

Place du bilan lipidique dans la prévention cardiovasculaire



Eric Bruckert

**Institut Hospitalo-Universitaire Cardio-métabolique
Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France**

Parmi les 4 facteurs majeurs de risque CV, les lipides jouent un rôle clé

- Dépistage d'une dyslipidémie**
- Diagnostic d'une dyslipidémie**
- Evaluation du risque CV**
- Suivi d'un patient**

EAL: exploration d'une anomalie lipidique, CT, Tg, HDL-c, LDL-c calculé ou mesuré, aspect du sérum et commentaire

Le rôle du cholestérol dans les MCV

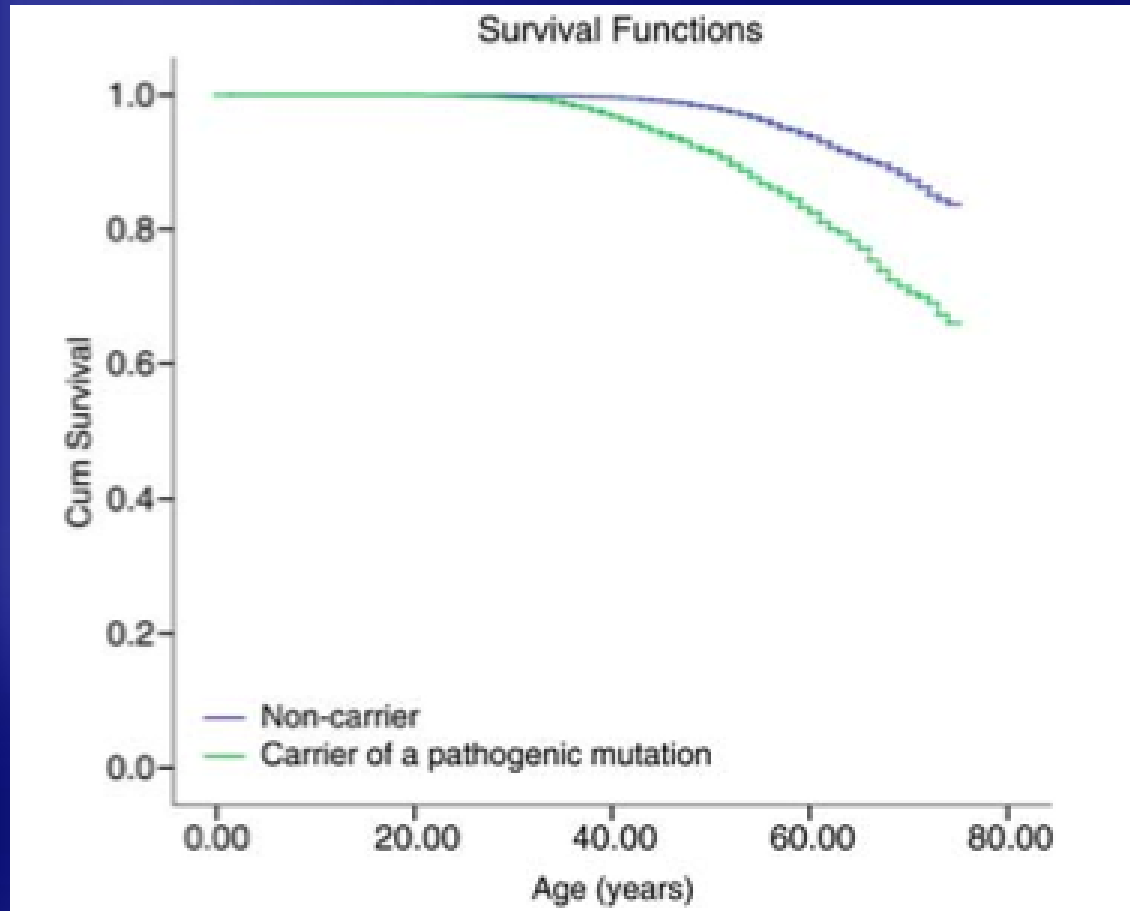
Rôle causal du LDL-c

Rôle plus complexe du HDL-c et des Tg

| | LDL-c | HDL-c | Tg |
|---|-------|-------|----|
| Lien épidémiologique indépendant | +++ | +++ | + |
| Plausibilité physiopathologique | +++ | +++ | ++ |
| Données génétiques consistantes | +++ | - | - |
| Preuves thérapeutiques | | | |
| - Diététique | ++ | NA | NA |
| - Non diététiques | ++ | - | + |
| - Statines | ++ | - | - |

Effet sur les accidents CV de 54 variants du gène du récepteur des LDL

- Etude chez 29365 individus



En comparaison les variants non fonctionnels (sans changement du taux de LDL-cholestérol) n'avaient aucun impact sur le risque de survenue d'accident CV

Etude de la COCHRANE

- Groupes d'experts indépendants
- Meta-analyse des études en prévention primaire
- Pas de biais de publication
- Bonne qualité des études
- Pas d'hétérogénéité (y compris pour les études avec arrêt prématuré)
- La baisse de la mortalité totale est le meilleur signe de la sécurité des statines

- Baisse de la mortalité totale de 16%
- Baisse de la morbidité CV de 25%
- Baisse de la morbidité coronaire de 27%
- Baisse de la morbidité vasc. cérébrale de 22%
- Tous résultats très significatifs

« Our previous conclusion urging caution in the use of statins in people at low risk of cardiovascular disease is not longer tenable »

Les triglycérides: facteur de risque indépendant pour les maladies CV?

- La question est complexe en raison
 - de la variabilité de la triglycéridémie
 - de l'hétérogénéité des phénotypes
 - de l'association forte au HDL-c
 - des autres associations avec des comorbidités (diabète+)
 - du rôle des facteurs de l'environnement qui agissent sur les Tg et le risque (activité physique, obésité, alcool etc..)

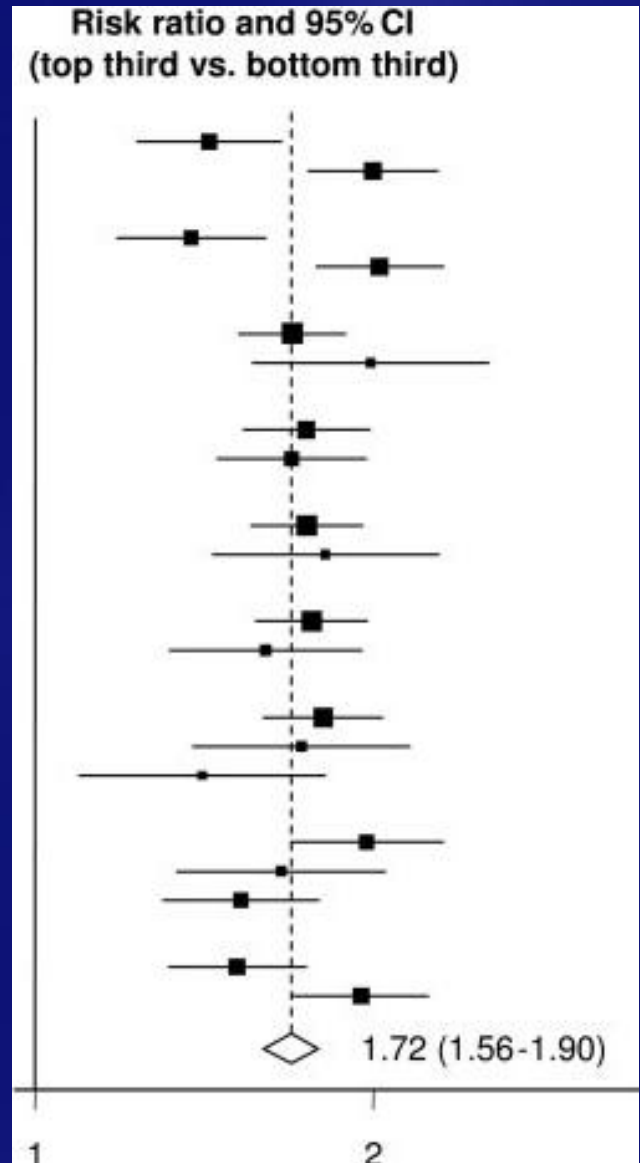
Triglycéride et maladie cardiovasculaire

10 158
incident cases

262 525
Participants

29
prospective
Studies

| Groups | No. of cases |
|---------------------------------------|--------------|
| Study size | |
| ≥500 patients | 5483 |
| <500 patients | 4675 |
| Location | |
| North America | 3388 |
| Europe | 6770 |
| Population source* | |
| Population registers | 8198 |
| Occupational registers | 1892 |
| Duration of follow-up | |
| ≥10 years | 5902 |
| <10 years | 4256 |
| Sex† | |
| Male | 7728 |
| Female | 1994 |
| Fasting status | |
| Fasting | 7484 |
| Non-fasting | 2674 |
| Blood sample state at analysis | |
| Fresh | 7496 |
| Frozen | 1599 |
| Not specified | 1063 |
| Assay method | |
| Enzymatic | 3750 |
| Non-enzymatic | 3411 |
| Not specified | 2997 |
| Adjustment | |
| Adjusted for HDL | 4469 |
| Not adjusted for HDL | 5689 |



| Locus | Chromosome | Effet sur les Tg |
|-----------|------------|------------------|
| ApoA5 | 11 | 16.95 |
| GCKR | 2 | 8.76 |
| LPL | 8 | 13.64 |
| MLXIPL | 7 | 7.91 |
| TRIB1 | 8 | 5.64 |
| ApoB | 2 | 5.99 |
| ANGPTL3 | 1 | 4.94 |
| ApoE | 19 | 5.50 |
| CILP2 | 19 | 7.83 |
| FADS1-2-3 | 11 | 3.82 |
| PLTP | 20 | 3.32 |
| HLA | 6 | 2.99 |
| NAT2 | 8 | 2.97 |
| GALNT2 | 1 | 2.76 |
| LIPC | 15 | 2.99 |
| CETP | 16 | 2.88 |
| JMJD1C | 10 | 2.38 |
| TIMD4 | 5 | 2.63 |
| KLHL8 | 4 | 2.25 |

Loci associés au taux de Tg

| Locus | Chromosome | Effet sur les Tg |
|---------|------------|------------------|
| FRMD5 | 15 | 5.13 |
| MAP3K1 | 5 | 2.57 |
| COBLL1 | 2 | 2.01 |
| LRP1 | 12 | 2.70 |
| TYW1B | 7 | 7.91 |
| PINX1 | 8 | 2.01 |
| ZNF664 | 12 | 2.42 |
| CAPN3 | 15 | 7.00 |
| CYP26A1 | 10 | 2.28 |
| IRS1 | 2 | 1.89 |
| CTF1 | 16 | 2.13 |
| MSL2L1 | 3 | 2.22 |
| PLA2G6 | 22 | 1.54 |

Adapted From Johansen CT et al. ATVB 2011

Polymorphisme de l'apoA5: relation avec les Tg et le risque CV

For every C allele inherited, mean triglyceride concentration was 16.0% (95% CI 12.9–18.7), or 0.25 mmol/L (0.20–0.29), higher ($p=4.4 \times 10^{-24}$)

The odds ratio for coronary heart disease was 1.18 (95% CI 1.11–1.26; $p=2.6 \times 10^{-7}$) per C allele, which was concordant with the hazard ratio of 1.10 (95% CI 1.08–1.12) per 16% higher triglyceride concentration recorded in prospective studies

–1131T>C was significantly associated with higher VLDL particle concentration (mean difference per C allele 12.2 nmol/L [95% CI 7.7–16.7]; $p=9.3 \times 10^{-8}$) and smaller HDL particle size (0.14 nm [0.08–0.20]; $p=7.0 \times 10^{-5}$), factors that could mediate the effects of triglyceride.

Loci associés au risque CV (GWAS)

25,000 cases, 66,000 controls

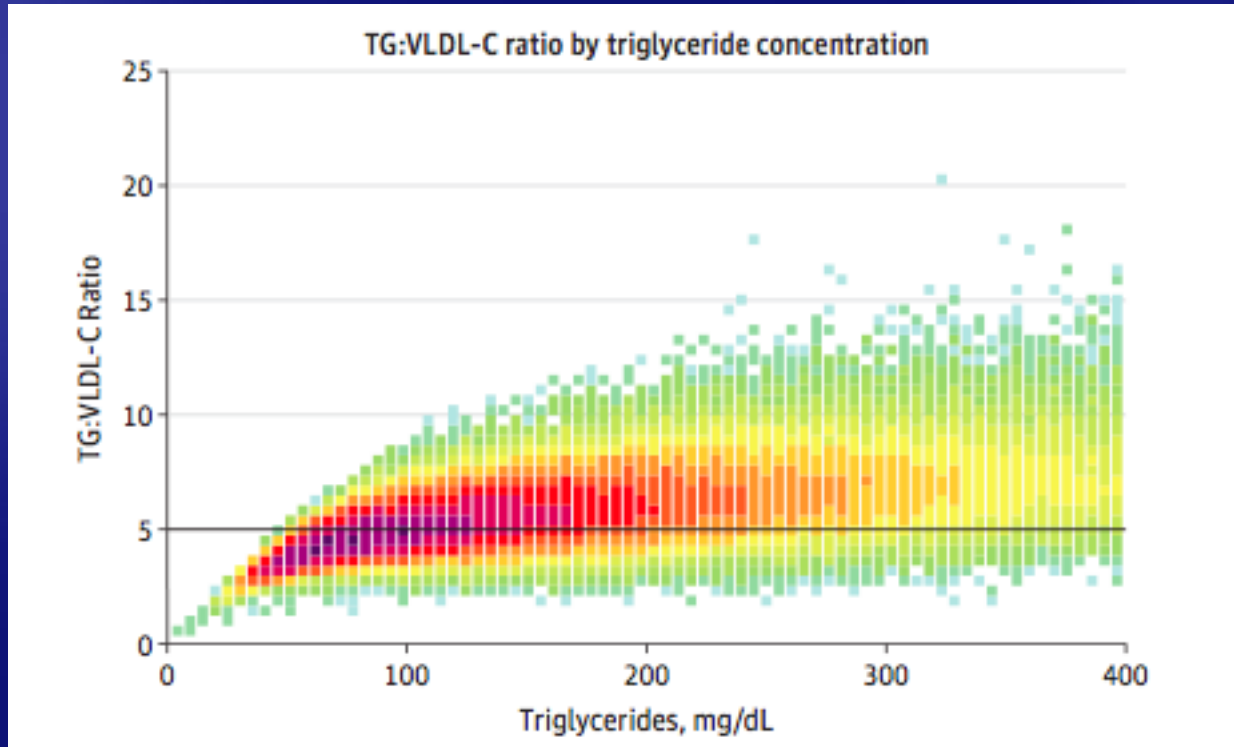
| Locus | Chromosome | Effet sur les Tg |
|-----------|------------|------------------|
| ApoA5 | 11 | 16.95 |
| GCKR | 2 | 8.76 |
| LPL | 8 | 13.64 |
| MLXIPL | 7 | 7.91 |
| TRIB1 | 8 | 5.64 |
| ApoB | 2 | 5.99 |
| ANGPTL3 | 1 | 4.94 |
| ApoE | 19 | 5.50 |
| CILP2 | 19 | 7.83 |
| FADS1-2-3 | 11 | 3.82 |
| PLTP | 20 | 3.32 |
| HLA | 6 | 2.99 |
| NAT2 | 8 | 2.97 |
| GALNT2 | 1 | 2.76 |
| LIPC | 15 | 2.99 |
| CETP | 16 | 2.88 |
| JMJD1C | 10 | 2.38 |
| TIMD4 | 5 | 2.63 |
| KLHL8 | 4 | 2.25 |

| Locus | Chromosome | Effet sur les Tg |
|---------|------------|------------------|
| FRMD5 | 15 | 5.13 |
| MAP3K1 | 5 | 2.57 |
| COBLL1 | 2 | 2.01 |
| LRP1 | 12 | 2.70 |
| TYW1B | 7 | 7.91 |
| PINX1 | 8 | 2.01 |
| ZNF664 | 12 | 2.42 |
| CAPN3 | 15 | 7.00 |
| CYP26A1 | 10 | 2.28 |
| IRS1 | 2 | 1.89 |
| CTF1 | 16 | 2.13 |
| MSL2L1 | 3 | 2.22 |
| PLA2G6 | 22 | 1.54 |

Teslovich TM et al. Nature 2010

Une nouvelle équation de Friedewald?

Etude sur une cohorte de 900 000 patients avec validation dans une autre cohorte de 400 000 personnes



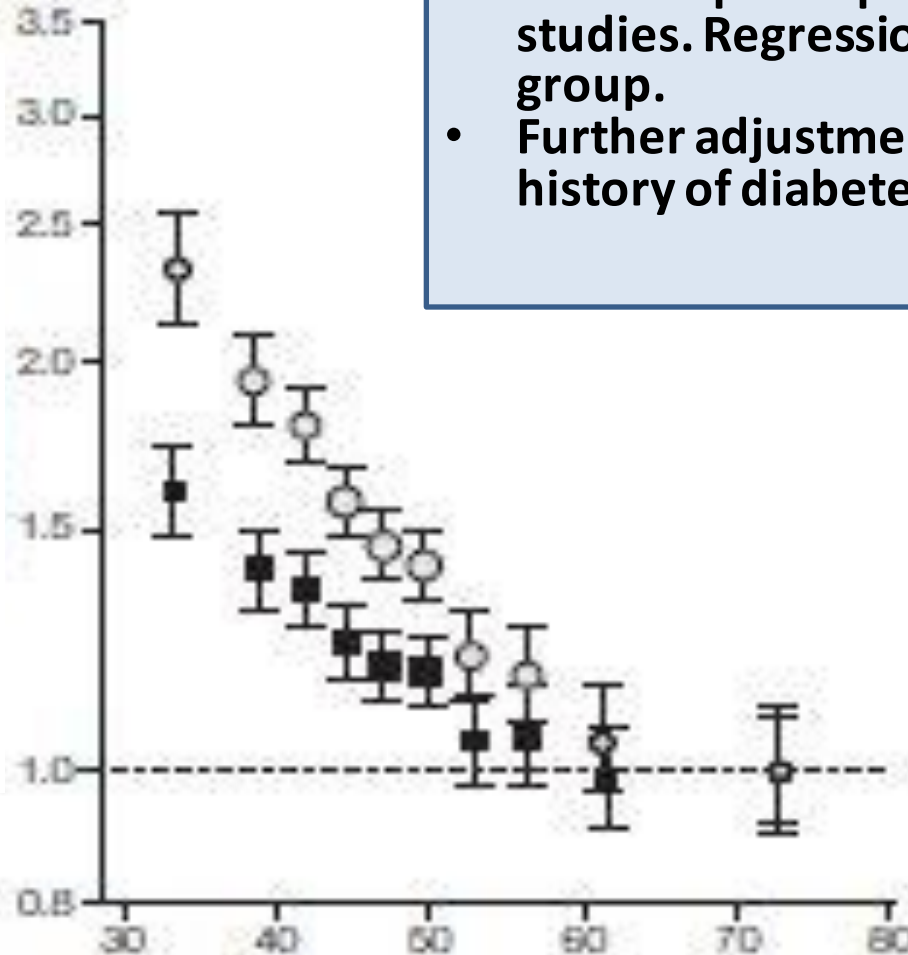
| Triglyceride Levels, mg/dL ^a | Non-HDL-C, mg/dL | | | | | |
|---|------------------|---------|---------|---------|---------|------|
| | <100 | 100-129 | 130-159 | 160-189 | 190-219 | ≥220 |
| 7-49 | 3.5 | 3.4 | 3.3 | 3.3 | 3.2 | 3.1 |
| 50-56 | 4.0 | 3.9 | 3.7 | 3.6 | 3.6 | 3.4 |
| 57-61 | 4.3 | 4.1 | 4.0 | 3.9 | 3.8 | 3.6 |
| 62-66 | 4.5 | 4.3 | 4.1 | 4.0 | 3.9 | 3.9 |
| 67-71 | 4.7 | 4.4 | 4.3 | 4.2 | 4.1 | 3.9 |
| 72-75 | 4.8 | 4.6 | 4.4 | 4.2 | 4.2 | 4.1 |
| 76-79 | 4.9 | 4.6 | 4.5 | 4.3 | 4.3 | 4.2 |
| 80-83 | 5.0 | 4.8 | 4.6 | 4.4 | 4.3 | 4.2 |
| 84-87 | 5.1 | 4.8 | 4.6 | 4.5 | 4.4 | 4.3 |
| 88-92 | 5.2 | 4.9 | 4.7 | 4.6 | 4.4 | 4.3 |
| 93-96 | 5.3 | 5.0 | 4.8 | 4.7 | 4.5 | 4.4 |
| 97-100 | 5.4 | 5.1 | 4.8 | 4.7 | 4.5 | 4.3 |
| 101-105 | 5.5 | 5.2 | 5.0 | 4.7 | 4.6 | 4.5 |
| 106-110 | 5.6 | 5.3 | 5.0 | 4.8 | 4.6 | 4.5 |
| 111-115 | 5.7 | 5.4 | 5.1 | 4.9 | 4.7 | 4.5 |
| 116-120 | 5.8 | 5.5 | 5.2 | 5.0 | 4.8 | 4.6 |
| 121-126 | 6.0 | 5.5 | 5.3 | 5.0 | 4.8 | 4.6 |
| 127-132 | 6.1 | 5.7 | 5.3 | 5.1 | 4.9 | 4.7 |
| 133-138 | 6.2 | 5.8 | 5.4 | 5.2 | 5.0 | 4.7 |
| 139-146 | 6.3 | 5.9 | 5.6 | 5.3 | 5.0 | 4.8 |
| 147-154 | 6.5 | 6.0 | 5.7 | 5.4 | 5.1 | 4.8 |
| 155-163 | 6.7 | 6.2 | 5.8 | 5.4 | 5.2 | 4.9 |
| 164-173 | 6.8 | 6.3 | 5.9 | 5.5 | 5.3 | 5.0 |
| 174-185 | 7.0 | 6.5 | 6.0 | 5.7 | 5.4 | 5.1 |
| 186-201 | 7.3 | 6.7 | 6.2 | 5.8 | 5.5 | 5.2 |
| 202-220 | 7.6 | 6.9 | 6.4 | 6.0 | 5.6 | 5.3 |
| 221-247 | 8.0 | 7.2 | 6.6 | 6.2 | 5.9 | 5.4 |
| 248-292 | 8.5 | 7.6 | 7.0 | 6.5 | 6.1 | 5.6 |
| 293-399 | 9.5 | 8.3 | 7.5 | 7.0 | 6.5 | 5.9 |
| 400-13975 | 11.9 | 10.0 | 8.8 | 8.1 | 7.5 | 6.7 |

Une nouvelle équation de Friedewald?

L'amélioration du calcul (versus mesure du LDL-c par ultracentrifugation) surtout marquée pour les valeurs basses de LDL-c et haute de triglycérides

Relation entre HDL-c et risque CV

- 302 430 participants (12 785 cases of CHD) from 68 studies. Regression analyses stratified by sex and trial group.
- Further adjustments for age, SBP, smoking status, history of diabetes, BMI, non-HDL-C and logTg



Usual Mean levels mg/dl

HDL-c et risque d'infarctus du myocarde

- **Mendelian randomisation analyses:**
 - **SNP in the endothelial lipase gene (LIPG Asn396Ser) tested in 20 studies (20 913 MI cases, 95 407 controls)**
 - **Genetic score of 14 common SNPs that exclusively associate with HDL-c tested in 12 482 cases of MI and 41 331 controls.**
 - **Control with a genetic score of 13 common SNPs exclusively associated with LDL-c**
- **No relationship between genetic factor and risk of MI**
- **Carriers of the LIPG 396Ser allele (2.6% frequency): higher HDL-c (0.14 mmol/L, $p < 0.0001$) but similar levels of other RFs.**
 - **Expected decrease risk of MI: 13%**
 - **Observed risk of MI: OR 0.99, 95% CI 0.88-1.11, $p = 0.85$**

L'EAL+

Lp(a), apo B, non-HDL-c IDL, fonctionnalité HDL

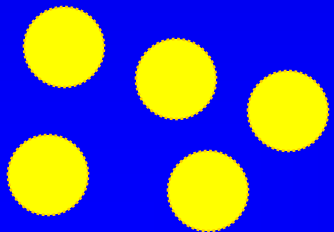
Circonstances où le risque est sous estimé

- Sujet sédentaire ou avec obésité abdominale
- Niveau socio-culturel défavorisé
- Combinaison de facteur de risque: **HDL-c, triglycérides, fibrinogène, apoB, Lp(a) (FH++)** et peut être CRPus
- Athérome infraclinique (plaque carotide)
- Insuffisance rénale

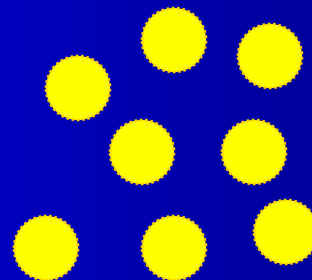
- ATCD précoce de MCV (le risque est à multiplier par 1.7)

Apo B and non HDL-c

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



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



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

Women's Health study

Corrélation entre les lipides/apolipoprotéines

- 28 345 women, 15632 initially healthy, Mean age 54.4 years
- 464 cardiovascular events (first event)
- Direct measure of LDL and HDL
- Apo B: immunoturbidometric technique

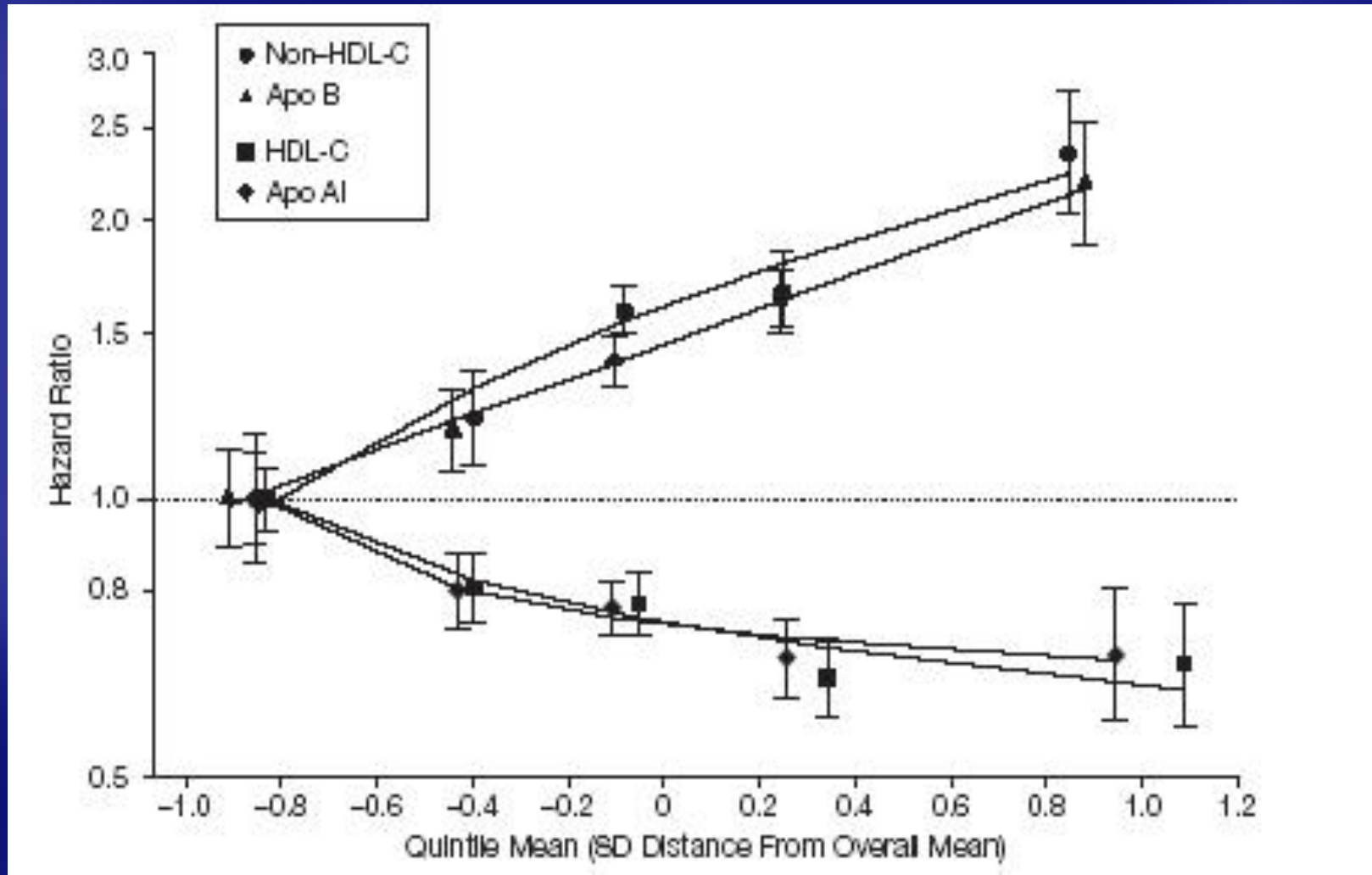
| | TC | LDL | HDL-c | Non HDLC | Apo B | Apo A1 |
|-----------|----|------|-------|----------|-------|--------|
| TC | 1 | 0.91 | 0.12 | 0.94 | 0.76 | 0.18 |
| LDL-c | | 1 | 0.0 | 0.92 | 0.81 | 0.0 |
| HDL-c | | | 1 | -0.20 | -0.34 | 0.80 |
| Non HDL-c | | | | 1 | 0.87 | -0.09 |
| ApoB | | | | | 1 | -0.12 |

Women's Health Study

Risque CV selon le taux de base des lipides

| Quintile | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------|------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| LDL | 1.00 | 1.06 (0.73-1.54) | 1.03 (0.71-1.49) | 1.32 (0.94-1.85) | 1.62 (1.17-2.25) |
| Non HDL | 1.00 | 1.15 (0.73-1.82) | 1.62 (1.06-2.48) | 1.88 (1.25-2.83) | 2.51 (1.69-3.72) |
| ApoB | 1.00 | 1.22 (0.77-1.92) | 1.51 (0.98-2.31) | 1.53 (1.00-2.32) | 2.50 (1.68-3.725) |

Apo B et non-HDL dans 68 études prospectives



Lipid target in the EAS-ESC recommendations

| Recommendations | Class ^a | Level ^b | Ref ^c |
|---|--------------------|--------------------|------------------|
| LDL-C is recommended as target for treatment. | I | A | 15, 16, 17 |
| TC should be considered as treatment target if other analyses are not available. | IIa | A | 5, 15 |
| TG should be analysed during the treatment of dyslipidaemias with high TG levels. | IIa | B | 52 |
| Non-HDL-C should be considered as a secondary target in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD. | IIa | B | 48 |
| Apo B should be considered as a secondary treatment target. | IIa | B | 48, 53 |
| HDL-C is not recommended as a target for treatment. | III | C | - |
| The ratios apo B/apo AI and non-HDL-C/HDL-C are not recommended as targets for treatment. | III | C | - |

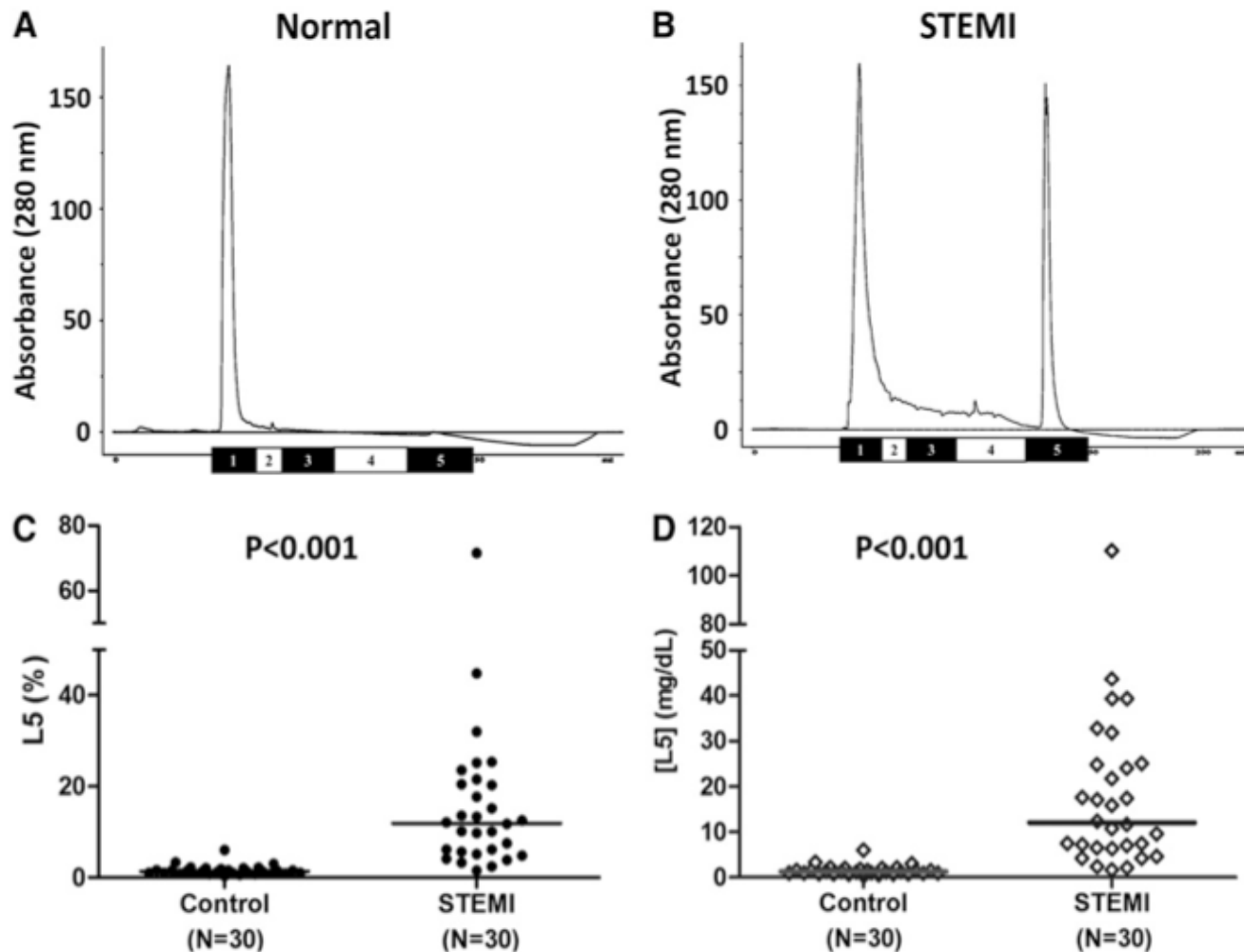
Mécanisme du rôle athérogène des Tg

- VLDL particles (small size?)
- Low HDL-cholesterol levels
- Dysfunctional HDL particles
- Remnant particles
- Dense LDL particles
- Thrombosis
- Cytotoxicity (endothelial cells)

- Other mechanisms?

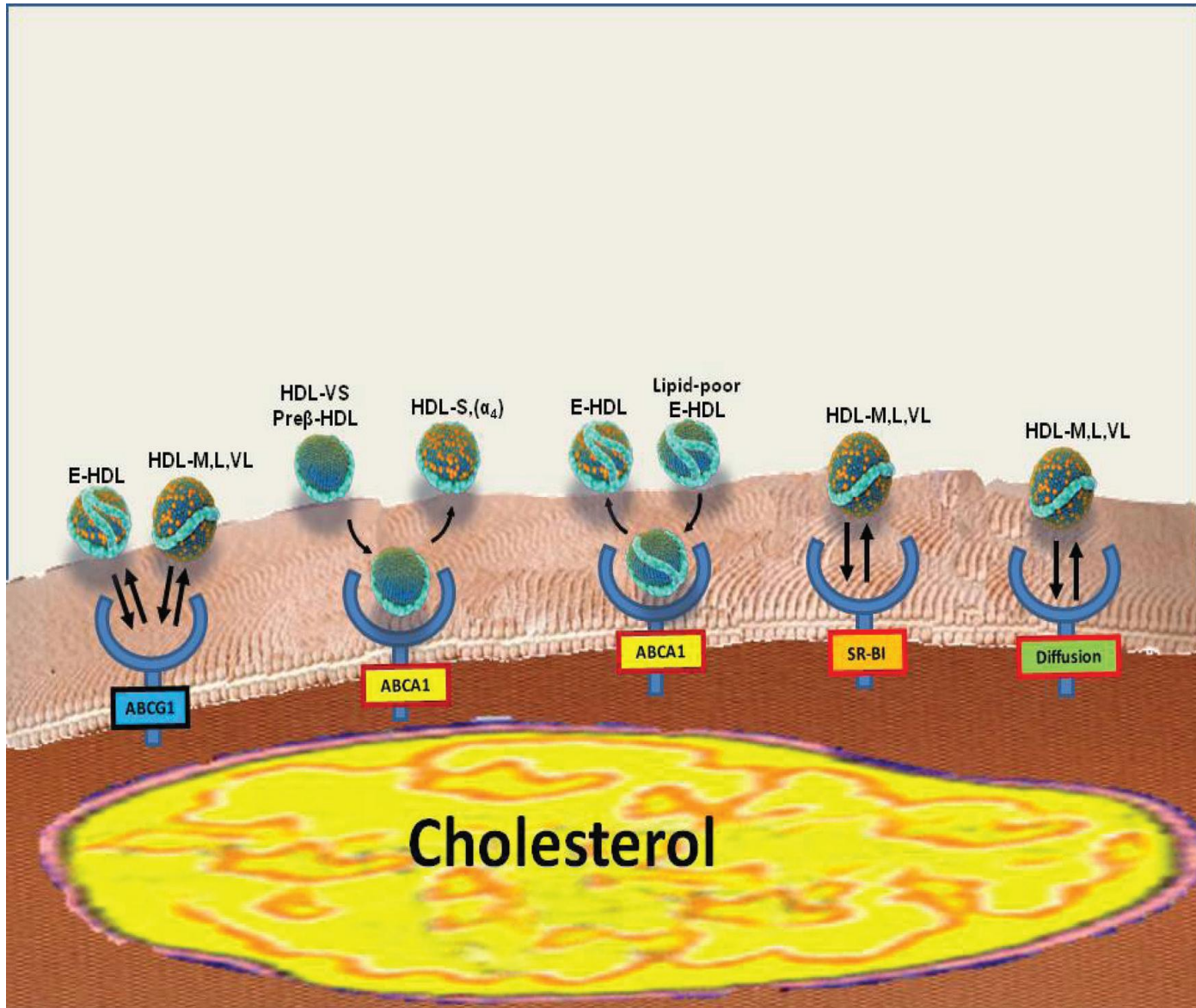
LDL électronégatives

Élévation dans STEMI et activation plaquettaire

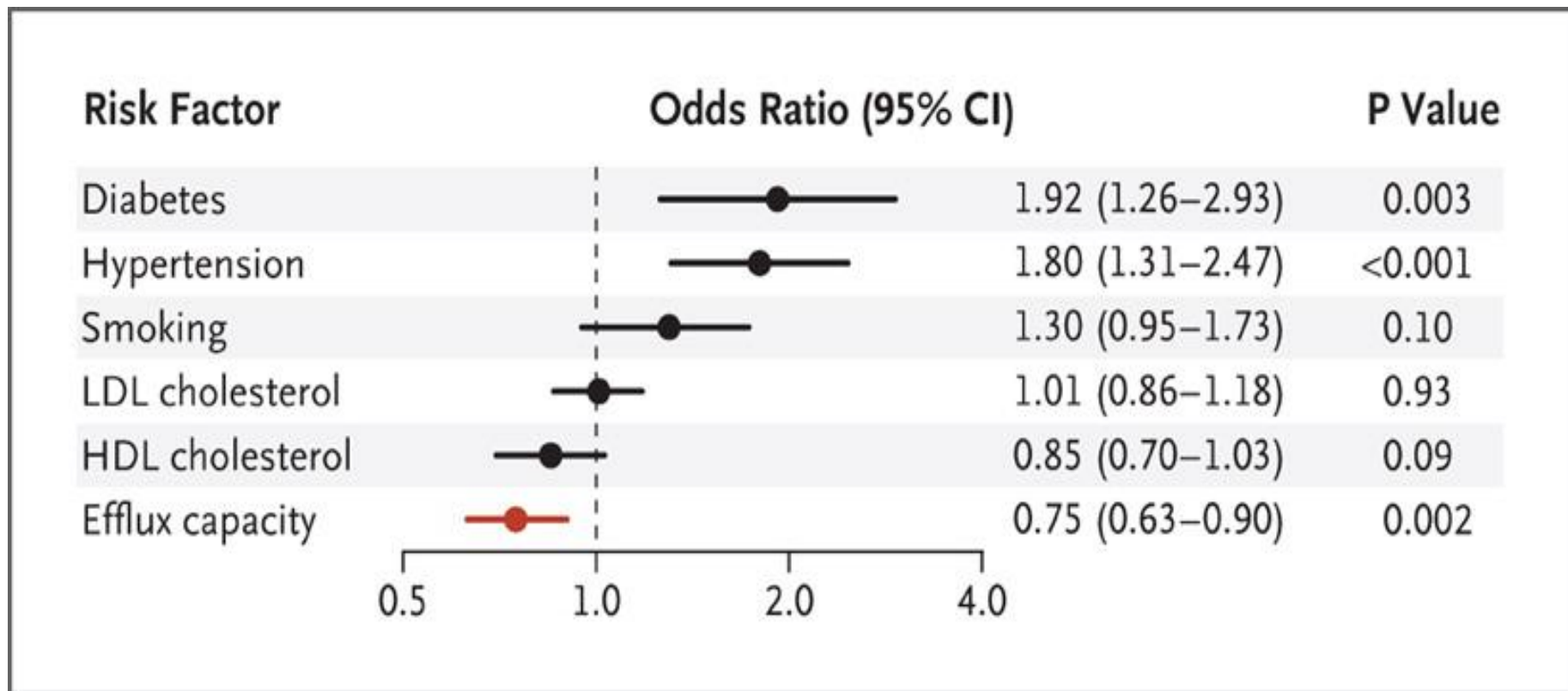


(A) normal control subjects with no CV risk factors and (B) patients with STEMI. The (C) L5% and (D) L5 plasma concentration

Cholesterol efflux

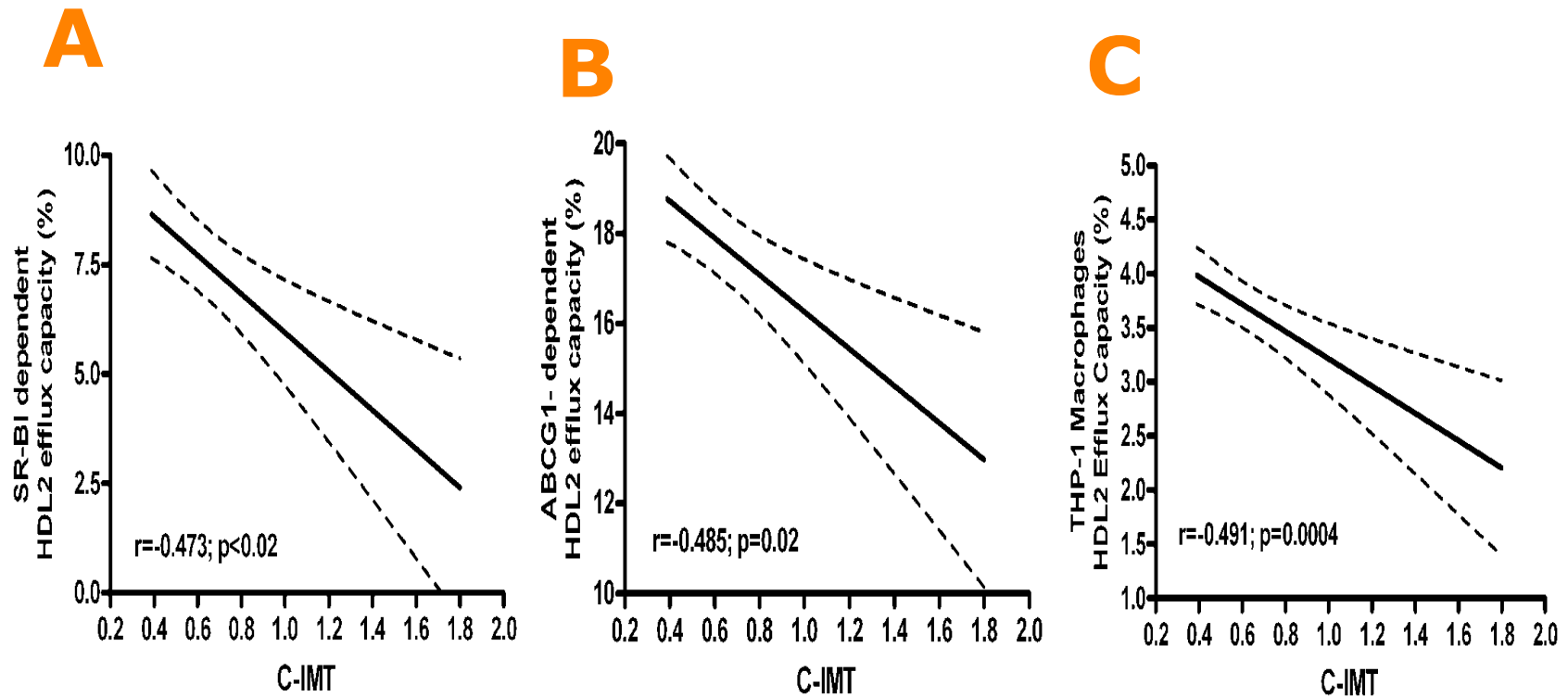


Capacité d'efflux par les HDL: odds Ratio pour la présence de coronaropathie



Ajustement sur sexe et age

Capacité d'efflux des HDL et athérosclérose dans la HF



Les recommandations américaines

Pas d'objectif thérapeutique pour le LDL-c

Disparition du bilan lipidique dans le suivi?

-Ces recommandations sont très critiquées et très critiquables

-Même si elles étaient suivies, le bilan reste un marqueur clé de l'observance

-La fréquence du suivi relève d'une médecine personnalisée avec une décision au cas par cas

Conclusion

Le bilan lipidique reste clé dans toute la stratégie de la prévention CV y compris le suivi

Si l'EAL permet la prise en charge de la majorité des patients, d'autres marqueurs sont en train d'émerger comme le non HDL-c, l'apoB et la Lp(a)

La recherche doit continuer pour affiner l'évaluation du risque associé aux Tg (dosage des IDL) et au HDL (fonctionnalité?)