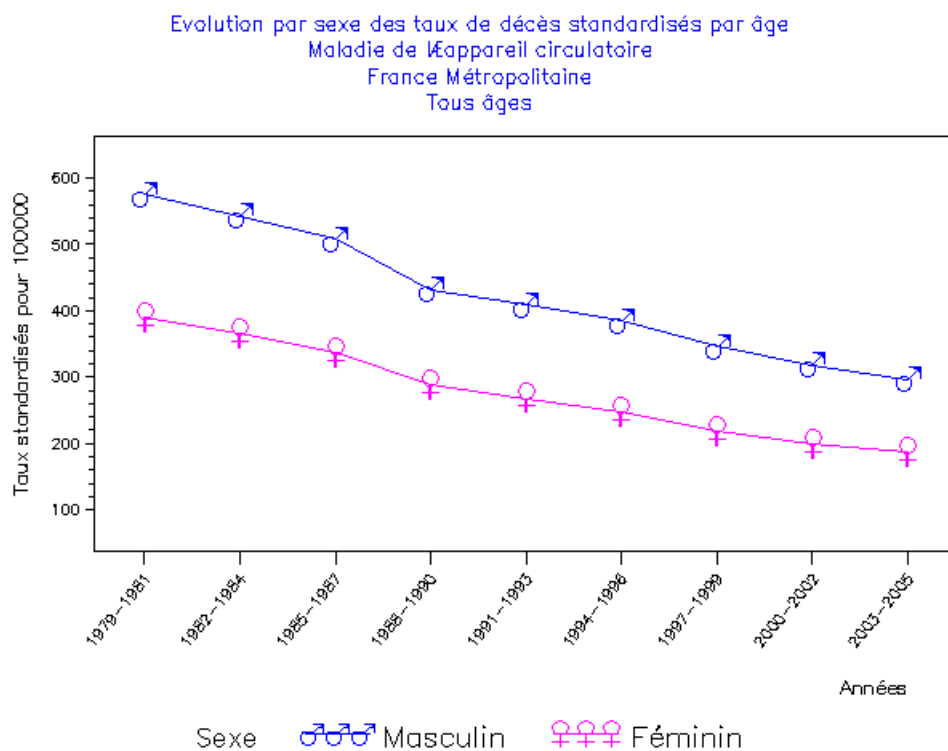
III. EXTRAIT DE LA NABM ANTERIEURE A 2005 : DOSAGES DES LIPIDES

0580	Cholestérol total	B 5
0590	Triglycérides	B 10
0583	Lipoprotéinogramme Analyse qualitative des lipoprotéines normales et anormales en vue du typage d'une dyslipoprotéinémie dépistée, avec documents et commentaires.	B 40
1602	Apolipoprotéines B (cotation uniquement applicable si le cholestérol total est inférieur à 3 g/l, sauf en suivi thérapeutique)	B 30
1603	Apolipoprotéines A 1	B 20
0996	Exploration (et typage éventuel) d'une anomalie lipidique Il comprend un dosage des triglycérides, du cholestérol total, l'aspect du sérum à 4°C, et le dosage de l'apolipoprotéine A 1 ou du HDL cholestérol par précipitation. L'ensemble des résultats devra être accompagné d'un commentaire. Dosage de la Lp (a) (en dépistage exclusivement). Les résultats seront exprimés en g/l de sérum, comparativement aux valeurs de référence de la technique utilisée :	B 55
1605	Première détermination	B 50
1606	Deuxième détermination (de confirmation et sur prescription explicite) Cette deuxième détermination sera effectuée sur un nouveau prélèvement et plus de trois mois après la première détermination. Le directeur de laboratoire qui effectue cette deuxième détermination reporte sur son compte rendu le résultat de la première détermination. Dans le cas où il n'a pas effectué cette première détermination, il indiquera le laboratoire exécutant.	B 55

IV. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

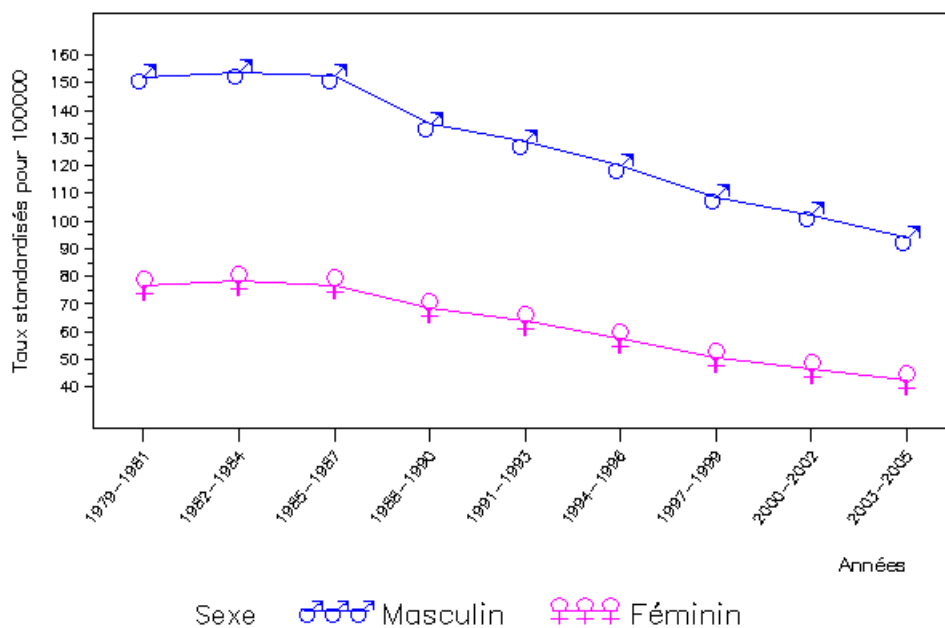
V.1. Évolution par sexe des taux de décès standardisés par âge Maladies de l'Appareil Circulatoire ; cardiopathies ischémiques et maladies cérébrovasculaires

Données Inserm (CépiDc), 2008 (8)



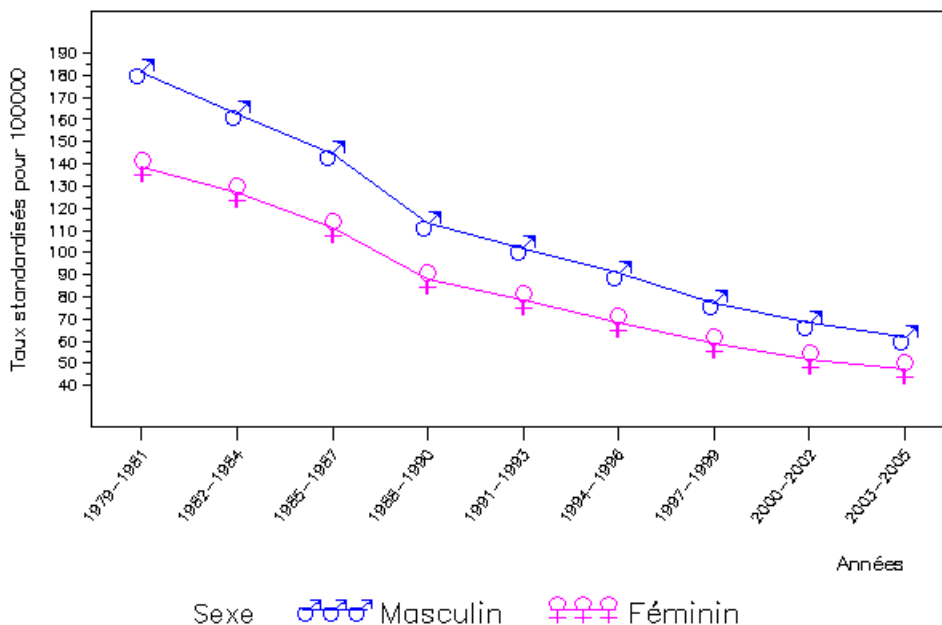
Source : CépiDC - INSERM
© 2008 CépiDc - Inserm

Evolution par sexe des taux de décès standardisés par âge
Cardiopathies ischémiques
France Métropolitaine
Tous âges



Source : CépiDC - INSERM
© 2008 CépiDc - Inserm

Evolution par sexe des taux de décès standardisés par âge
Maladies cérébrovasculaires
France Métropolitaine
Tous âges



Source : CépiDC - INSERM
© 2008 CépiDc - Inserm

V.2 Évolution par sexe des taux de décès standardisés 35-74 ans des maladies cardiovasculaires (*Coronary Heart Diseases*: CHD) et AVC (*stroke*) de 1968 à 2001 dans une sélection de pays européens

D'après Petersen et al., 2005 (11)

© 2005 Department of Public Health, University of Oxford

Figure 1.4c Death rates from CHD, men aged 35-74, 1968-2001, selected countries

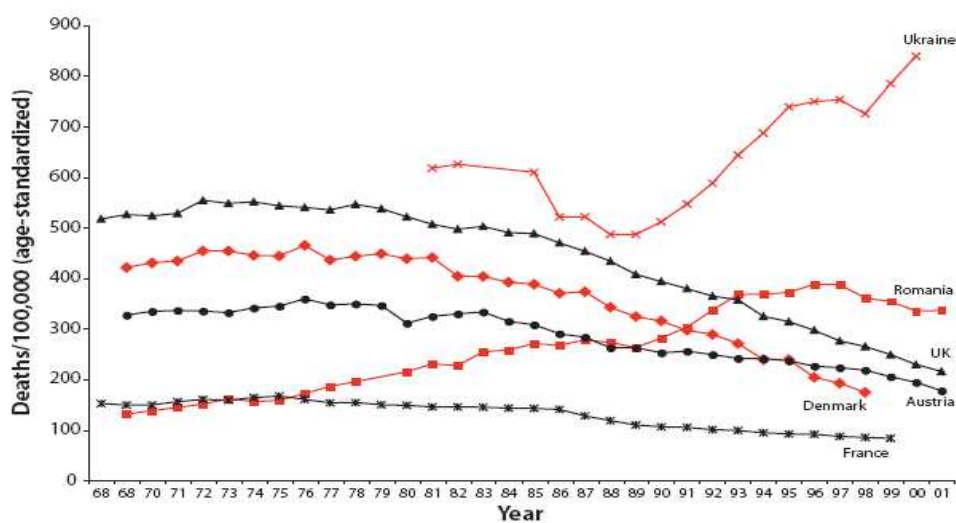
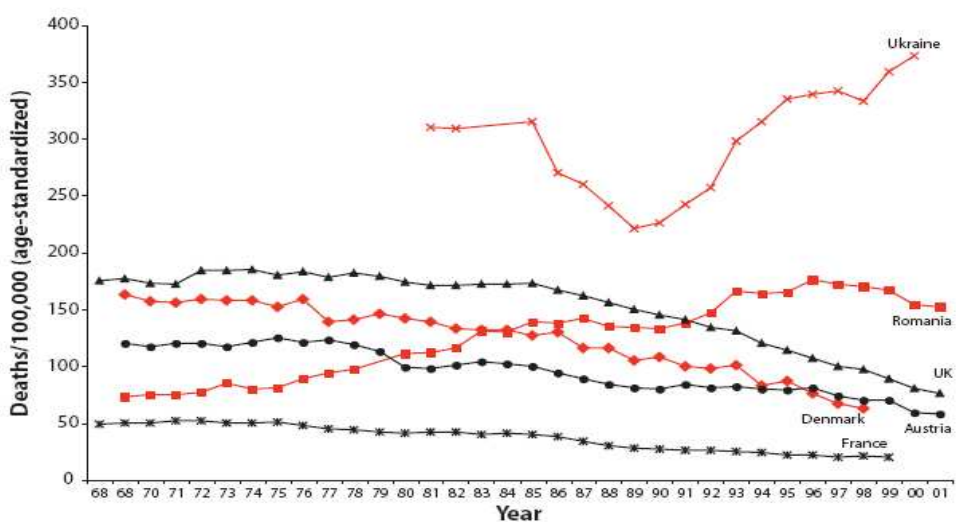


Figure 1.4d Death rates from CHD, women aged 35-74, 1968-2001, selected countries

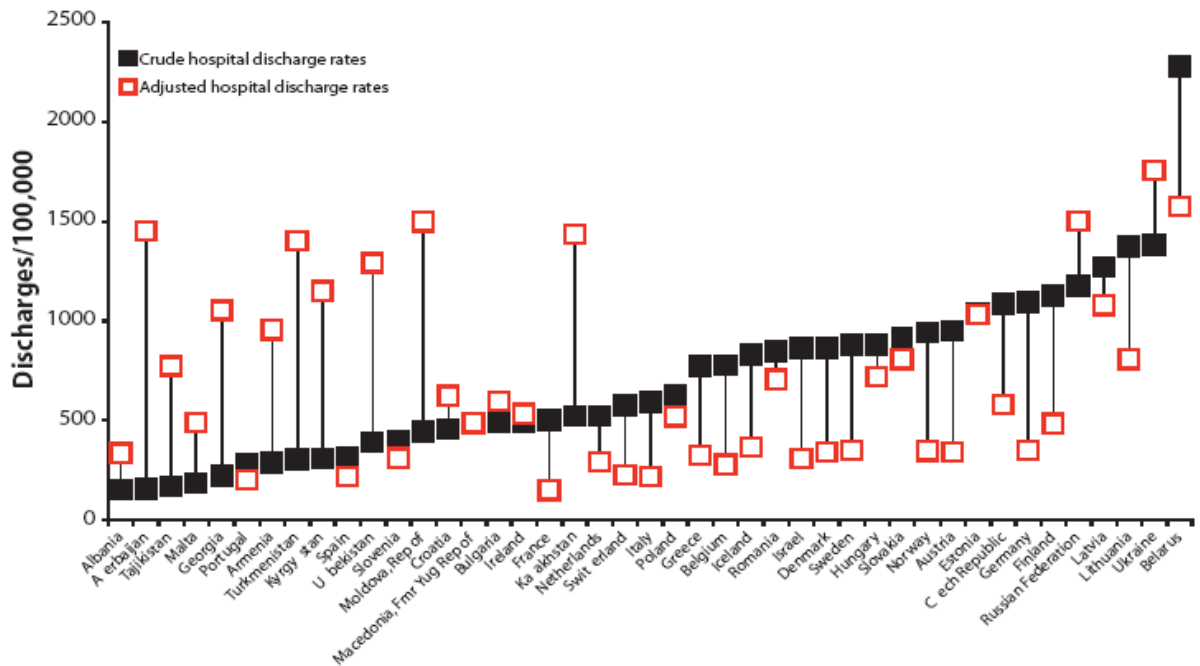


V.3 Taux d'hospitalisation pour CHD, données européennes les plus récentes, adultes 35-74 ans

d'après Petersen *et al.*, 2005 (11)

© 2005 Department of Public Health, University of Oxford

Figure 3.1 Rates of hospital discharges from CHD, crude and adjusted for standardized mortality rates from CHD in adults aged 35-74, latest available year



V.4. Taux de chirurgie coronaire (*bypass* et percutanées), données européennes aux environs de 2000, adultes 35-74 ans

D'après Petersen *et al.*, 2005 (11)

© 2005 Department of Public Health, University of Oxford

Figure 3.2a Rates of coronary artery bypass surgery, crude and adjusted for standardized mortality rates from CHD in adults aged 35-74, around 2000

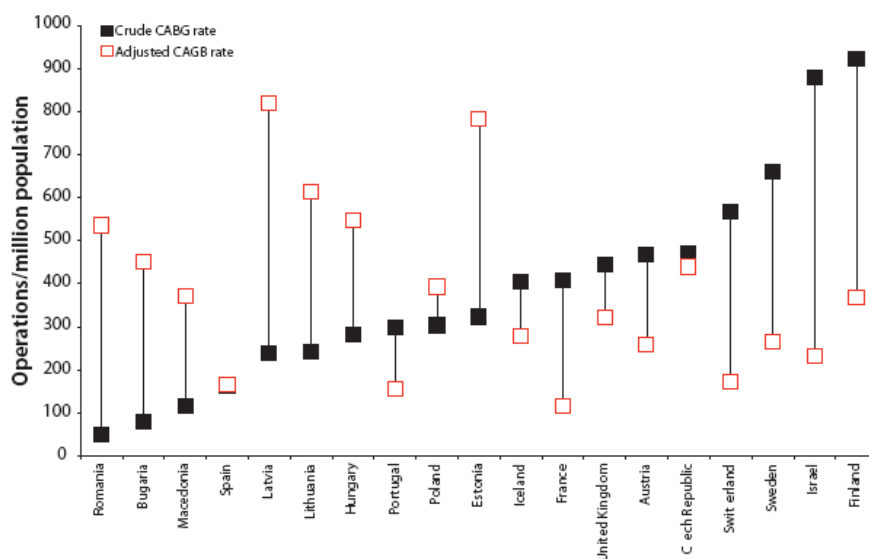
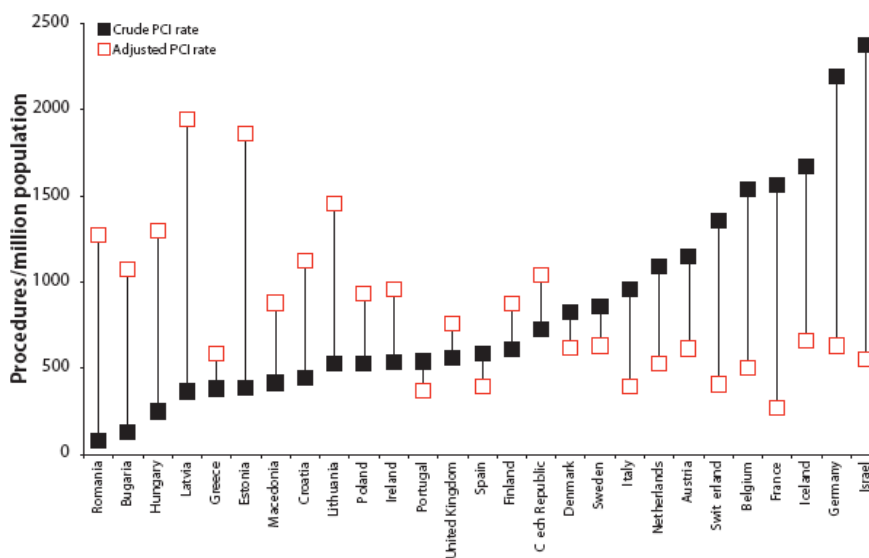


Figure 3.2b Rates of percutaneous coronary interventions (PCI), crude and adjusted for standardized mortality rates from CHD in adults aged 35-74, around 2000



REFERENCES

1. Arrêté du 20 septembre 2005 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale. Journal Officiel 2005;11 octobre:16182.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. 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) Final Report 2002. <<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>> [consulté le 2-6-2008].
3. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. Circulation 1965;31(3):321-7.
4. Bioforma. Hémoglobines glyquées. Lipides. Cah Bioforma 1997;(8).
5. World Health Organization. Comparative quantification of health risks. Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Volume 1. Other nutrition-related risk factors and physical inactivity. High cholesterol 2004. <<http://www.who.int/publications/cra/chapters/volume1/0391-0496.pdf>> [consulté le 2-6-2008].
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005.
7. Haut comité de la santé publique. La santé en France 2002. <<http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/hcsp/hc001174.pdf>> [consulté le 2-6-2008].
8. Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Interrogation des données sur les causes de décès de 1979 à 2005 2008. <<http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>> [consulté le 2-12-2008].
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology appraisal 94 2006. <<http://www.nice.org.uk/TA094>> [consulté le 2-6-2008].
10. European Society of Cardiology. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14(Suppl 2).
11. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. European cardiovascular disease statistics 2005. <<http://www.heartstats.org/uploads/documents/%5CPDF.pdf>> [consulté le 2-6-2008].
12. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, *et al.* Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007;356(23):2388-98.
13. World Health Organization. WHO International biological reference preparations 2006. <http://www.who.int/biologicals/reference_preparations/en/> [consulté le 2-6-2008].
14. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage du cholestérol-HDL. Saint-Denis: Afssaps; 2007.
15. Centers for Disease Control and Prevention, Cholesterol Reference Method Laboratory Network. Manufacturer certification program 2007. <http://www.cdc.gov/labstandards/crmln_manufacturers.htm> [consulté le 2-6-2008].
16. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. Clin Chem 2008;54(5):788-800.
17. Warnick GR. High-density lipoproteins: the neglected stepchildren whose importance as a risk factor continues to be defined. Clin Chem 2008;54(5):923-4.
18. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, Gharib SA, Hoofnagle AN, Cheung MC, *et al.* Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. J Clin Invest 2007;117(3):746-56.

19. Mueller O, Chang E, Deng D, Franz T, Jing D, Kincaid R, *et al.* PROCAM study: risk prediction for myocardial infarction using microfluidic high-density lipoprotein (HDL) subfractionation is independent of HDL cholesterol. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(4):490-8.
20. Bayer P, Veinberg F, Couderc R, Cherfils C, Cambillau M, Cosson C, *et al.* Evaluation multicentrique de quatre méthodes de dosage direct du cholestérol-LDL. *Ann Biol Clin* 2005;63(1):27-41.
21. Marcovina SM, Albers JJ, Dati F, Ledue TB, Ritchie RF. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. *Clin Chem* 1991;37(10 Pt 1):1676-82.
22. Marcovina SM, Albers JJ, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. III. Comparability of apolipoprotein A-I values by use of international reference material. *Clin Chem* 1993;39(5):773-81.
23. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of International Reference Material. *Clin Chem* 1994;40(4):586-92.
24. Foulon T, Laporte F, Payen N, Gros Lambert P. Apolipoprotéines A1 et B plasmatiques : valeurs usuelles de la population de l'Isère et détermination de valeurs seuil. *Ann Biol Clin* 1998;56(4):451-6.
25. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(12):1355-63.
26. Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoA1, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(8):1015-21.
27. Bogavac-Stanojevic N, Ivanova Petrova G, Jelic-Ivanovic Z, Memon L, Spasic S. Cost-effectiveness analysis in diagnosis of coronary artery disease: choice of laboratory markers. *Clin Biochem* 2007;40(16-17):1180-7.
28. Bogavac-Stanojević N, Jelić-Ivanović Z, Spasojević-Kalimanovska V, Spasić S, Kalimanovska-Oštrić D. Lipid and inflammatory markers for the prediction of coronary artery disease: a multi-marker approach. *Clin Biochem* 2007;40(13-14):1000-6.
29. Chien KL, Hsu HC, Sung FC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Incidence of hypertension and risk of cardiovascular events among ethnic Chinese: report from a community-based cohort study in Taiwan. *J Hypertens* 2007;25(7):1355-61.
30. Van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, el-Harchaoui K, Stroes ESG, Sandhu MS, *et al.* Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007;146(9):640-8.
31. Levinson SS. Comparison of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol for identifying coronary artery disease risk based on receiver operating curve analysis. *Am J Clin Pathol* 2007;127(3):449-55.
32. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C. Risk stratification of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, and apolipoprotein B/AI ratio on the prevalence of the metabolic syndrome: the ATTICA study. *Angiology* 2008;59(3):335-41.
33. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal Officiel* 1999;11 décembre:18441-52.
34. Arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Journal Officiel* 2002;4 mai:8375-82.
35. United States Department of Veterans Affairs, United States Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia 2006. <http://www.oqp.med.va.gov/cpg/DL/G/LIP05_950-Final2-01.pdf> [consulté le 2-6-2008].
36. Canadian Cardiovascular Society, McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J. Canadian Cardiovascular Society position statement. Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006;22(11):913-27.

37. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39.
38. European Society of Cardiology, European Association for the Study of Diabetes. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.
39. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256(20):2823-8.
40. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251(3):351-64.
41. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, *et al.* Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317(20):1237-45.
42. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988;148(1):36-69.
43. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269(23):3015-23.
44. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: 2003 update. *CMAJ* 2003;169(9):921-4.
45. Royal College of General Practitioners. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Full guideline 2008. <<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?acti on=byID&o=11982>> [consulté le 28-5-2008].
46. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atheroscler Suppl* 2004;5(3):81-7.
47. Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, Stein EA, Gold A, Caplan RJ, *et al.* Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther* 2004;26(9):1388-99.
48. National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67 2008. <<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?acti on=byID&o=11982>> [consulté le 28-5-2008].
49. National Heart, Lung, and Blood Institute. Estimating coronary heart disease (CHD) risk using Framingham Heart Study prediction score sheets 1998. <<http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/riskabs.htm>> [consulté le 2-6-2008].
50. Grover SA, Dorais M, Paradis G, Fodor JG, Frohlich JJ, McPherson R, *et al.* Lipid screening to prevent coronary artery disease: a quantitative evaluation of evolving guidelines. *CMAJ* 2000;163(10):1263-9.
51. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2004.
52. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007;335(7611):136.
53. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93(2):172-6.
54. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, *et al.* Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions. *The Atherosclerosis Risk in*

- Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104(10):1108-13.
55. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, *et al.* Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women. Potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004;110(18):2824-30.
56. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B₁₀₀, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294(3):326-33.
57. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, *et al.* Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298(7):776-85.
58. Gevrey M. En cas de faible risque cardiovasculaire, le rapport apoB/apoA1 n'apporterait rien de plus que le rapport cholestérol total/HDL 2007. <<http://www.theheart.org/article/807991.do>> [consulté le 2-6-2008].
59. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B. The Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(3):661-70.
60. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, *et al.* Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94(3):273-8.
61. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358(9298):2026-33.
62. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med* 2006;259(3):259-66.
63. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112(22):3375-83.
64. Simon A, Chironi G, Garipey J, del Pino M, Levenson J. Differences between markers of atherogenic lipoproteins in predicting high cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in asymptomatic men. *Atherosclerosis* 2005;179(2):339-44.
65. Denke MA. Weighing in before the fight. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B as the best predictor for coronary heart disease and the best measure of therapy [editorial]. *Circulation* 2005;112(22):3368-70.
66. Sniderman AD. Apolipoprotein B versus non-high-density lipoprotein cholesterol. And the winner is...[editorial]. *Circulation* 2005;112(22):3366-7.
67. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 2006;17(3):238-46.
68. Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, Mottur-Pilson C, Weiss KB. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140(8):644-9.
69. Haffner S. Rationale for new American Diabetes Association Guidelines: are national cholesterol education program goals adequate for the patient with diabetes mellitus? *Am J Cardiol* 2005;96(4A):33E-6E.
70. Société française de cardiologie, Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques, Charbonnel B, Bouhanick B, le Feuvre C. Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004;97(3):229-49.
71. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Haute Autorité de Santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Actualisation. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2006.
72. Haute Autorité de Santé. Diabète de type 1 de l'adulte. Guide. Affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
73. Haute Autorité de Santé. Diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent. Guide. Affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

74. Haute Autorité de Santé. Diabète de type 2. Guide. Affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
75. Ahmad J, Khan AR, Ahmed F, Siddiqui S. Non-HDL cholesterol versus Apolipoprotein B in the identification of dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in type 2 diabetic dyslipoproteinemia. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2007;1(1):29-36.
76. Sniderman AD, Lamarche B, Tilley J, Secombe D, Frohlich J. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(3):579-82.
77. Wägner AM, Jorba O, Rigla M, Alonso E, Ordóñez-Llanos J, Pérez A. LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2002;39(4):215-20.
78. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
79. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111(11):1448-54.
80. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome. A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-80.
81. Ascaso J, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, Mangas Rojas A, Masana L, Millan J, *et al.* Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. Recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7(1):39-58.
82. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, d'Agostino R, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2004;110(17):2687-93.
83. Bueno G, Bueno O, Moreno LA, García R, Tresaco B, Garagorri JM, *et al.* Diversity of metabolic syndrome risk factors in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2006;62(2):125-33.
84. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Walldius G, Hamsten A, *et al.* ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. *Eur Heart J* 2007;28(21):2637-43.
85. Zambon A, Brown BG, Deeb SS, Brunzell JD. Genetics of apolipoprotein B and apolipoprotein AI and premature coronary artery disease. *J Intern Med* 2006;259(5):473-80.
86. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lennep JE, Frohlich J, Jungner I, *et al.* Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361(9359):777-80.
87. Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med* 2006;259(5):437-46.
88. Sniderman AD, Marcovina SM. Apolipoprotein A1 and B. *Clin Lab Med* 2006;26(4):733-50.
89. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PHR, Buchsbaum A, Matthan NR, Lichtenstein AH, *et al.* Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B-100, B-48, and A-I metabolism. *J Lipid Res* 2007;48(8):1746-53.
90. Ouguerram K, Magot T, Zaïr Y, Marchini JS, Charbonnel B, Laouenan H, *et al.* Effect of atorvastatin on apolipoprotein B100 containing lipoprotein metabolism in type-2 diabetes. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306(1):332-7.

Nomenclatures française et étrangères

American Medical Association. Code Manager 2006 [CD ROM]. Chicago (IL): AMA; 2006.

Australian government. Department of Health and Ageing. Medicare Benefits Schedule. 1 may 2006. <http://www9.health.gov.au/mbs/> [consulté le 19-09-2006]

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Table Nationale de Codage de Biologie. Mise à jour du 11/11/2007 http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI [consulté le 19/09/2006].

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. Nomenclature des prestations de santé. Mise à

jour du 05/09/2006. <http://inami.fgov.be/care/fr/nomenclature/index.htm> [consulté le 19/09/2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins omnipraticiens. Mise à jour 54. Juin 2006. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medomni/manuel/man100.shtml> [consulté le 19/09/2006].

Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes. Mise à jour 66. Juillet 2006. http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medspe/manuel/manu_tdm.shtml [consulté le 19/09/2006].