



Le Lipoprint , un nouvel outil pour mieux traiter les dyslipidémies ?

C. Le Goff

Department of Clinical Chemistry
University Hospital of Liège
Liège. Belgium

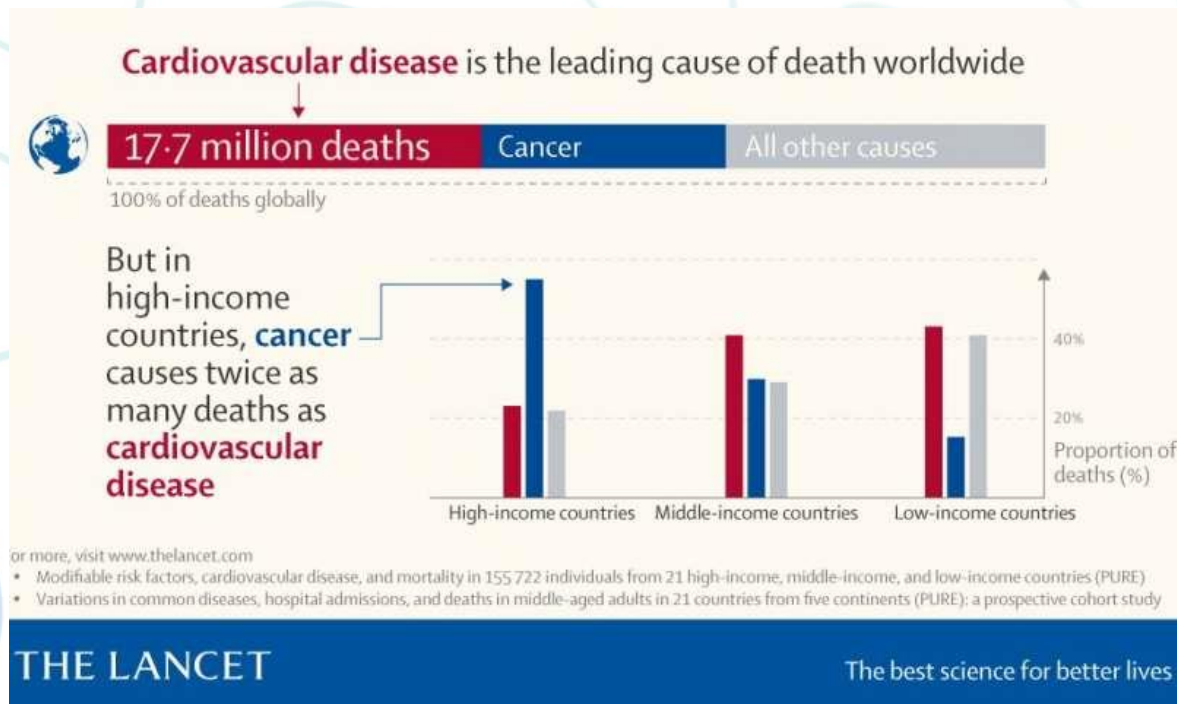


Email: c.legoff@chuliege.be



Introduction

- Incidence des maladies cardiovasculaires
- Une des causes les plus importantes de décès dans le monde



Introduction

Que sont les maladies cardiovasculaires?

- Les maladies cardiovasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, qui comprend:
 - les cardiopathies coronariennes
 - les maladies cérébro-vasculaires
 - les artériopathies périphériques
 - les cardiopathies rhumatismales
 - les malformations cardiaques congénitales
 - les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires
 - les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux

Introduction

Quels sont les facteurs de risque?

- Les principaux facteurs de risques des cardiopathies et des AVC, sont:



Sédentarité



Tabac



Alcool



Génétique



Stress



Infections



Maladie du muscle cardiaque



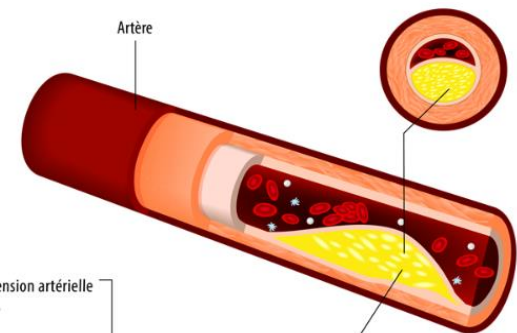
Obésité



Diabète



Hypertension artérielle

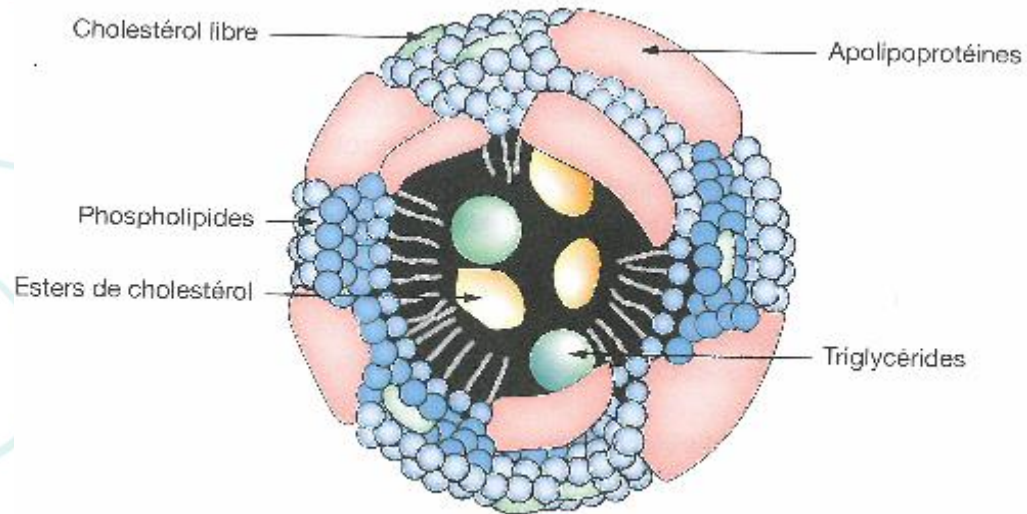


- Hypertension artérielle
- Diabète
- Tabac
- Dyslipidémie
- Âge
- Sexe masculin
- Surpoids, obésité
- Sédentarité
- Génétique

Formation de la plaque d'athérome

Introduction

- Les lipoprotéines



Classifications et caractéristiques des lipoprotéines



VARIABLE	CHYLOMICRON	VLDL	IDL	LDL	HDL	LP(a)
Density (g/mL)	<0.95	095 - 1.006	1.006 - 1.019	1.019 - 1.063	1.063 - 1.210	1.040 - 1130
Diameter (nm)	>70	25 - 70	22 - 24	19 - 23	4 - 10	25 - 30
Lipid: protein	99:1	90:10	85:15	80:20	50:50	75:25
Major lipids	trigs	trigs	trigs, chol. Esters	chol. Esters	phospholipids	chol. Esters, phospholipids
Major Proteins	A-I B-48 C-I, II, III	B-100 C-I, II, III E	B-100 E	B-100	A-I, II C-I, II, III E	(a) B-100

Source: Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry (5th ed.); eds. C.A. Burtis, E.R. Ashwood; W.B. Saunders 2001

Introduction Dyslipidémies



L'exploration des dyslipoprotéinémies est nécessaire :

- afin de mettre en place **le traitement le mieux adapté** (intervention diététique ou thérapeutique)
- d'assurer la meilleure **prévention de leur transmission** (hyperlipoprotéinémies familiales).

Introduction Dyslipidémies

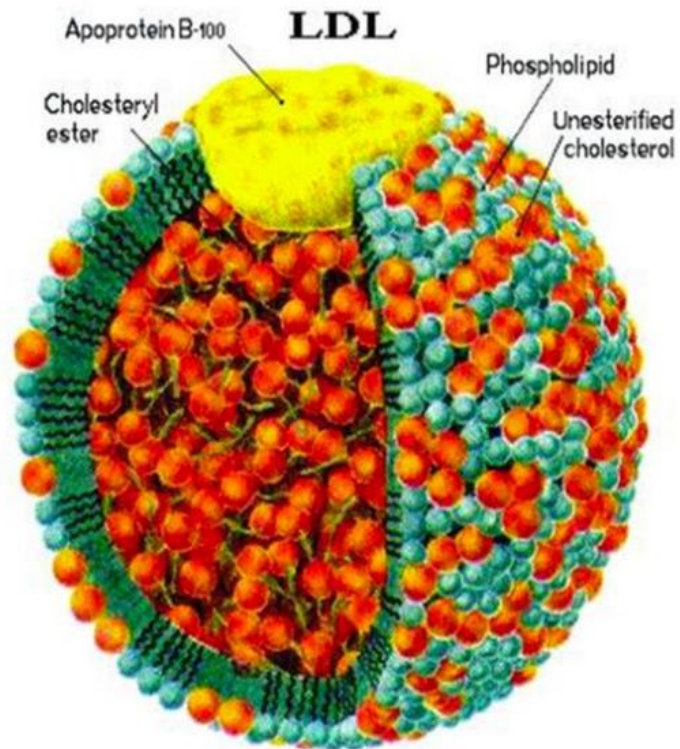
- Les différents types de dyslipidémie

Classification de Frederickson

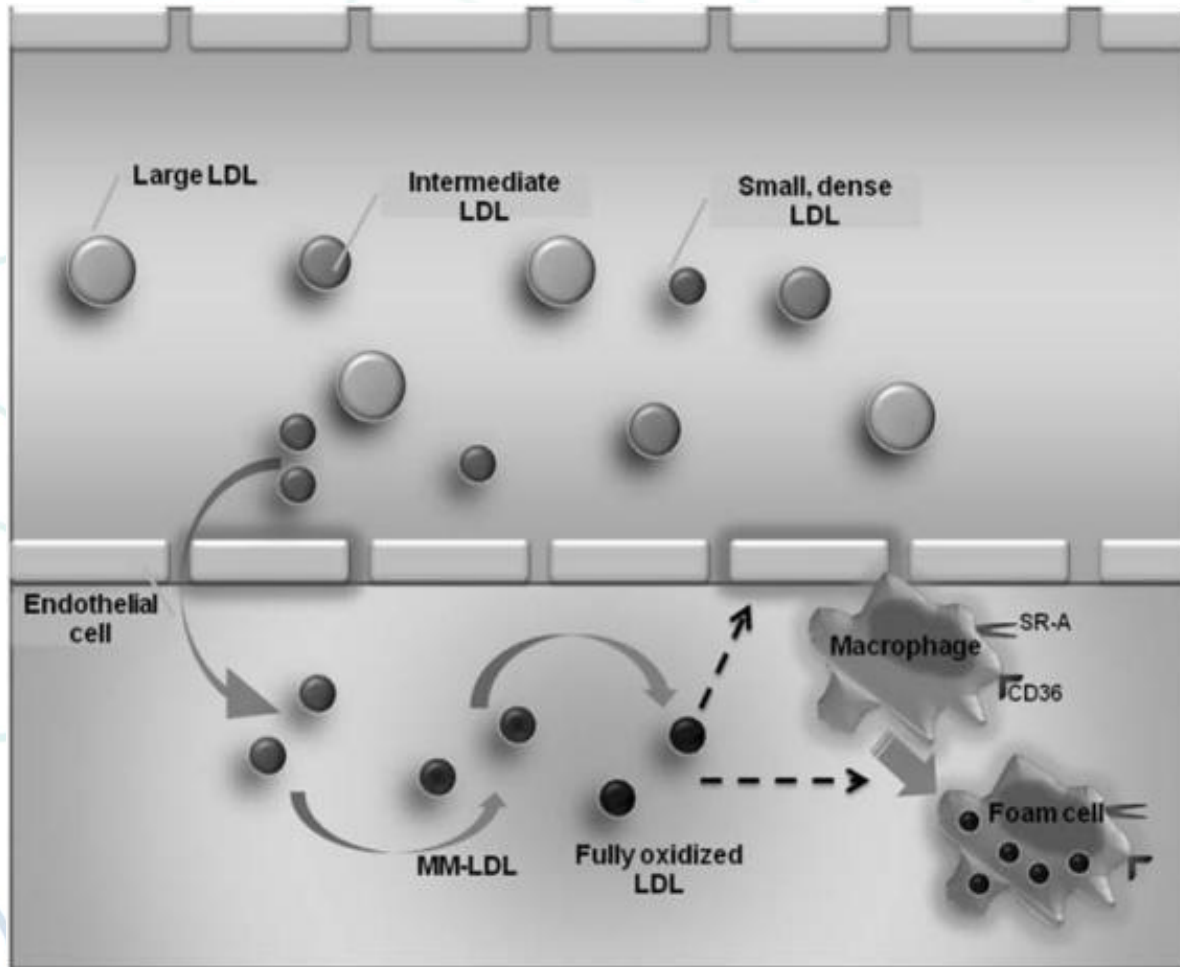
Tableau I
Classification de Fredrickson des hyperlipidémies

Phénotype	Lipoprotéines élevées	Concentration plasmatique du cholestérol	Concentration plasmatique des triglycérides	Athérogénicité	Pourcentage des hyperlipidémies
I	Chylomicrons	Normale à ↑	↑↑↑↑	Rarement observée	< 1 %
IIa	LDL	↑↑	Normale	+++	10 %
IIb	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	+++	40 %
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	< 1 %
IV	VLDL	Normale à ↑	↑↑	+	45 %
V	VLDL et chylomicrons	↑ à ↑↑	↑↑↑↑	+	5 %

Introduction LDL



Les LDL



Pré-analytique

- **A jeun ou pas?**

- Les échantillons prélevés « non à jeun » des paramètres lipidiques est recommandé pour le risque général, car il a la même valeur pronostique que les échantillons à jeun.
- Chez les patients présentant un syndrome métabolique, un diabète ou une hypertriglycémie, le dosage (ou calcul) du LDL-C à partir d'échantillons non à jeun doit être interprété avec prudence.

Analytique



- LDL

Le LDL-C peut être mesuré directement, mais dans la plupart des études et dans de nombreux laboratoires, le LDL-C est calculé à l'aide de la formule de Friedewald :

- En mmol/L : $LDL-C = \text{cholestérol total} - (\text{HDL-C} + (0,45 \text{ triglycérides}))$

- En mg/dL : $LDL-C = \text{cholestérol total} - (\text{HDL-C} + (0,2 \cdot \text{triglycérides}))$

- Le calcul n'est valable que lorsque la concentration de triglycérides est <4,5 mmol/L (400 mg/dL), et n'est pas précis lorsque le LDL-C est très bas [$<1,3$ mmol/L (50 mg/dL)].
- Chez les patients présentant un faible taux de LDL-C et/ou une hypertriglycémie (<800 mg/dL), il existe des formules alternatives ou le LDL-C peut être mesuré directement.

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

Authors/Task Force Members: Frank L.J. Visseren* (Chairperson) (Netherlands), François Mach* (Chairperson) (Switzerland), Yvo M. Smulders[†] (Task Force Coordinator) (Netherlands), David Carballo[‡] (Task Force Coordinator)

Révision des objectifs thérapeutiques

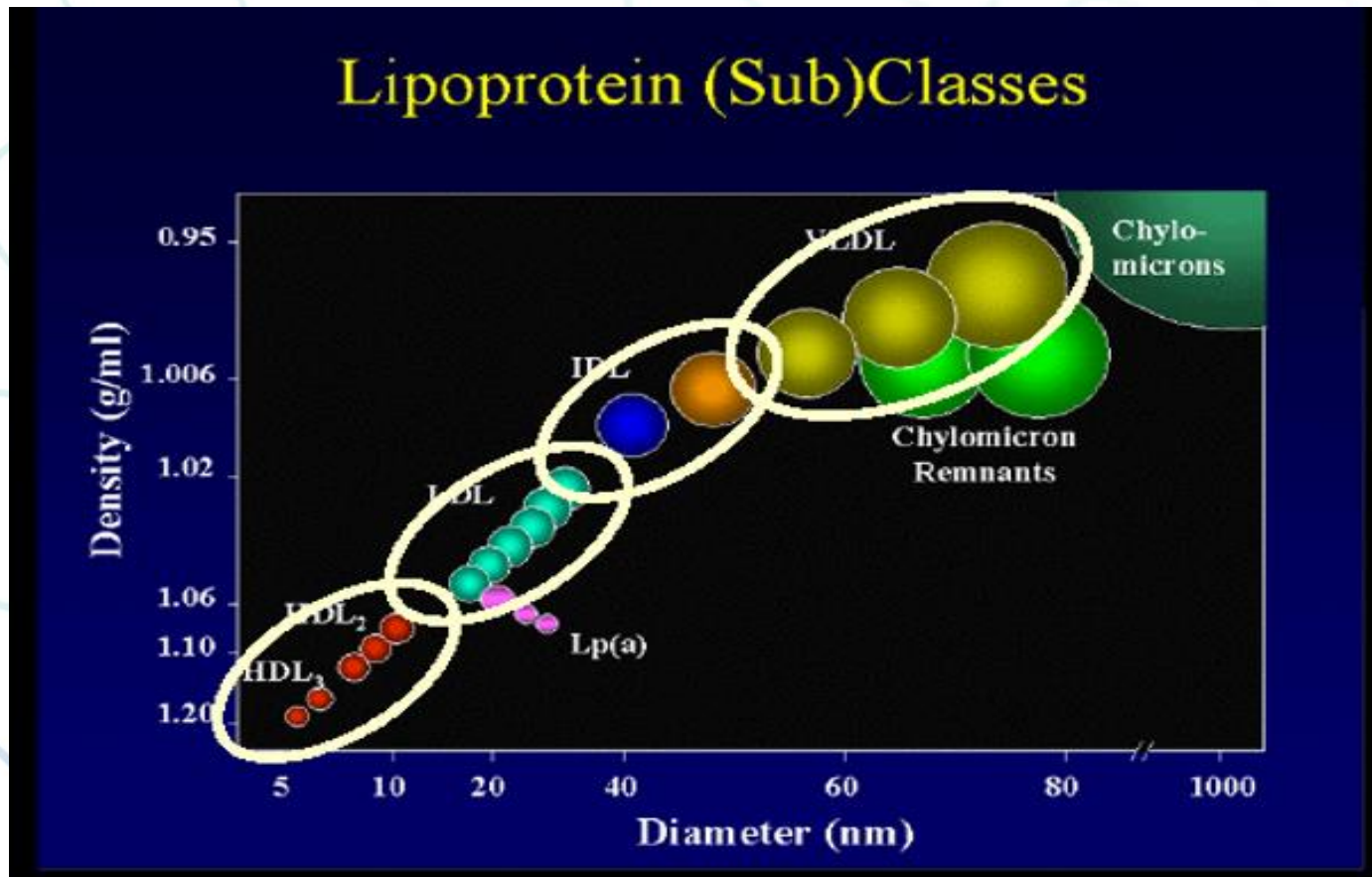


	Recommandations 2016	Recommandations 2019/21
Patients à très haut risque (prévention secondaire ou primaire)	<70 mg/dL (1.8 mmol/L)	<55 mg/dL (<1.4 mmol/L) et baisse de 50% du LDL-c initial
Patients avec un 2 ^e évènement CV dans les 2 ans malgré la dose max. de statines		<40 mg/dL (<1.0 mmol/L)
Patients à haut risque < 70 ans	<100 mg/dL (2.6 mmol/L)	<70 mg/dL (1.8 mmol/L) Et baisse de 50% du LDL-c initial
Patients à risque modéré	<116 mg/dL (3.0 mmol/L)	<100 mg/dL (2.6 mmol/L)
Patients à bas risque	<116 mg/dL (3.0 mmol/L)	<116 mg/dL (3.0 mmol/L)



Les sous-classes de LDL

Les sous-classes des lipoprotéines





Les sous-classes des LDL

- Les sous-classes 1 et 2 des LDL sont les LDL = responsables du transport du cholestérol dans l'organisme.
- Les LDL petites et denses des sous-classes 3 à 7 = facilement oxydées et favorisent les maladies cardiovasculaires.



Les sous-classes de LDL

- Des taux normaux de LDL ne sont pas toujours le signe d'un faible risque de maladie cardiovasculaire (Rajman et al. Atherosclerosis 1996).
- La prédominance des LDL de petite densité (sous-classes 3 à 7) peut multiplier par trois le risque d'infarctus du myocarde (Austin M A , et al, JAMA,1988).
- Les LDL petites et denses (sous-classes 3 à 7) sont:
 - fortement corrélées à une augmentation du risque de coronaropathie
 - elles persistent plus longtemps dans le plasma (B. Lamarche, et al. Am.J Cardiol 1995).

Les sous-classes de LDL



International Journal of Cardiology
Volume 264, 1 August 2018, Pages 172-178

LDL particle size and composition and incident cardiovascular disease in a South-European population: The Hortega-Liposcale Follow-up Study

Pichler, G. ^{a, b, 1}, Amigo, N. ^{c, d, j, 1}, Tellez-Plaza, M. ^{a, e, 1}, Pardo-Cea, M.A. ^{c, 1}, Dominguez-Lucas, A. ^{a, 1}, Marrachelli, V.G. ^{f, 1}, Monleon, D. ^{f, 1}, Martin-Escudero, J.C. ^{g, 1}, Ascaso, J.F. ^{b, h, 1}, Chaves, F.J. ^{h, 1}, Carmena, R. ^{b, h, 1}, Redon, J. ^{a, b, i, g, 1} ✉

- Les concentrations moyennes de particules LDL sont associées à l'incidence des maladies cardiovasculaires, des maladies coronariennes et des accidents vasculaires cérébraux dans une population générale d'Espagne.
- Un changement dans la composition de base des particules LDL, passant de grosses à moyennes et **petites particules LDL**, est associé à un **risque cardiovasculaire accru**.
- Les sujets présentant une prédominance de particules LDL petites ou moyennes sont caractérisés par un profil de **risque cardiométabolique défavorable**.



Les sous-classes de LDL

Review > Curr Atheroscler Rep. 2008 Oct;10(5):377-85. doi: 10.1007/s11883-008-0059-2.

LDL et
cardio
Horte

Is it LDL particle size or number that correlates with risk for cardiovascular disease?

Pichler, G
Marrache
Carmena,

H Robert Superko¹, Radhika R Gadesam

La concentration de LDL présente de grandes variations interindividuelles. Des individus ayant le même niveau de LDL-C peuvent avoir un nombre de particules LDL plus ou moins élevé et, par conséquent, différer en termes de risque absolu de MCV. **La taille et le nombre de particules LDL constituent des mesures indépendantes de l'athérogénicité et sont de puissants prédicteurs de MCV.**

Les sous-classes de LDL



Atherosclerosis

Volume 263, August 2017, Pages 287-292



LDL et
cardio
Horte
Pichler, G
Marrache
Carmena,

LDL subfractions are associated with incident cardiovascular disease in the Malmö Prevention Project Study

Dov Shiffman^{a, *}, Judy Z. Louie^a, Michael P. Caulfield^a, Peter M. Nilsson^{b, c}, James J. Devlin^a, Olle Melander^{b, d, *}

- Les LDL **très petites et petites** sont associées aux événements de **MCV**.
- L'association avec les **événements de MCV** est **indépendante du LDL-C, du HDL-C et des triglycérides**.
- Les LDL permettent de **prédire** les événements tant chez les personnes à faible risque que chez les personnes à très haut risque.



Analytique

Analytique



- Ultracentrifugation en gradient de densité
- Résonance magnétique nucléaire (RMN)
- Electrophorèse en gradient de gel non dénaturant
- Système Lipoprint = un système linéaire d'électrophorèse sur gel de polyacrylamide

Analytique Lipoprint

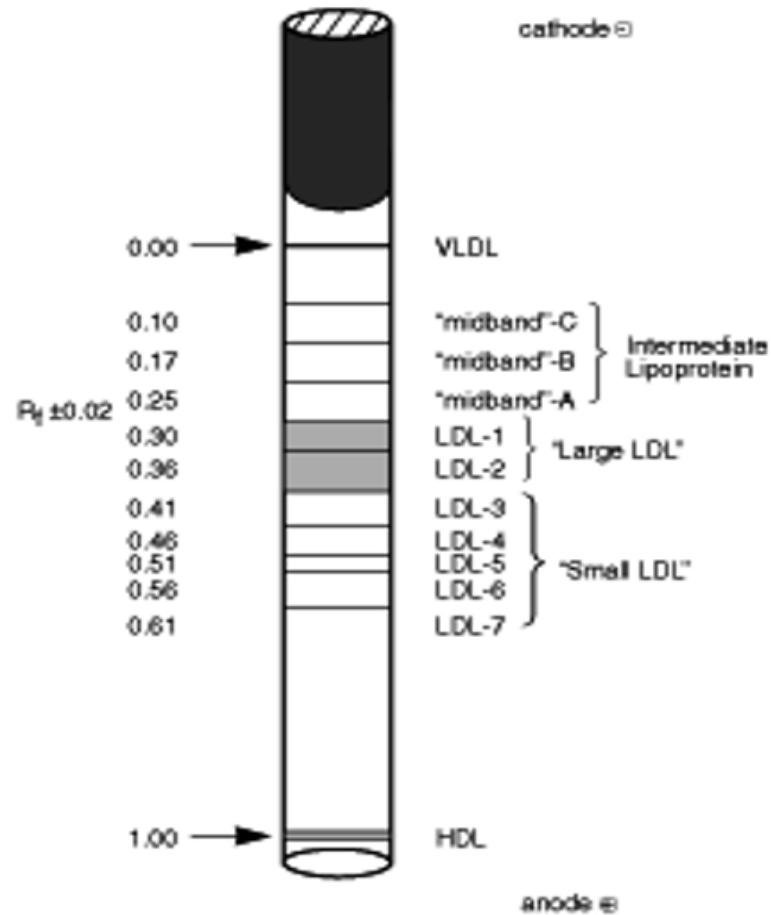


Principe du test

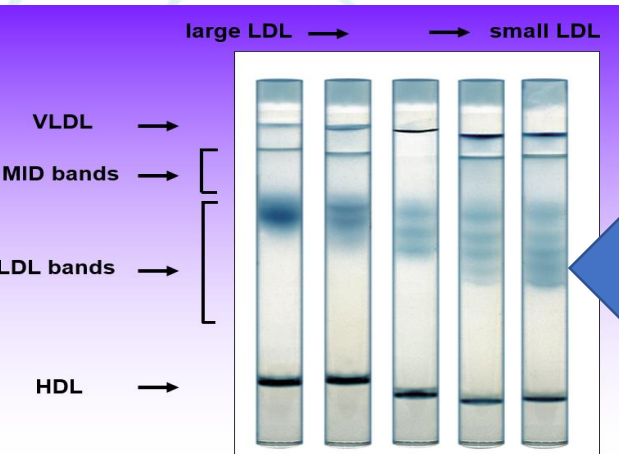
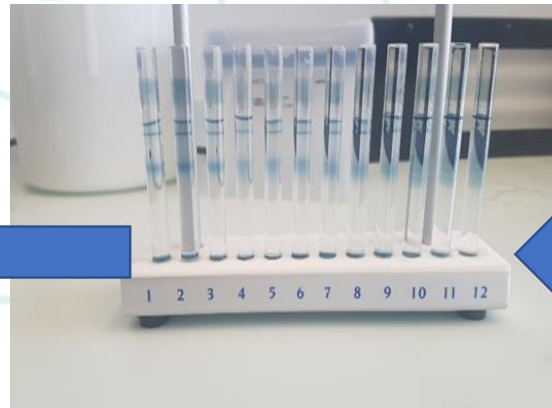
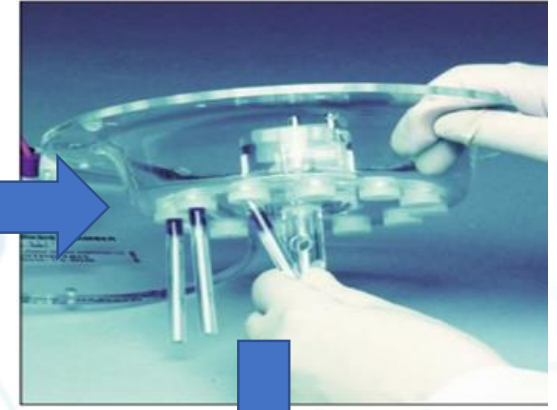
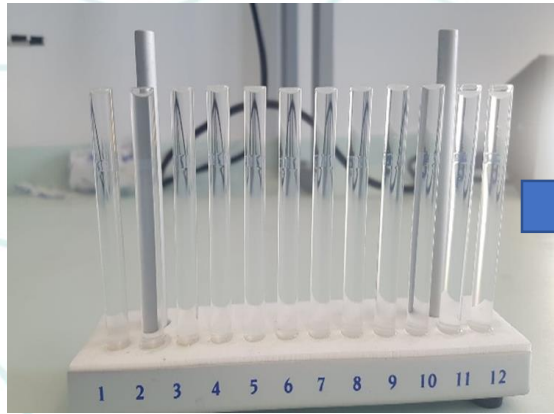
- Electrophorèse sur gel de polyacrylamide → séparer les fractions et sous-fractions de lipoprotéines dans le sérum ou le plasma en fonction de leur taille.
- Le test utilise un colorant lipophile qui se lie au cholestérol dans la particule de lipoprotéine avant l'électrophorèse.



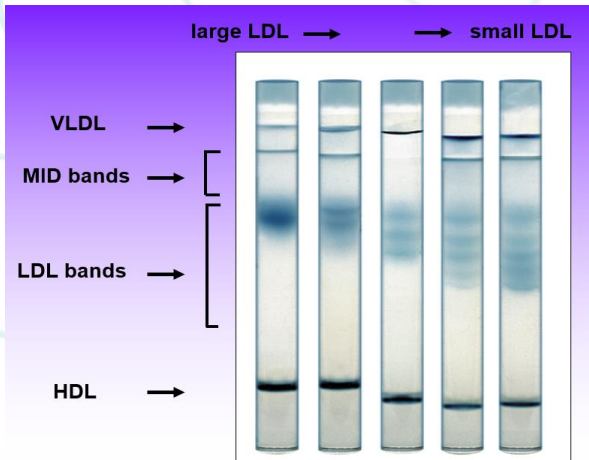
Analytique



Analytique



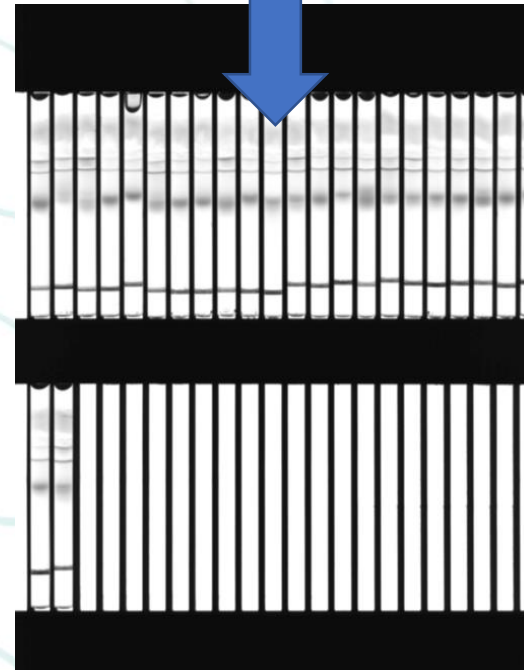
Analytique (suite)



6



7



8



9

Profile normal-phénotype A



NORMAL TYPE A PROFILE

LIPOPRINT®

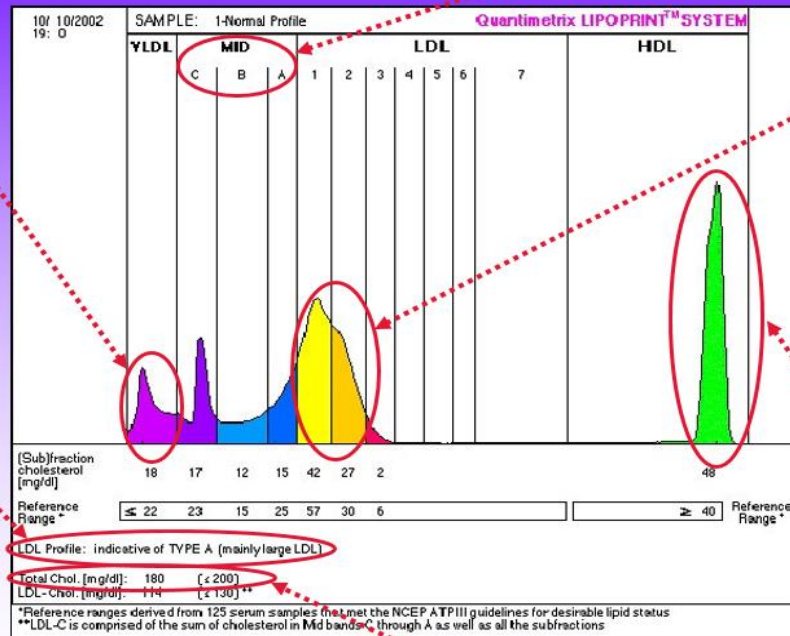
VLDL: Primarily triglyceride rich lipoprotein

Mid Band C, B, A: Intermediate density lipoprotein (IDL)

Phenotype: Type A (desirable)

LDL Subfractions 1 and 2: Found in almost all human serum, large, buoyant LDL (Yellow)

HDL The Good Cholesterol (Green)



Total Cholesterol: Measured independently

Profile anormal-phénotype B

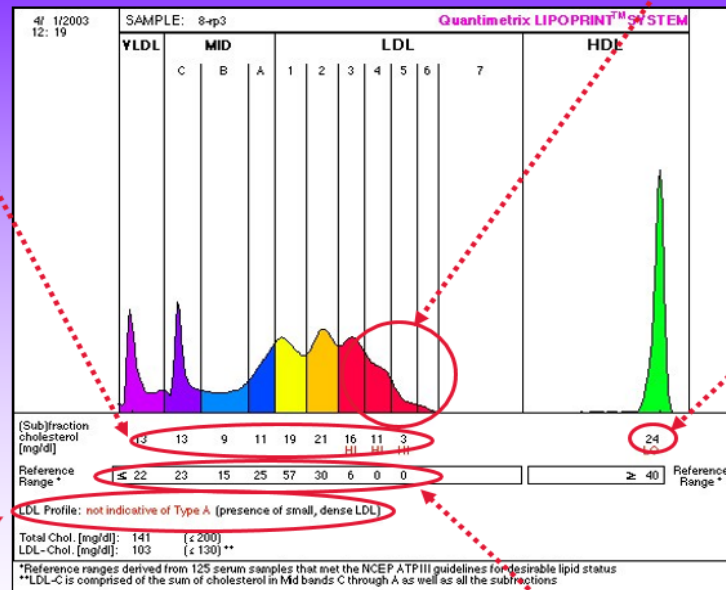


ABNORMAL TYPE B PROFILE

LIPOPRINT®

Cholesterol mg/dl: Quantifies the concentration of lipoprotein fractions and their subfractions

Subfractions 3 – 7: Small dense LDL, highly atherogenic (Red)



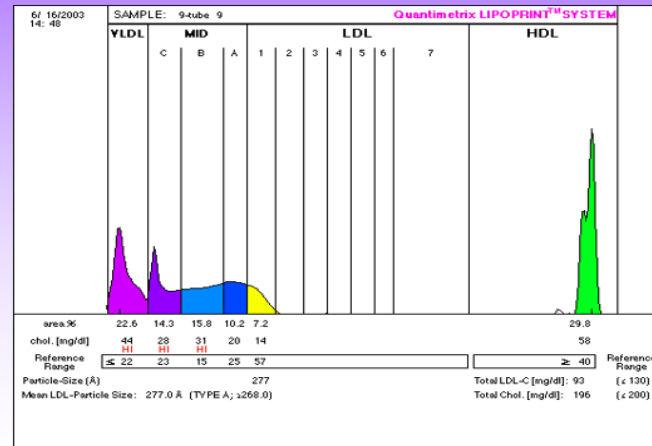
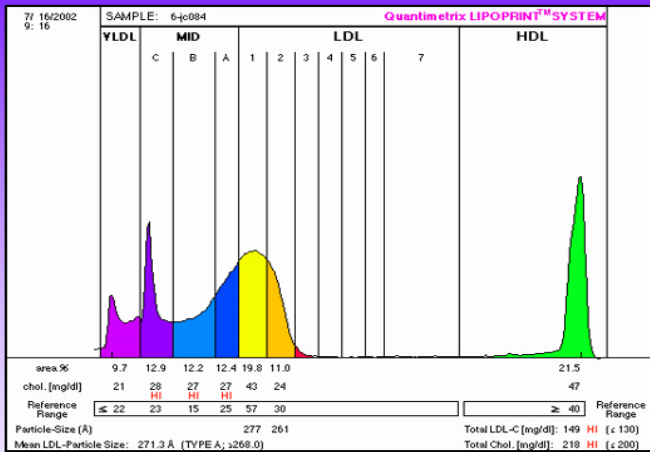
HDL: Direct measurement of total HDL (Green)

Phenotype: Not indicative of Type A (Predominantly small, dense LDL)

Reference Ranges: Flags all parameters that are above normal range – values based on ATP III

Dyslipidémie de type III

TYPE III DYSLIPIDEMIAS (ELEVATED IDL) LIPOPRINT®



Pré-analytique Lipoprint



- Seuls les échantillons à jeun (12 heures) doivent être utilisés.
- On peut utiliser du sérum ou du plasma EDTA
- Ne pas utiliser d'héparine comme anticoagulant.
- Les échantillons peuvent être conservés jusqu'à 7 jours entre 2 et 8°C.

Interprétation

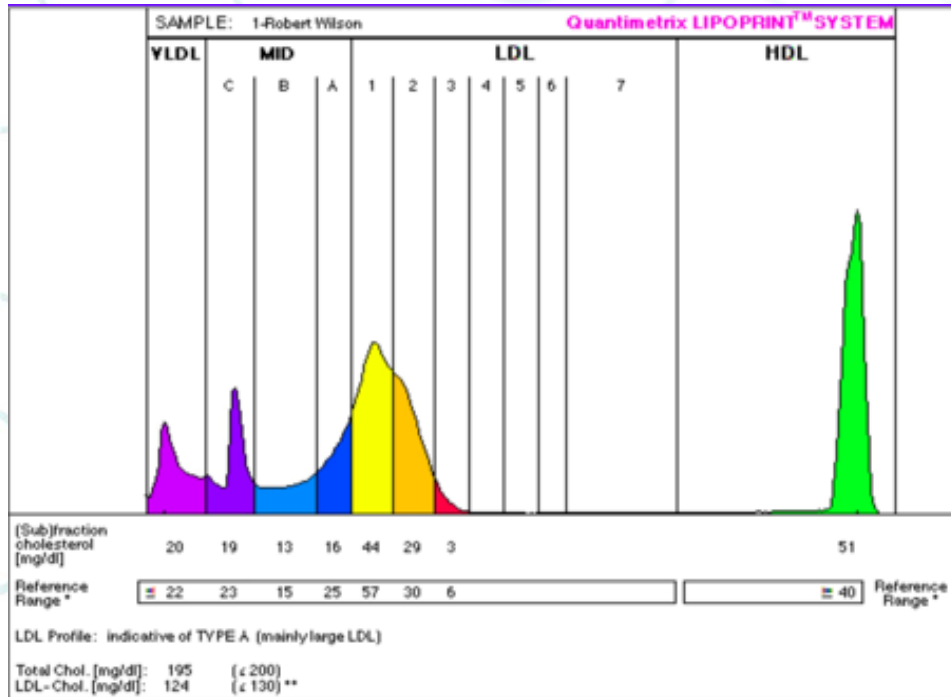
Traitements

- Les statines réduisent les taux de cholestérol total et le nombre de particules de lipoprotéines.
- Les fibrates modifient la distribution des petites particules athérogènes en grandes particules moins athérogènes.
- Thérapie combinée
- Il en va de même pour la thérapie diététique

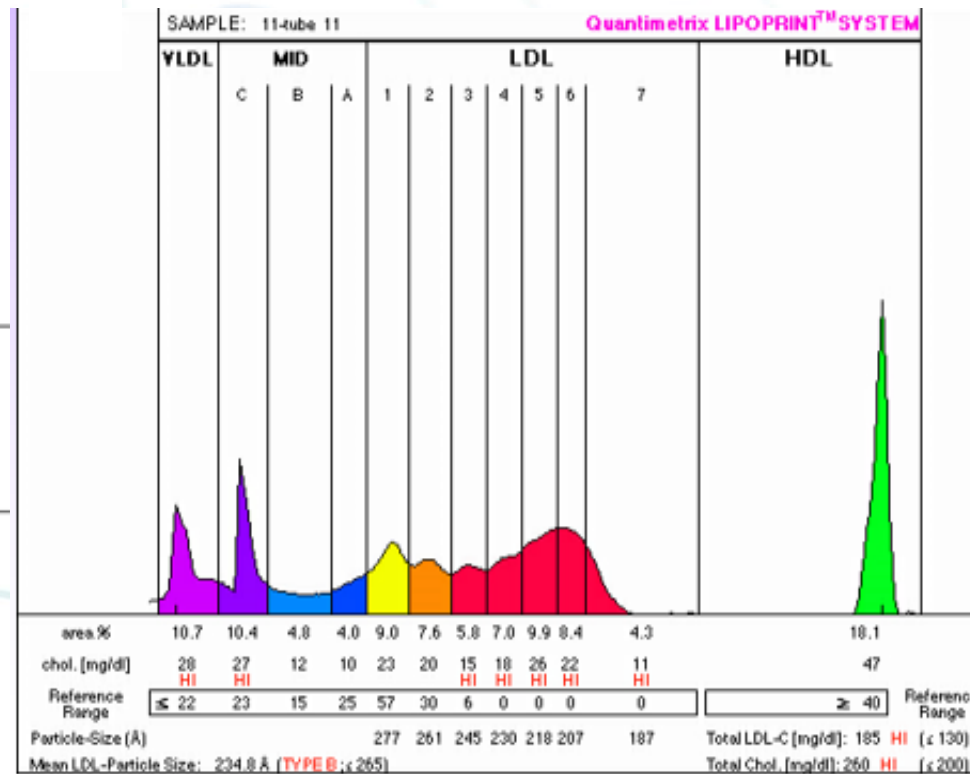


Quelques cas

Résultats



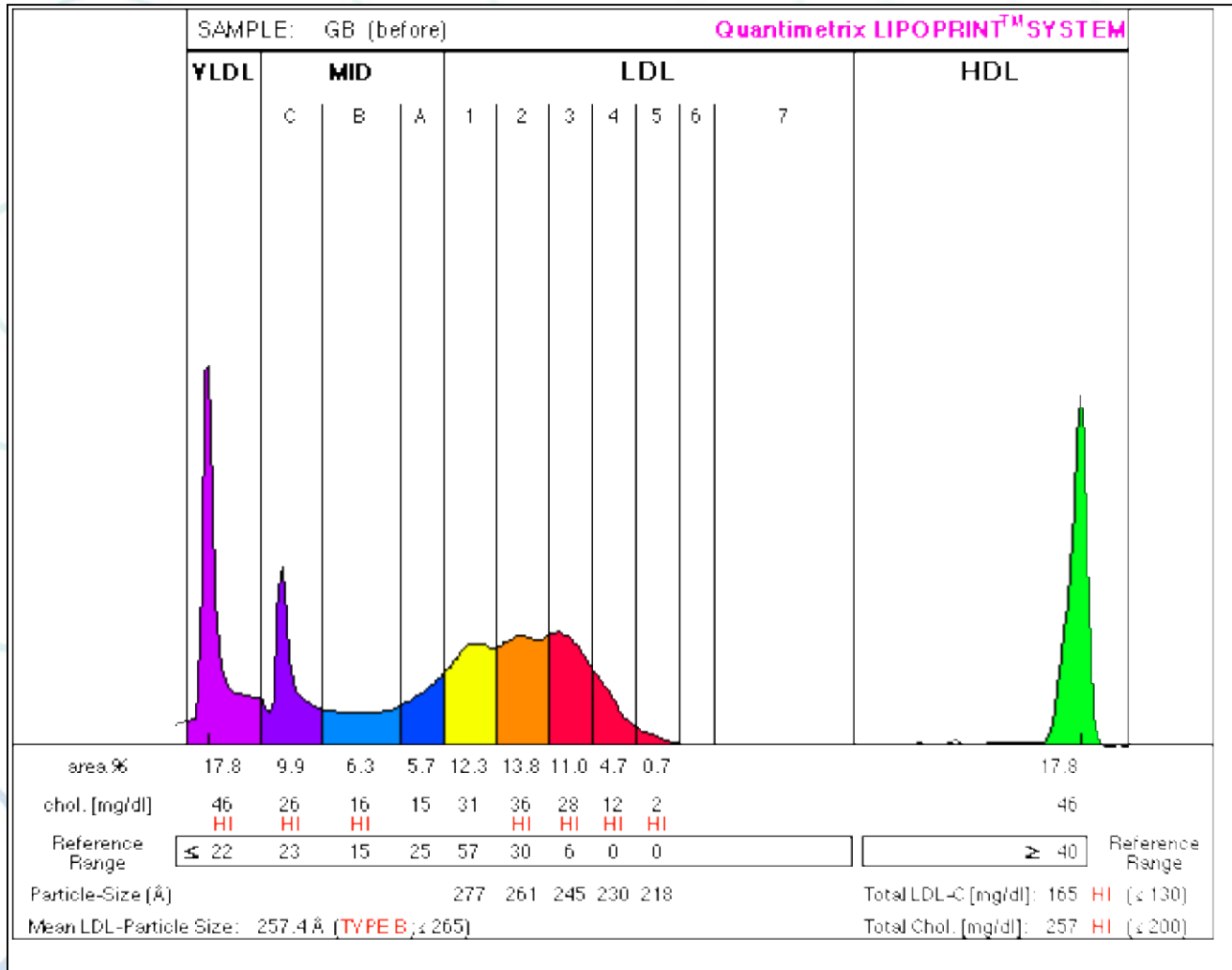
*Reference ranges derived from 125 serum samples that met the NCEP ATPIII guidelines for desirable lipid status
 **LDL-C is comprised of the sum of cholesterol in Mid bands C through A as well as all the subfractions



Résultats Cas cliniques



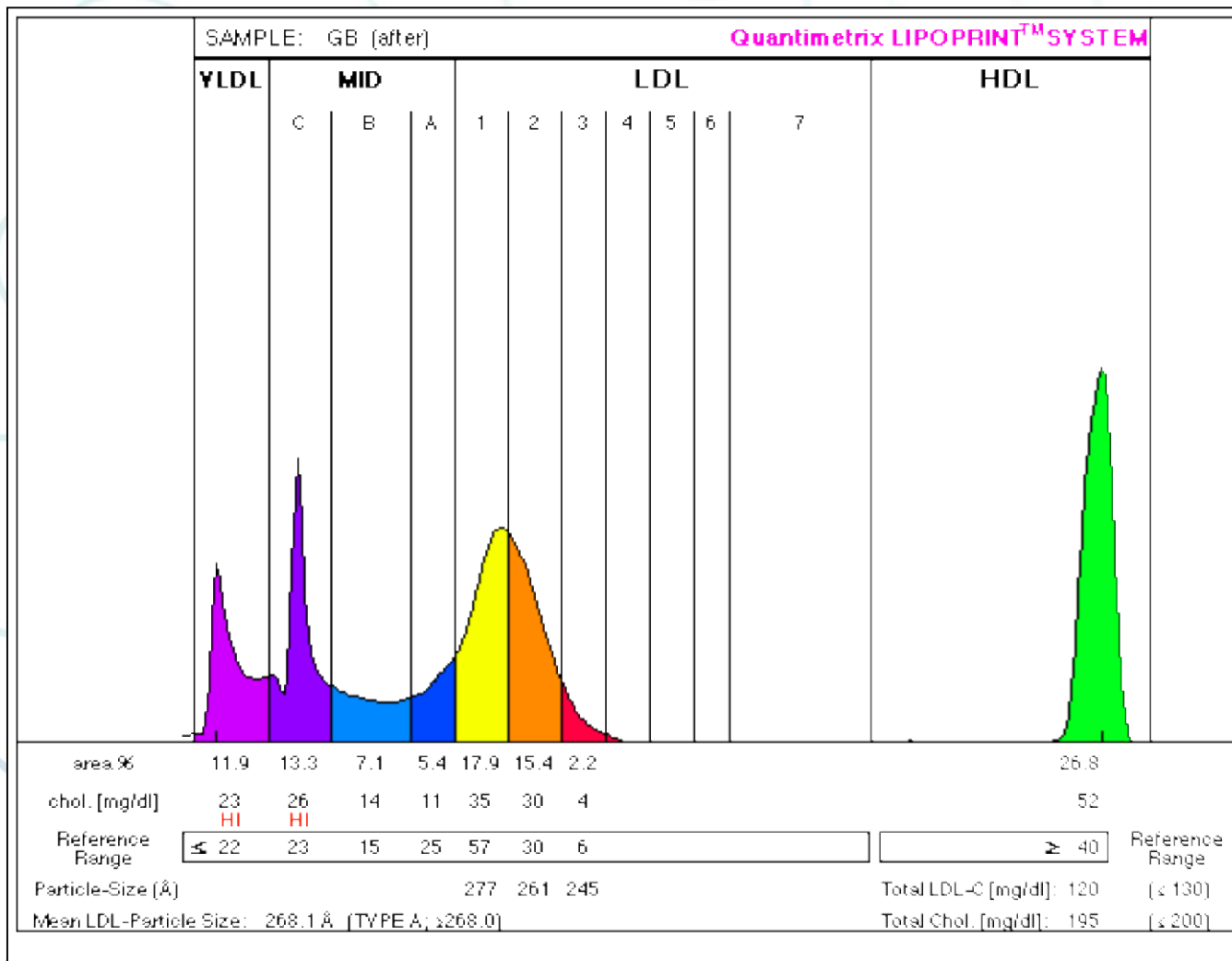
M, 65 ans



Résultats Cas cliniques



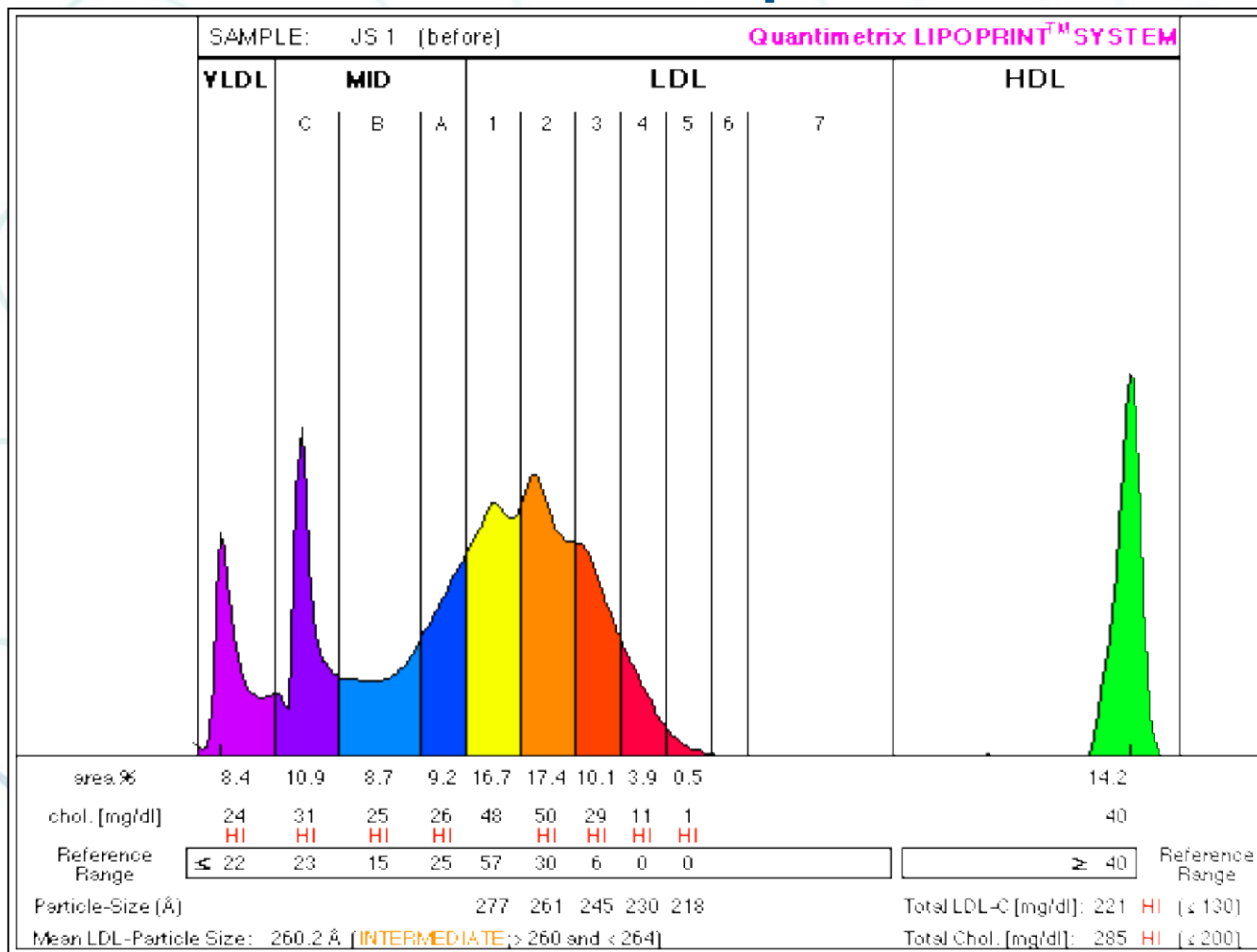
Après 3 mois
de traitement



Résultats Cas cliniques



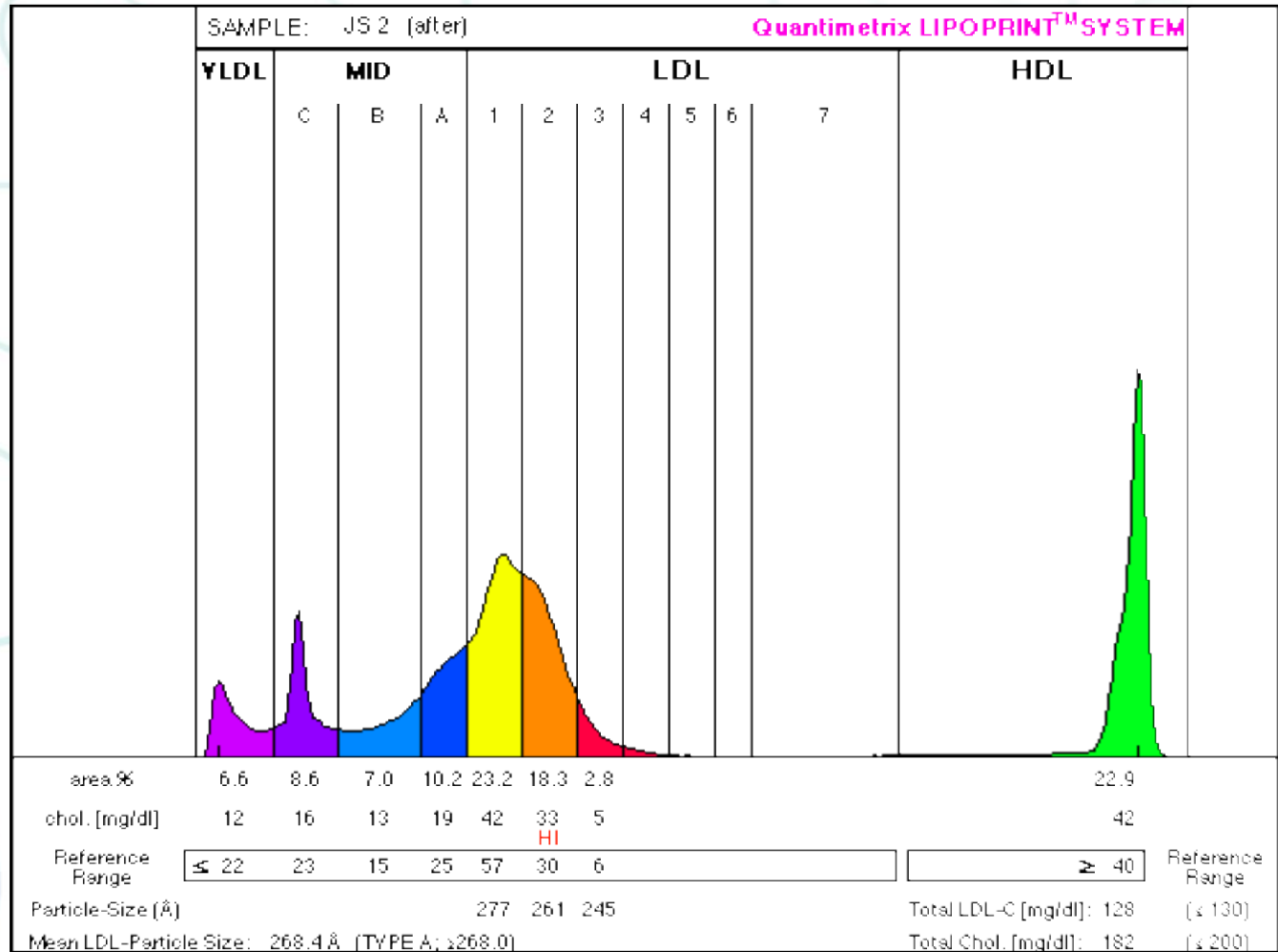
M, 42 ans



Résultats Cas cliniques



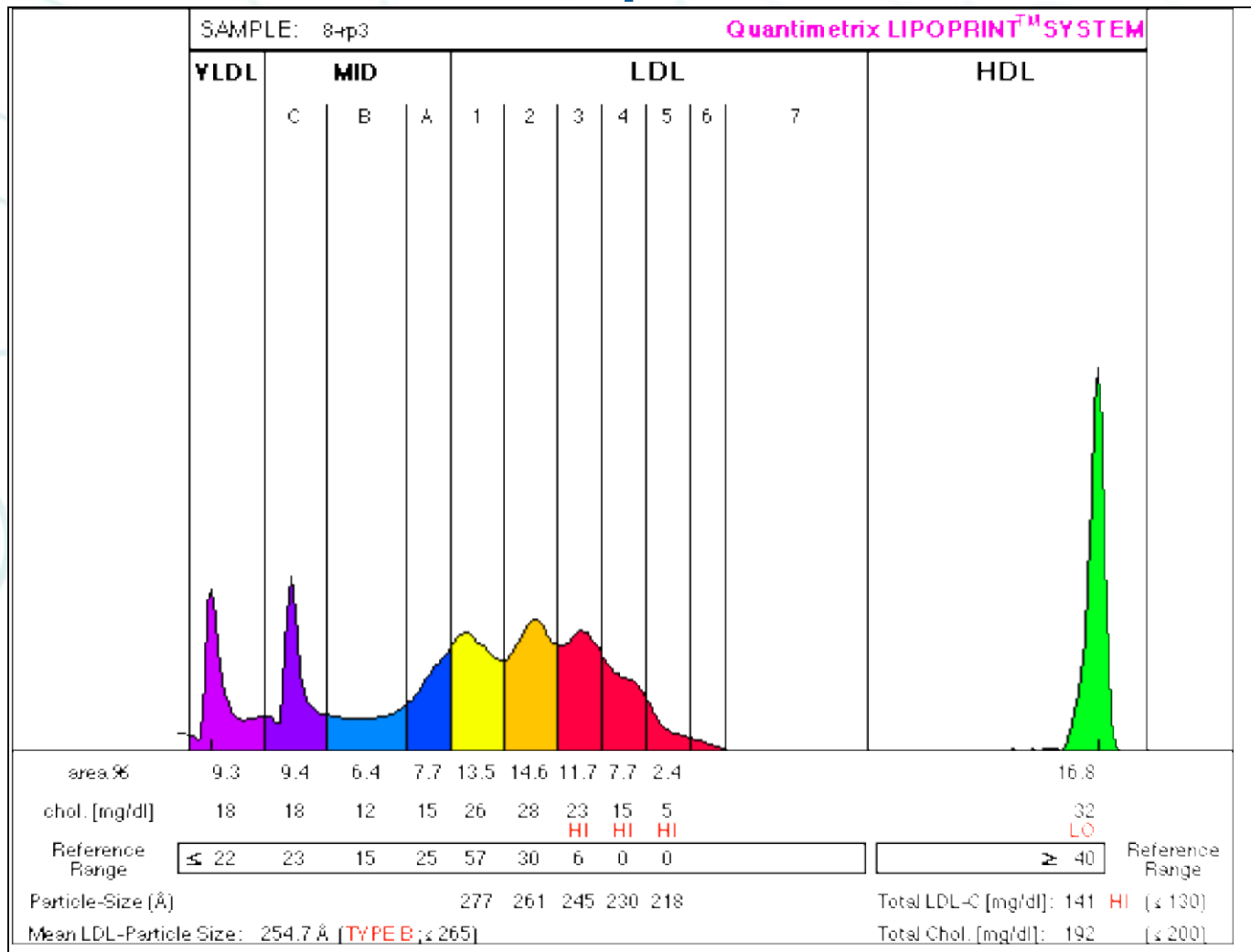
Après 2 mois de
traitement NON
médicamenteux



Résultats Cas cliniques



M, 50 ans, DCD,
1,5 mois avant...



Résultats labo

Sexe	DDN	Age	Poids	Taille	Diabete	type diabete	Hypercholesterolémie connue	Traitement hypocholesterolémiant	Fumeur	HTA	alcool	Cholesterol total ALINITY	Cholesterol total Lipoprint	LDL-1	LDL-2	LDL-3	LDL-4	LDL-5	LDL-6	LDL-7	Cholesterol LDL Alinity	Cholesterol LDL lipoprint
homme	11/02/1978	44	80		oui		1 non	/	oui	oui	oui	286	286	72	49	8	1	0	0	0	217	180
homme	31/03/1957	65	92	173	oui		2 oui	rosuvastatine	oui	oui		133	133	9	8	8	4	1	0	0	70	73
homme	8/03/1975	47	110	188	oui		1 oui	ezetimibe, simvastatine, fénof	oui	non		135	135	23	12	1	0	0	0	0	67	60
femme	29/09/1930	91			oui		2 non	/		oui		214	214	14	19	17	16	4	0		131	131
femme	26/10/1965	56	100,5	163	oui		1 oui	rosuvastatine		oui		224	224	41	45	12	2	0	0	0	160	131
femme	19/06/1948	73	88	154	oui		2 non	atorvastatine	non	non		95	95	14	7	1	0	0	0	0	32	39
femme	15/08/1947	74	79,8	160	non		0 oui	/	non	oui		332	332	34	49	44	34	5	0	0	256	224
homme	3/11/1950	71			non		0 oui	Rosuvastatine, ezetimibe		oui		297	297	49	53	21	2	0	0	0	203	206
femme	11/08/1968	53	52		oui		1 non	/		oui		228	228	47	15	0	0	0	0	0	108	102
femme	12/10/2003	18	92		oui		1 non	/	non	non	non	277	277	50	50	9	0	0	0	0	185	161
homme	6/04/1964	58	62,5	170	oui		1 oui	/				251	251	48	43	11	2	0	0	0	160	139
femme	10/06/1976	45	90	165	non		0 non	/		non		171	171	28	21	1	0	0	0	0	86	86
femme	14/05/1947	74	86	165	oui		1 oui	ezetimibe, atorvastatine	non	oui		146	146	18	11	5	1	0	0	0	70	74
femme	20/09/1946	75										220	220	18	22	24	22	4	0	0	177	122
femme	27/08/1954	67										133	133	15	18	9	1	0	0	0	81	76

LDL-1	LDL-2	LDL-3	LDL-4	LDL-5	LDL-6	LDL-7	LDL-8
57	30	6	0	0	0	0	0

Chez qui prescrire ce profil?



Toute personne présentant au moins deux des facteurs de risque suivants

- Âge avancé - 84 % des personnes qui meurent d'une coronaropathie ont 65 ans ou plus.
- Sexe - Les hommes (45 ans ou plus) ont un risque plus élevé de crise cardiaque que les femmes (55 ans ou plus)².
- Hérédité - Antécédents familiaux de cardiopathie précoce (père ou frère atteint avant 55 ans ; mère ou sœur atteinte avant 65 ans)²
- Le tabac - les fumeurs et les non-fumeurs exposés à la fumée de cigarette courent un risque accru de maladie cardiaque.
- Consommation excessive d'alcool
- Stress

Chez qui prescrire ce profil?



- Lipides sanguins
 - Cholestérol et triglycérides élevés¹
 - Cholestérol sanguin total (> 200 mg/ dL)
 - Taux élevé de cholestérol LDL ("mauvais" cholestérol) (>100 mg/dL)
 - Faible taux de HDL (" bon " cholestérol) (<40 mg/dL)
 - Triglycérides (> 150 mg/dL)
- Pression artérielle élevée³
 - Tension artérielle de 140/90 mmHg ou plus
- Inactivité physique - Mode de vie inactif
- Obésité et surpoids²
- Surpoids = Indice de masse corporelle (IMC) de > 25-29,9
- Obésité = IMC de 30 ou plus
- Diabète sucré

¹<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4726>

²<http://nhlbisupport.com/chd1/chdexp1.htm>

³<http://www.nhlbi.nih.gov/hbp/hbp/whathbp.htm>

Conclusions



- Dosage des sous-classes des LDL= pour catégoriser les LDL les plus athérogènes= un +
 - ➔ présence d'un risque cardiovasculaire
- Seul hic: le prix...



**Merci beaucoup pour
votre attention**

Questions?

C.legoff@chuliege.be