

Le dosage des apolipoprotéines est-il avantageux pour l'évaluation du risque cardiovasculaire ?

Référence

Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease. Data from UK Biobank. *Circulation* 2019;140:542-52.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041149

Analyse de

Michel Langlois, gastprofessor Universiteit Gent, faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen; klinisch bioloog AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV, dienst Laboratoriumgeneeskunde

Question clinique

Pour estimer le risque cardiovasculaire d'une personne, est-il utile d'ajouter aux déterminations standard du cholestérol total et du cholestérol HDL les taux d'apolipoprotéines (apo B et apo A1) et celui de cholestérol LDL, mesuré ou calculé ?

Contexte

L'estimation du risque cardiovasculaire repose notamment sur le taux sanguin de cholestérol total et/ou de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) (1). Comme le cholestérol total se trouve pour sa plus grande part dans le cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL), le cholestérol non HDL peut être considéré comme une bonne alternative à la mesure directe du cholestérol LDL. Les apolipoprotéines A1 et B (apo A1 et apo B) sont les principaux composants protéiques respectivement du cholestérol HDL et du cholestérol non HDL. Une méta-analyse d'études prospectives réalisée précédemment a montré que la détermination du taux d'apo A1 et d'apo B ne contribuait que faiblement à la prédiction des maladies cardiovasculaires (2).

Résumé

Méthodologie

Population étudiée

- entre 2007 et 2010, l'étude UK Biobank a recruté 502639 personnes âgées de 37 à 73 ans dans 22 centres au Royaume-Uni pour détermination de la pression artérielle systolique et diastolique ; analyses biologiques du cholestérol total, du cholestérol HDL, des triglycérides, du cholestérol LDL, de l'apo A1, de l'apo B avec calcul du cholestérol non HDL et du cholestérol LDL ; statut tabagique (actif, arrêté, jamais fumé), origine ethnique, diabète de type 1 ou de type 2 autodéclaré, utilisation autodéclarée d'insuline, de statines, d'antihypertenseurs ; antécédents autodéclarés d'angor, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire (AIT).

Protocole de l'étude

Étude observationnelle prospective

- après l'inclusion, les sujets ont été suivis jusqu'au décès, jusqu'à la première hospitalisation pour événement cardiovasculaire, jusqu'à la fin du suivi (jusqu'au 31 janvier 2018 pour les centres en Angleterre et au Pays de Galles ; jusqu'au 30 novembre 2016 pour les centres en Écosse) ou jusqu'à la perte de vue pour le suivi
- différentes bases de données ont été utilisées pour les décès et les hospitalisations.

Mesure des résultats

- principal critère de jugement : relation entre le rapport lipides/protéines et l'incidence de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires (critère de jugement composite) ; calcul à l'aide du **modèle de hasards proportionnels de Cox** avec correction pour tenir compte de

l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la pression artérielle systolique et diastolique, de la prise d'antihypertenseurs, du diabète et du tabagisme (conformément aux guidelines de l'American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA))

- critère de jugement secondaire : relation entre le rapport lipides/protéines et l'incidence de la mortalité cardiovasculaire ; calcul à l'aide du modèle de hasards proportionnels de Cox avec correction pour tenir compte de l'âge, du sexe, de la pression artérielle systolique, de la prise d'antihypertenseurs et du tabagisme (conformément au tableau SCORE)
- analyse de sensibilité dans laquelle l'utilité du cholestérol LDL et de l'apo B a été déterminée dans un sous-groupe de personnes dont le taux de cholestérol LDL et le taux d'apo B se situaient sur des percentiles discordants, avec un écart > 10 points de pourcentage.

Résultats

- le suivi médian a atteint 8,9 ans (écart interquartile 8,2 à 9,5 ans)
- sur les 346686 sujets sans antécédents cardiovasculaires et ne prenant pas de statine, pour qui des dosages lipidiques étaient disponibles, un événement cardiovasculaire, mortel ou non, est survenu chez 6216 sujets (1,8%), et un événement cardiovasculaire mortel est survenu chez 1656 sujets (0,5%)
 - une augmentation d'un écart-type (ET) du cholestérol LDL (+ 31 mg/dl), du cholestérol non HDL (+ 39,2 mg/dl) et de l'apo B (+ 0,23 g/l) était associée à une augmentation similaire de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires (HR respectivement de 1,20 avec IC à 95% de 1,17 à 1,23 ; de 1,21 avec IC à 95% de 1,18 à 1,24 et de 1,23 avec IC à 95% de 1,20 à 1,26) ; une augmentation d'un ET du cholestérol HDL et de l'apo A1 était associée à une diminution similaire de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires (HR respectivement de 0,81 avec IC à 95% de 0,79 à 0,84 et de 0,81 avec IC à 95% de 0,78 à 0,83)
 - dans le sous-groupe discordance entre le cholestérol LDL et l'apo B (n = 63520), seule l'apo B était associée à un risque cardiovasculaire accru (HR de 1,23 avec IC à 95% de 1,12 à 1,35)
 - l'ajout du cholestérol LDL, mesuré ou calculé, ou du taux d'apolipoprotéines à un score de risque comprenant les facteurs de risque classiques, le cholestérol total et le cholestérol HDL, n'a pas conduit à une meilleure capacité discriminante
 - pour 68649 sujets, avec ou sans antécédents cardiovasculaires, qui étaient sous statines, on a observé :
 - par augmentation d'un ET du cholestérol LDL, du cholestérol non HDL et de l'apo B, une augmentation comparable du risque cardiovasculaire (HR respectivement égal à 1,15 (avec IC à 95% de 1,11 à 1,19) ; à 1,16 (avec IC à 95% de 1,12 à 1,20) et à 1,16 (avec IC à 95% de 1,12 à 1,20)
 - l'ajout du cholestérol LDL, mesuré ou calculé, ou du taux d'apolipoprotéines à un score de risque comprenant les facteurs de risque classiques et le cholestérol non HDL n'a pas conduit à une meilleure capacité discriminante.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'en général il suffit du taux de cholestérol total et de cholestérol HDL non à jeun pour évaluer le risque à partir d'un dosage de lipides. L'ajout du dosage des apolipoprotéines, du cholestérol LDL, mesuré ou calculé, n'améliore pas de manière substantielle la prévision du risque au niveau de la population.

Financement de l'étude

Cette étude a été financée par la Chest, Heart, and Stroke Association Scotland ; et l'un des auteurs a reçu un financement dans le cadre d'un partenariat de formation de doctorat du Medical Research Council.

Conflits d'intérêt des auteurs

L'un des auteurs a indiqué avoir bénéficié d'une subvention de recherche de Roche, d'AstraZeneca et de Boehringer Ingelheim ; un deuxième auteur signale avoir perçu des honoraires de conseil, des honoraires de présentation et des honoraires de Roche, d'AstraZeneca, de Boehringer Ingelheim, de Novo-Nordisk, d'Amgen, de Sanofi/Regeneron et de Janssen.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Il s'agit d'une vaste étude de cohorte avec un grand groupe de personnes entrant en ligne de compte pour un dépistage du risque cardiovasculaire. Le risque cardiovasculaire moyen était relativement faible. Cependant, en raison de la taille de la population étudiée, un nombre significatif d'événements cardiovasculaires sont survenus au cours du suivi d'une durée médiane d'environ 9 ans. Des bases de données fiables ont été utilisées pour détecter la mortalité et la morbidité cardiovasculaires. Les analyses biologiques des différents lipides/protéines ont été effectuées de manière standardisée. Le cholestérol LDL a été mesuré par une méthode directe (sans séparation des fractions de lipoprotéines par ultracentrifugation). Le cholestérol LDL a été calculé avec la formule classique de Friedewald (cholestérol total – cholestérol HDL – triglycérides/5) (exprimé en mg/dl) et avec la formule modifiée de Martin/Hopkins (cholestérol total – cholestérol HDL – triglycérides/dénominateur variable) (dénominateur personnalisé de la fraction en fonction des triglycérides et du cholestérol non HDL du sujet) (3). Le cholestérol non HDL a été calculé en divisant le cholestérol total par le cholestérol HDL. Pour l'apo B, on a mesuré l'apolipoprotéine présente sur les particules LDL. Toutes les analyses biologiques ont été effectuées chez des personnes qui n'étaient pas à jeun, c'est-à-dire sans le jeûne classique de 12 heures avant la prise de sang. La relation entre le rapport lipides/protéines et la mortalité et la morbidité cardiovasculaires a été calculée en utilisant un modèle de hasards proportionnel de Cox qui corrigeait pour tenir compte d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. Les personnes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire et les personnes déjà sous statines ont été analysées séparément.

Interprétation des résultats

L'étude UK Biobank apporte un certain nombre de pistes importantes. D'un point de vue clinique, lorsque le médecin voit un patient, il cherche la réponse à la question suivante : « Quelle est la probabilité que mon patient développe une maladie cardiovasculaire dans le futur ? » Les biomarqueurs cliniquement utiles donnent une évaluation précise du risque et influencent la stratégie de prévention pour le patient. Les résultats de l'étude UK Biobank montrent que le cholestérol total et le cholestérol HDL sont des paramètres adéquats pour estimer le risque cardiovasculaire chez la plupart des personnes sans antécédents cardiovasculaires. La valeur prédictive supplémentaire des apolipoprotéines s'est avérée négligeable au niveau de la population lorsque celles-ci remplacent ou complètent le cholestérol total et le cholestérol HDL. Ainsi, chez une majorité de patients, la mesure du cholestérol total et du cholestérol HDL devrait suffire. Cependant, dans le cadre de la « médecine personnalisée », il faut également tenir compte des résultats de tests discordants. L'apo B et le cholestérol LDL (ou le cholestérol non HDL) seront fortement corrélés chez la plupart des individus. Mais, chez un certain pourcentage de patients, ces tests ne sont pas concordants. En examinant les deux paramètres dans un groupe de sujets ayant des résultats de test discordants, nous pouvons évaluer leur degré de similitude sur le plan clinique (4). Dans la sous-population de l'étude UK Biobank qui présentait des résultats de test discordants (différence > 10 points de pourcentage entre le percentile du cholestérol LDL et celui du taux d'apo B), seul le taux d'apo B s'est avéré être associé à un risque cardiovasculaire accru, et on n'a pas observé d'augmentation du risque avec le cholestérol LDL, calculé ou mesuré directement, ni avec le cholestérol non HDL. Cette sous-population discordante de participants représentait environ 15% de la population de l'étude UK Biobank et était relativement en meilleure santé que la population générale du Royaume-Uni. Dans d'autres populations étudiées, la proportion de sujets présentant des résultats discordants des tests de cholestérol apo B et LDL était d'au moins un quart de la population générale, et une plus grande prévalence de facteurs de risque cardiometabolique, tels que l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète sucré, a été observée dans ce groupe (4). Étant donné que chaque particule LDL transporte une protéine apo B, le taux d'apo B fournit une quantification précise et sans

ambiguïté du nombre de particules LDL dans le sang, tandis que la teneur en cholestérol des particules (mesurée ou calculée comme cholestérol LDL) peut varier considérablement et entraîner une sous-estimation du risque chez les individus avec des particules LDL trop petites et à faible teneur en cholestérol, comme les diabétiques (4). Le premier message de l'étude UK Biobank est donc que, chez la plupart des personnes en bonne santé, le profil lipidique classique suffit pour évaluer le risque cardiovasculaire athérosclérotique, mais qu'il existe un sous-groupe d'individus (15 à 25%) qui ont un taux de cholestérol LDL bas ou normal et chez qui le taux d'apo B permet d'affiner davantage l'évaluation du risque. Les conséquences cliniques n'en sont toutefois pas encore claires et doivent être étudiées plus avant.

Une autre découverte importante de l'étude UK Biobank est celle de l'utilité des dosages lipidiques non à jeun dans l'évaluation du risque cardiovasculaire. Les estimations du risque de maladie cardiovasculaire à partir d'échantillons de sang non à jeun de l'étude UK Biobank étaient similaires à celles d'autres études se basant sur le taux de lipides à partir d'un prélèvement à jeun ou non. Par exemple, une analyse récente de l'étude ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) a révélé des associations similaires entre le risque cardiovasculaire et les taux de lipides et d'apolipoprotéines non à jeun et à jeun (5). L'omission du jeûne classique pour le prélèvement de sang permet une simplification logistique de l'organisation des consultations des patients en pratique clinique et n'a donc aucun impact sur l'interprétation des dosages lipidiques, à l'exception d'une augmentation minimale des triglycérides qui n'est pas cliniquement importante (6). En conséquence, la valeur seuil diagnostique de l'hypertriglycémie est ajustée pour les triglycérides non à jeun (> 175 mg/dl) et à jeun (> 150 mg/dl) (6). Le deuxième message de l'étude UK Biobank est donc qu'une évaluation correcte du profil lipidique ne doit pas nécessairement être effectuée sur un échantillon de sang prélevé à jeun.

Enfin, nous pouvons nous demander quelle est la valeur des déterminations directes du cholestérol LDL par rapport au cholestérol LDL calculé. La plupart des grandes études épidémiologiques sur lesquelles repose le modèle de prédiction du risque cardiovasculaire utilisaient la formule de Friedewald pour calculer le cholestérol LDL (4). L'étude actuelle UK Biobank compare le cholestérol LDL directement mesuré, le cholestérol LDL calculé avec 2 formules et le cholestérol non HDL calculé. L'ajout du cholestérol LDL direct, du cholestérol LDL calculé avec la formule de Friedewald ou selon la méthode de Martin-Hopkins à un modèle de prédiction avec le cholestérol total et le cholestérol HDL n'a pas donné une meilleure prédiction de la mortalité ou de la morbidité cardiovasculaire. D'où le troisième message de l'étude UK Biobank : la mesure directe du cholestérol LDL ne fournit pas d'informations supplémentaires sur le risque par rapport au cholestérol LDL calculé ou au cholestérol non HDL calculé. Contrairement à une mesure directe, ces calculs peuvent se faire sans frais à partir du profil lipidique standard. La formule modifiée de Martin-Hopkins est plus précise que la formule de Friedewald en cas de très faible concentration de cholestérol LDL < 70 mg/dl et lorsque le prélèvement n'a pas été fait à jeun (3). Lorsque le cholestérol LDL ne peut pas être calculé (avec des triglycérides élevés > 400 mg/dl), le cholestérol non HDL peut être utilisé comme alternative pour estimer le risque, et une mesure LDL directe supplémentaire n'est pas nécessaire (4).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le tableau de risque SCORE utilise le cholestérol total et le cholestérol HDL pour estimer le risque cardiovasculaire (1). Les lignes directrices 2018 de l'American Heart Association et de l'American College of Cardiology (AHA/ACC) identifient le taux élevé d'apo B comme un « facteur d'augmentation du risque » de maladie cardiovasculaire dans le cadre de la prévention primaire (7). La présence d'au moins un facteur d'augmentation du risque (dont l'apo B) peut faire pencher la balance vers l'instauration plus rapide d'un traitement par statine chez les patients présentant un risque cardiovasculaire modéré (7). Des directives consensuelles récentes de la Société européenne de cardiologie (European Society of Cardiology, ESC), de la Société européenne de l'athérosclérose (European Atherosclerosis Society, EAS) et de la Fédération européenne de chimie clinique et de médecine de laboratoire (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EFLM) recommandent également l'utilisation de l'apo B (si disponible) ou du cholestérol non HDL pour l'estimation du risque chez les patients ayant un taux de triglycérides > 175 mg/dl, une obésité, un syndrome métabolique ou un diabète sucré (8,9). Enfin, il n'est plus nécessaire d'être à jeun pour le

prélèvement de sang dans le cadre d'un dosage des lipides, comme les lignes directrices AHA/ACC 2018 et les lignes directrices européennes de l'ESC/EAS le mentionnent également (7,8).

Conclusion de Minerva

Cette étude de cohorte à grande échelle, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, montre qu'une détermination des lipides non à jeun du cholestérol total et du cholestérol HDL (avec un calcul sans frais du cholestérol non HDL) chez des sujets à faible profil de risque, dont l'absence d'antécédents de maladie cardiovasculaire, est suffisamment précise pour évaluer le risque d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels. L'ajout du taux d'apolipoprotéines et du taux de cholestérol LDL, mesuré ou calculé, ne présente aucune plus-value chez la majorité des personnes. Il peut y avoir un sous-groupe de patients présentant plusieurs facteurs de risque cardiometabolique tels que l'obésité et le diabète, où les lipoprotéines apo B peuvent être utiles pour identifier plus précisément le risque cardiovasculaire athéroscléreux mais cela nécessite des recherches supplémentaires.

Références

1. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Ebpractisenet. Domus Medica 1/09/2007. (Ce guide de pratique clinique belge est uniquement disponible en néerlandais)
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499-506. DOI: 10.1001/jama.2012.6571
3. Brownstein AJ, Martin SS. More accurate LDL-C calculation: externally validated, guideline endorsed. *Clin Chim Acta* 2020;506:149-53. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.030
4. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL Cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018;64:1006-33. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287037
5. Mora S, Chang CL, Moorthy MV, Sever PS. Association of nonfasting vs fasting lipid levels with risk of major coronary events in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm. *JAMA Intern Med* 2019;179:898-905. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0392
6. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points - a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944-58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw152
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-e350. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
9. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:496-517. DOI: 10.1515/cclm-2019-1253