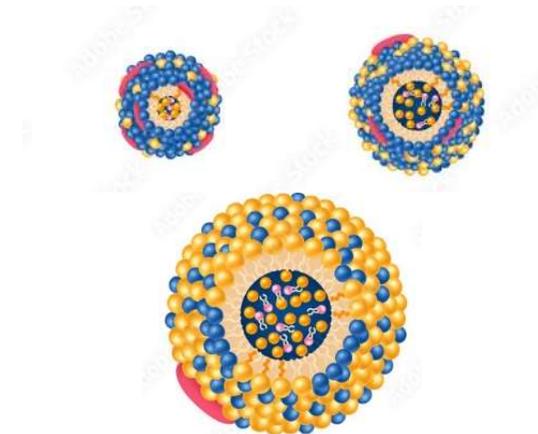


# RÔLE DU BIOLOGISTE MÉDICAL DANS LE DIAGNOSTIC DES DYSLIPIDÉMIES DU PHÉNOTYPE AU GÉNOTYPE

**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON

*Oriane MARMONTEL, PharmD, PhD*  
*Biologiste Médical, Praticien Hospitalier*  
*Hospices Civils de Lyon*  
*oriane.marmontel@chu-lyon.fr*





## DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION

Dr MARMONTEL Oriane

Exerçant aux Hospices Civils de Lyon, Groupement hospitalier Est, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, déclare sur l'honneur

**ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**

# EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE

# Exploration d'une Anomalie Lipidique (EAL)

## En première intention

- Cholestérol total
- Triglycérides
- HDL-cholestérol
- LDL-cholestérol

Recommandations HAS 2017

## Tube sec+++

- Plasma
  - Biais significatif de 2 à 5%
  - S'ajoute lorsque LDL-C est calculé
- Explorations complémentaires

Nordestgaard, European Heart Journal, 2016  
 Ramasamy, CCA, 2018  
 Lima-Oliveira, Critical Reviews in clinical laboratory Sciences, 2018  
 O'Keane, CCLM, 2006  
 Miles, Clin Chem 2004  
 Sassolas et al, ABC, 2004

## Top 10 des actes de biologie médicale les plus prescrits

Assurance maladie – Point de repère n°51-2018

## Quand le réaliser ?

- Dans le cadre d'une évaluation du risque cardiovasculaire RCV
  - Homme >40ans
  - Femme >50 ans ou ménopausée
  - Dépistage : non justifié au delà de 80 ans
- Lors prescription contraception hormonale oestroprogestative
- Indépendamment de l'âge : EAL + évaluation RCV
  - Maladie cardiovasculaire
  - HTA
  - diabète
  - Tabac actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
  - IMC >30 kg/m2
  - Insuffisance rénale chronique modérée à sévère
  - ATCDT familial de MCV précoce (IDM ou mort subite), dyslipidémie
  - Maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique
- A répéter tous les 5 ans
  - SAUF en cas d'Événement CV, Augmentation du poids, Modification du mode de vie, Instauration d'un traitement .....

## Quelle technique pour le LDL-cholesterol?

### Ultracentrifugation de flottation

Technique de référence mais coûteuse

### Détermination directe

Validité pour HTG? ; Validité type III?

## Formules

	Friedewald	Vujovic	Martin/Hopkins	Sampson
<b>Date de création</b>	1973	2010	2014	2020
<b>Equation</b>	$LDLC = CT - HDLC - \frac{TG}{5}$	$LDLC = CT - HDLC - \frac{TG}{6,85}$	$LDLC = CT - HDLC - \frac{TG}{F}$	$\frac{LDLC}{CT} = \frac{CT}{0,948} - \frac{HDLC}{0,971} - \left( \frac{TG}{8,56} + \frac{TG \times Non-HDLC}{2140} - \frac{TG^2}{16100} \right) - 9,44$
<b>Avantages</b>	<b>Pas</b> de coûts additionnels. La plus utilisée++++	<b>Pas</b> de coûts additionnels.	Ratio VLDLC:TG <b>ajustable</b>	<b>Pas</b> de coûts additionnels TG < 9.0 mmol/L
<b>Limites</b>	TG < 3.9 mmol/L Absence de CM, IDL	Peu d'apport par rapport à Friedewald Fiabilité ↓ quand TG ↑	<b>Difficile</b> à utiliser en routine (paramétrage SI++++)	Non validé pour type III

# Interprétation EAL

## A prendre en compte

- Glycémie
- Bilan thyroïdien (TSH)
- Bilan hépatique : ictère (aspect du serum), ASAT, ALAT, GGT, PAL (albumine, protéines totales)
- Inflammation (CRP)
- Etat nutritionnel (albumine, préalbumine )

## Prestation de conseil

- En cas de valeurs anormales : à confirmer
- Commentaires +++ pour
  - Proposer des explorations complémentaires
  - Orienter vers un diagnostic

## Rôle du biologiste médical +++

## Valeurs usuelles

- Recommandations AFSAPPS 2005, pour adulte sans facteur de risque
  - LDL-cholestérol < 4,1 mmol/L (1,60 g/L)
  - Triglycérides < 1,70 mmol/L (1,50 g/L)
  - HDL-cholestérol > 1,0 mmol/L (0,40g/L)
- **PAS DE CONSENSUS +++**
  - Dépend de l'âge, du sexe et de l'origine géographique
  - Mais aussi des techniques de détermination...

### Adultes

Balder et al. J Clin Lipidol 2017  
 Schaerfer EJ et al. N Engl J Med. 1985  
 Bonnefont-Rousselot, Feuillet de biologie, 2016  
 NCEP, JAMA 2001

### Pédiatrie

Mellerio et al. Pediatrics 2012  
 Nielsen et al. BMC Pediatrics, 2017  
 Caliper : Estey et al. Clinical Biochemistry 2013 et Adeli et al. Critical reviews in Clinical Laboratory Sciences 2017



# Faut-il être à jeun ? (1)



European Heart Journal (2016) 37, 1944–1958  
doi:10.1093/eurheartj/ehw152

## CURRENT OPINION

### Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus

**Table 1** Key recommendations

Fasting is not required routinely for assessing the plasma lipid profile  
When non-fasting plasma triglyceride concentration >5 mmol/L (440 mg/dL), consideration should be given to repeating the lipid profile in the fasting state  
Laboratory reports should flag abnormal values based on desirable concentration cut-points  
Life-threatening or extremely high concentrations should trigger an immediate referral to a lipid clinic or to a physician with special interest in lipids



## Circulation

Volume 129, Issue 25\_suppl\_2, 24 June 2014; Pages S1-S45  
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437736.63853.7a>



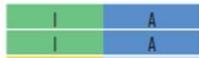
## ACC/AHA PREVENTION GUIDELINE

### 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

C. Regularly monitor adherence to lifestyle and drug therapy with lipid and safety assessments

1. Assess adherence, response to therapy, and adverse effects within 4–12 wk following statin initiation or change in therapy
  - a. Measure a fasting lipid panel



## Faut-il être à jeun ? (2)

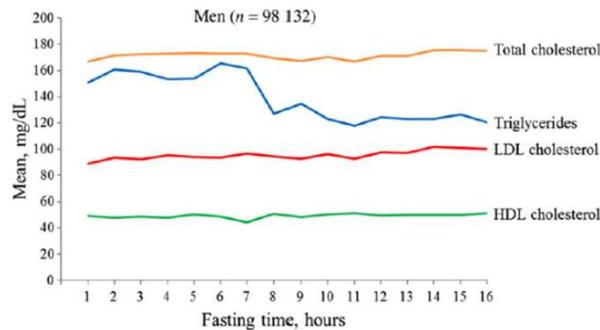
### Jeun de 12h recommandé

#### Triglycérides

En période post-prandiale le taux de TG augmente



Dépend de *f. génétiques, âge, sexe, activité sportive, alimentation...*

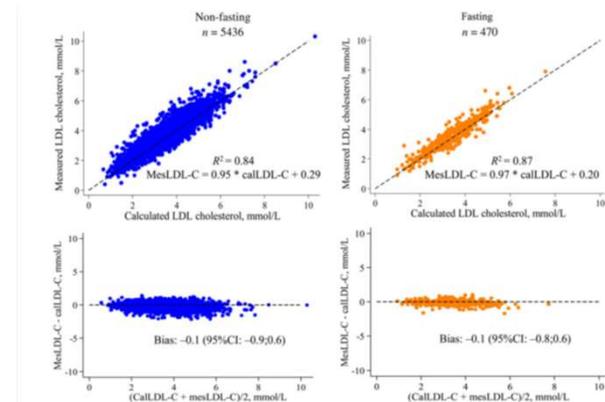


*Hypertriglycéridémie pathologique même si le patient n'est pas à jeun : à contrôler à jeun pour évaluer la sévérité de l'hypertriglycéridémie*

#### LDL-C

Fonction de la technique utilisée++++

→ Formule de Friedewald : validité excellente **si sujet à jeûn**, TG < 3,90 mmol/l



*En période post-prandiale le cholestérol-LDL calculé par la formule de Friedewald est sous-estimé : à contrôler à jeun*

## Quand suspecter une hyperglycérémie?

### Qui est concerné ?

- Méthode GPO-PAP avec mesure Glycérol total
- **> 90 % des laboratoires**

### Argument en faveur

- **Discordance aspect (limpide) et taux élevé de TG (>5 mmol/L)**
- C-LDL calculé par la formule de Friedewald sous-estimé (voir négatif)
- Taux d'apoB normal avec un C-LDL calculé très bas
- Aspect normal du lipidogramme malgré le taux élevé de TG

### Primitive : Déficit en glycérol-kinase

- Catalyse la transformation du glycérol en glycérol-3-phosphate :  
↑↑ glycérol
- Affection **RARE** à transmission **récessive liée au chromosome X**

### Secondaire : ↑ inconstante

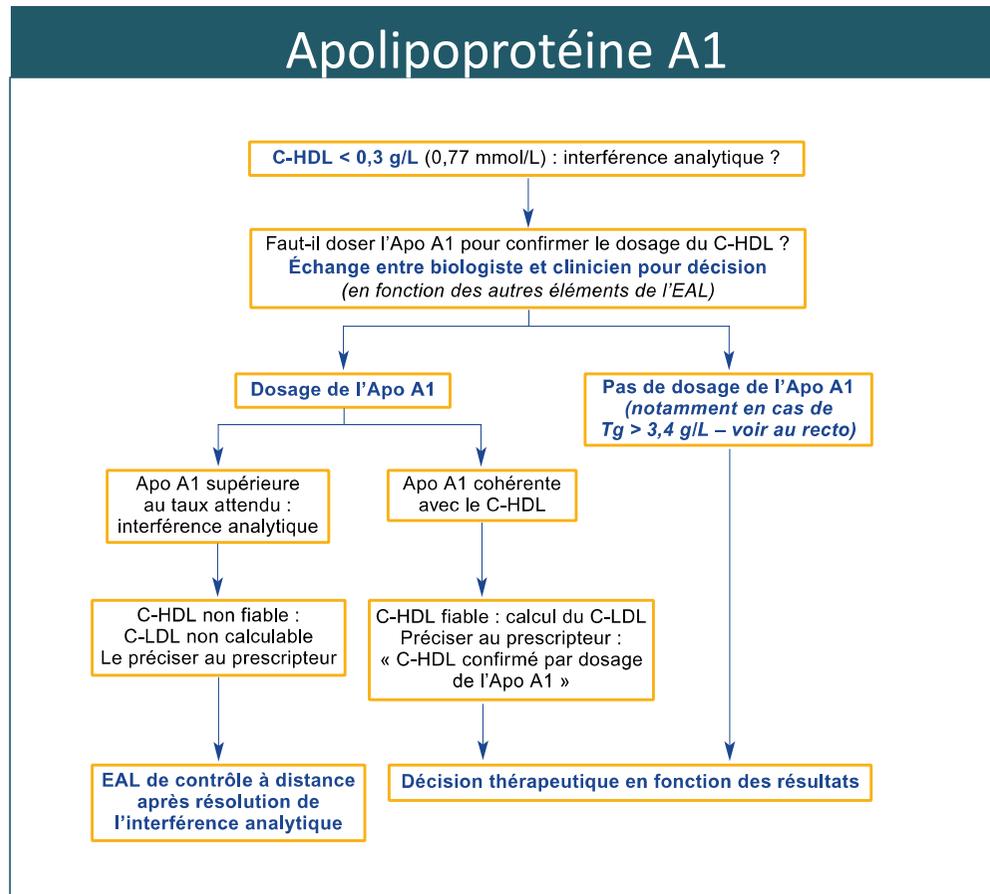
- Diabète de type 2 déséquilibré
- Troubles du rythme cardiaque
- Certains traitements (héparine+++)

### Conduite à tenir?

- Vérifier aspect visuel
- A contrôler sur un nouveau prélèvement
- Persistance : dosage glycérol pour confirmation  
→ Correction des triglycérides si nécessaire

# Quand faut-il ajouter les apolipoprotéines ?

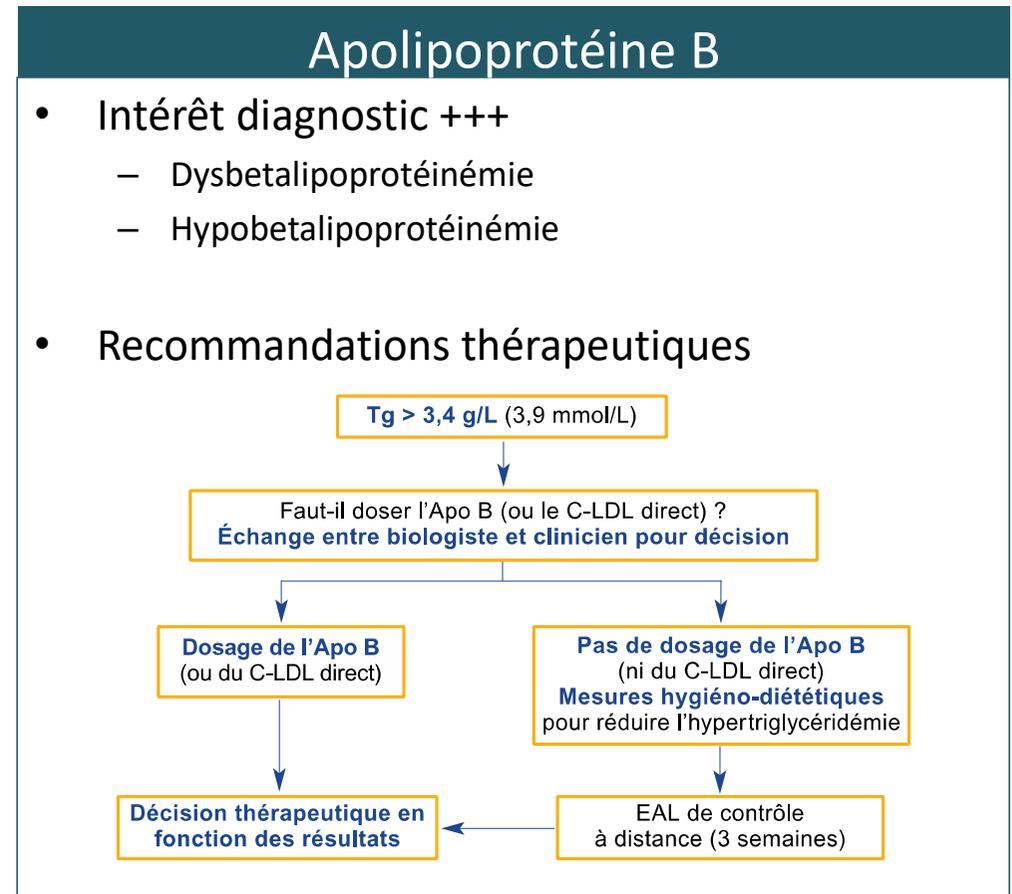
## Apolipoprotéine A1



Recommandations HAS 2009

## Apolipoprotéine B

- Intérêt diagnostique +++
  - Dysbetalipoprotéinémie
  - Hypobetalipoprotéinémie
- Recommandations thérapeutiques



Recommandations HAS 2009

# Apolipoprotein B vs LDL-Cholesterol and Non-HDL Cholesterol?

ApoB-Containing Lipoproteins and Risk of MI in Individuals With and Without Atherosclerosis

Original Investigation Research

Invited Commentary

## Apolipoprotein B vs Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as the Primary Measure of Apolipoprotein B Lipoprotein-Related Risk The Debate Is Over

Allan D. Sniderman, MD; Ann Marie Navar, MD, PhD; George Thanassoulis, MD

- Supériorité de l'ApoB pour prédiction du risque CV associé aux lipoprotéines contenant de l'ApoB
  - Une seule molécule d'ApoB par particule alors que composition variable en cholestérol
  - Risque lié à la présence de particules au sein de la paroi artérielle : importance du nombre plutôt que de la masse
- Supériorité de l'ApoB pour prédiction du risque CV chez les patients traités
- Meilleures performances analytiques du dosage ApoB
- Nécessité d'inclusion dans recommandations
  - Qui traité?
  - Quand intensifier le traitement?

## Et la lipoprotéine (a)?

### Pourquoi la doser ?

Lié à activité anti-fibrinolytique, risque d'athérombose et de sténose aortique valvulaire calcifiée

→ **Facteur de risque additionnel, indépendant et génétiquement déterminé**

**A noter** : 1 g/L Lp(a)  $\Leftrightarrow$  0.3 g/L LDL-cholesterol

### Quand la doser ?

- 1 seul fois chez un patient
- Chez les patients à risque CV élevé ou histoire familial CV, chez les patients avec hypercholestérolémie familiale, DT 1 ou 2, insuffisance rénale chronique
- Ne pas doser en cas d'inflammation ou lors d'un épisode aigu intercurrents

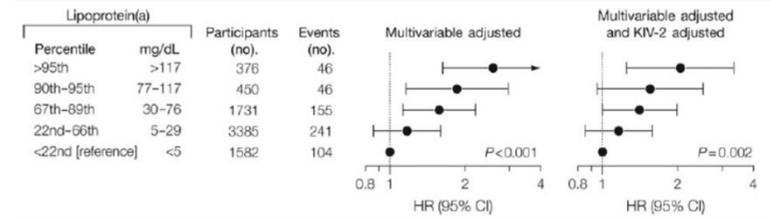
*La Lp(a) ne figure plus à la nomenclature :  
acte considéré comme obsolète depuis juillet 2015*

### Comment la doser?

- Immunodosage non affecté par la taille de l'apo(a), utilisant Ac épitope unique pour apo(a)
- Expression **nmol/L**

### Quel seuil?

- Risque proportionnel



- Apparition du risque
  - NSFA : **125 nmol/L**
  - Nordestgaard : **0.5g /L**
- Risque majeure >95 percentile

*Nette augmentation de la Lp(a). Risque athéromogène augmenté.*

*Forte élévation de la Lp(a), cofacteur de risque athéromotique. Une enquête familiale et/ou un avis spécialisé complémentaire pourrait être utile*

## Pour aller plus loin

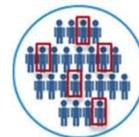
### Explorations biochimiques complémentaires

- Dosages d'apolipoprotéines, d'activité enzymatique, des différentes fraction lipoprotéines par ultracentrifugation...
- Centres Clinico-Biologiques des Lipides et de l'Athérosclérose (CCBL) sous l'égide de la NSFA  
→ Campagne labellisation en cours
- LYON
  - Hypertriglycéridémie
  - Dysbetalipoprotéïnémie
  - Hypobetalipoprotéïnémie

### Explorations génétiques

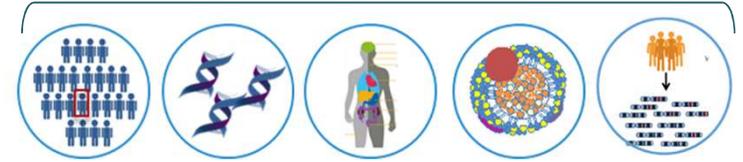
- Mise en évidence de variants délétères sur gènes = diagnostic de confirmation
- CCBL et Sous réseau Dyslipidémies ANPGM
- LYON : Stratégie NGS Dysliseq<sup>®</sup>

#### Panel de 1<sup>ère</sup> intention



Dysli monogéniques fréquentes

#### Panel étendu



Dysli monogéniques rares    Formes polygéniques    Formes syndromiques    Gènes métabolisme lipoprotéines    Gènes GWAS

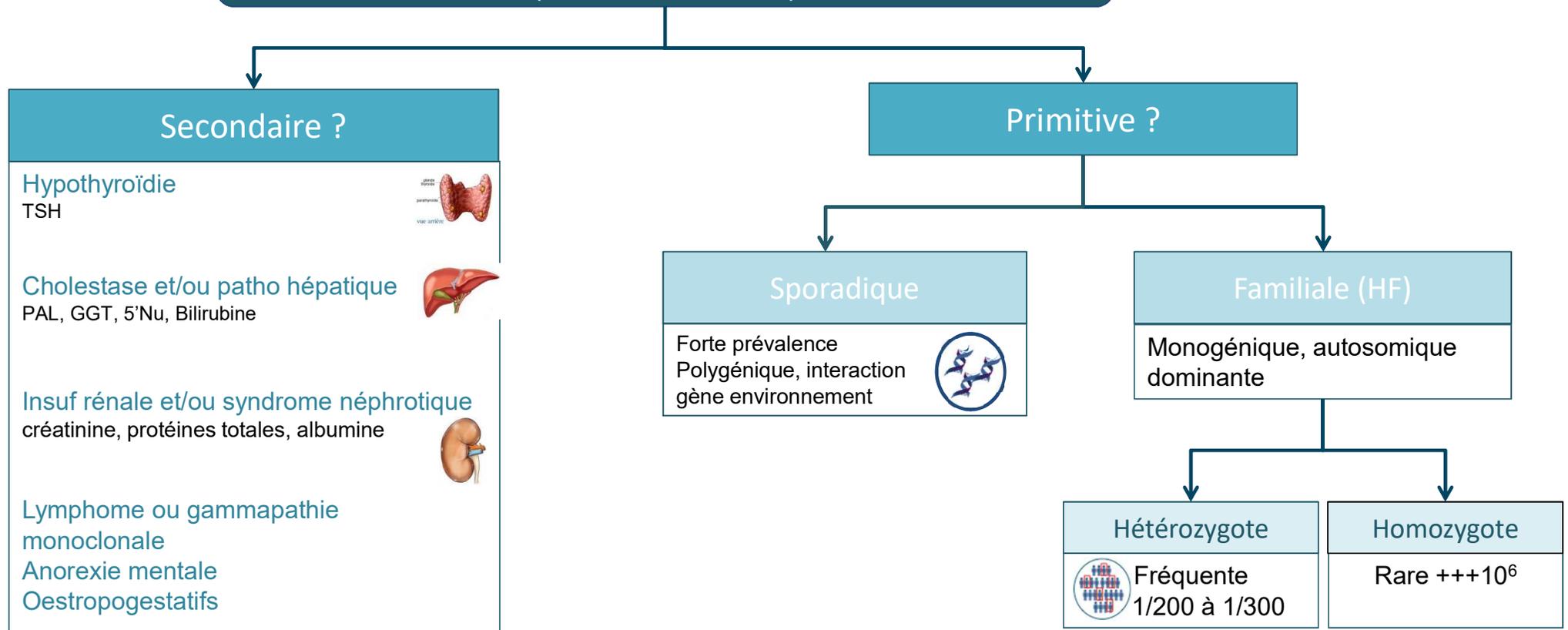
Marmontel et al. Clin Gen 2020

# HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

# Démarche diagnostique



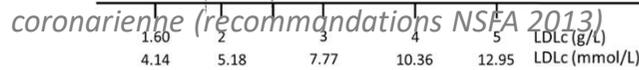
Hypercholestérolémie pure = type IIa  
(C-HDL et TG ≈ N)



## Quand évoquer une HF

- EAL
  - LDL-c : probable si  $> 6,5$  mmol/L
  - Pas d'exploration phénotypique complémentaire

En l'absence de cause secondaire, bilan lipidique compatible avec une hypercholestérolémie familiale en cas de LDL-C  $> 4,9$  mmol/L (1,90 g/L) chez l'adulte et  $> 4,15$  mmol/L (1,60 g/L) chez l'enfant ayant un autre critère (transmission familiale et/ou xanthome tendineux et/ou maladie coronarienne (recommandations NSFA 2013))

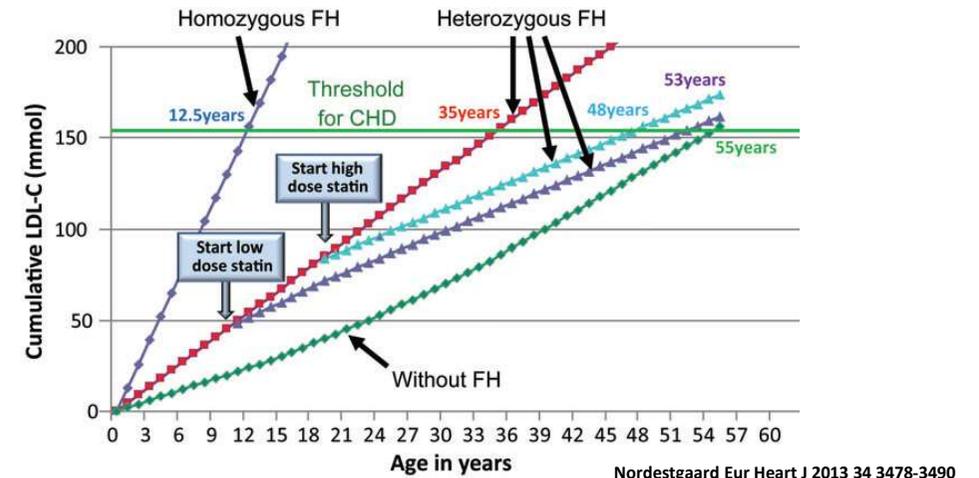
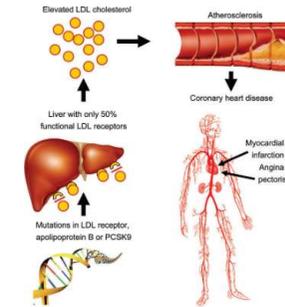


- Clinique
  - Dépôts extra- vasculaires de cholestérol
  - Antécédents cardio-vasculaires personnels ou familiaux

→ Utilisation de score clinico-biologique comme Dutch Lipid Clinic Network ou DLCN (la plus utilisée en pratique) ou Simon Broome

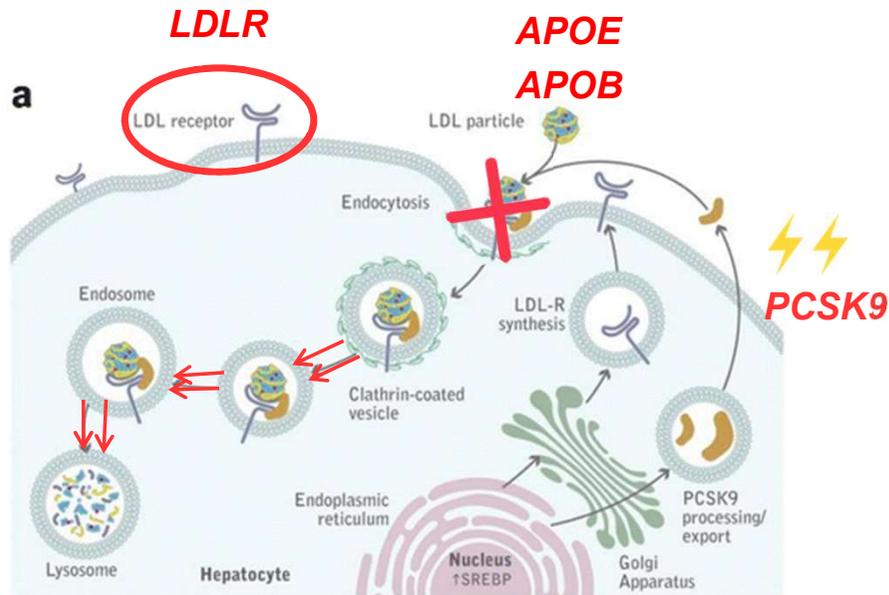
## Pourquoi évoquer une HF

- Risque cardiovasculaire +++



# Diagnostic génétique : Panel de 1<sup>ère</sup> intention

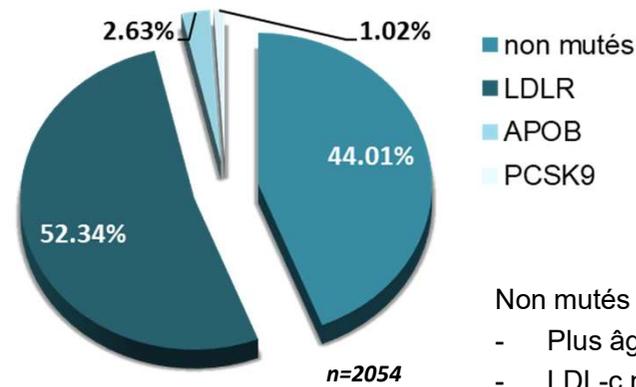
## Hypercholestérolémies monogénique autosomique dominante



D'après Stoekenbroek BMC Medicine 2015 13: 258

Composition gènes du panel harmonisées au sein du réseau National Dyslipidémies

Lyon : ≈ 300 propositus par an

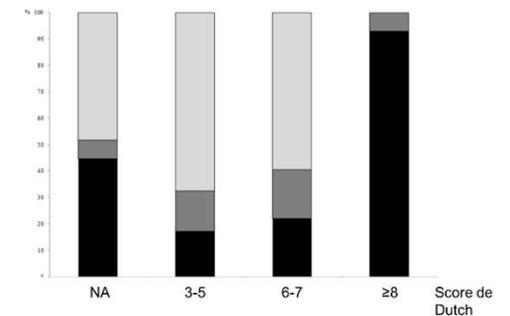


Non mutés versus mutés :

- Plus âgés (30.2 vs 21.9 ans)
- LDL-c moins élevé (2.65 versus 2.92 g/L)

D'après Rabes Cur Opin Lipidol 2018

## Taux de positivité varie en fonction du DLNC

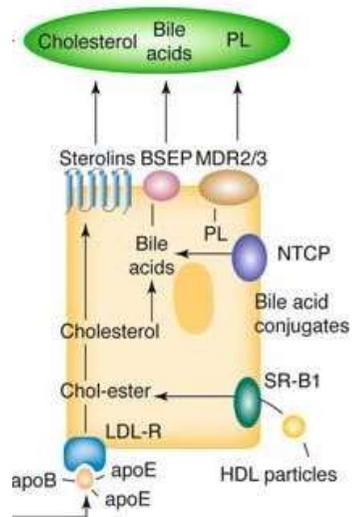


# Diagnostic génétique : Panel de 2<sup>ème</sup> intention

Hypercholestérolémies monogénique rare, formes récessives

## Sitostérolémies

*ABCG5, ABCG8*

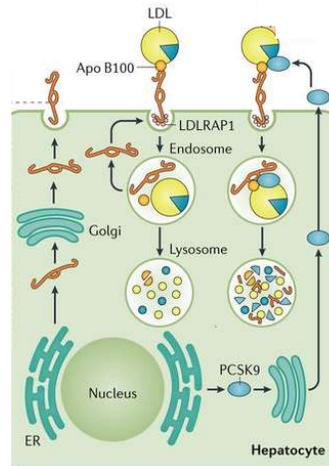


Adapté de Hazard Pflugers Arch. 2007

Patel S, JLR 2018  
Hazard Pflugers Arch. 2007

## ARH

Hypercholestérolémie autosomique récessive  
*LDLRAP1*



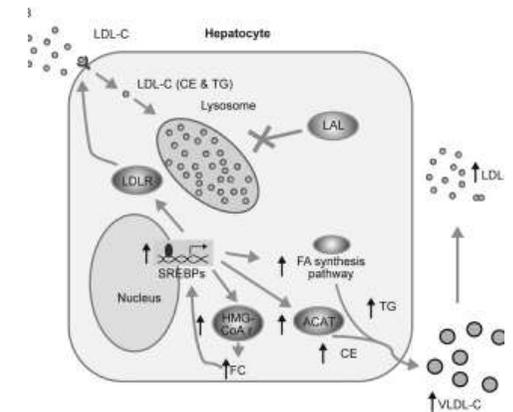
Adapté de Defesche Nat Rev Dis Primers 2017

Fellin Gene 2015  
Soutar ATVB 2003

JFBM 2022 - O. MARMONTEL

## Wolman/CESD

Déficit en lipase acide lysosomiale  
*LIPA*



Adapté de Reiner Atherosclerosis 2014

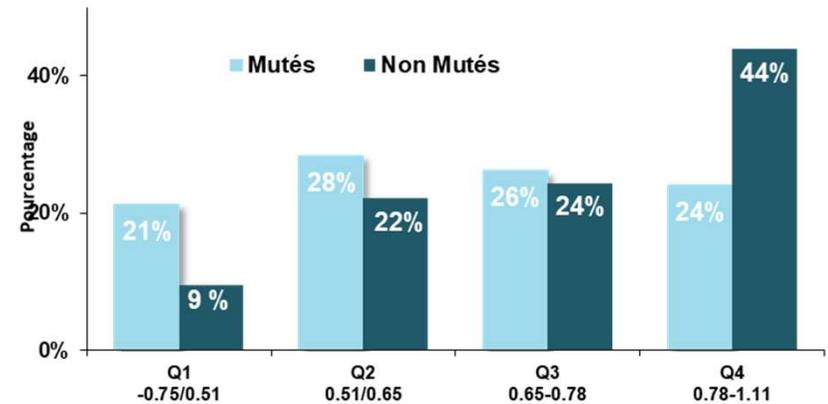
Reiner Atherosclerosis 2014  
Bernstein J Hepatol 2014  
Pericleous Lancet Gastro 2017

## Diagnostic génétique : FH polygénique

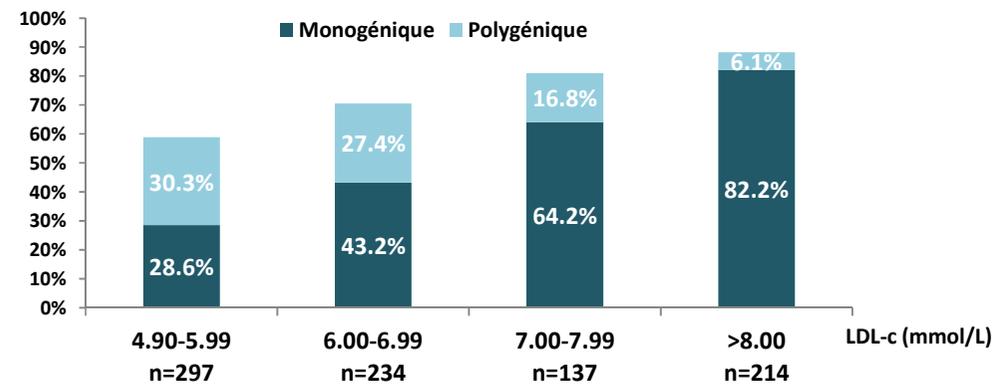
- Hypercholestérolémie liée à la présence de multiples polymorphismes (SNP) qui augmentent le cholestérol LDL
- SNP → calcul de scores
  - Score 12 SNP<sup>1</sup> puis diminué à 6 SNP<sup>2</sup>
  - Score 10 SNP<sup>3</sup>
  - Jusqu'à des millions de SNP<sup>4</sup>
- Compromis entre précision et contraintes techniques
- Etude de la répartition des scores
  - Quartile / Décile / Percentile
  - Problématique de la population de référence +++

**Non rendu actuellement en routine**

Distribution des patients FH avec mutation (n=450) et sans mutation (n=432)



Pourcentage de patients FH ayant un variant monogénique ou une base polygénique



INTRODUCTION

EAL

HYPERCHOLESTEROLEMIE  
FAMILIALE

**DYSBETALIPOPROTEINEMIE**

HYPERTRIGLYCERIDEMIE

HYPOCHOLESTEROLEMIE

TAKE HOME MESSAGE

# DYSBETALIPOPROTEINEMIES

## Quand évoquer une dysbeta

- EAL
  - Hyperlipidémie mixte
  - Dosage de l'apoB et calcul du ratio CT/ApoB +++
- si ratio > 2,8-3,0 = forte suspicion de type III

*Suspicion de dysbétalipoprotéinémie de type III : un génotypage de l'APOE pourrait être utile.*

- Clinique

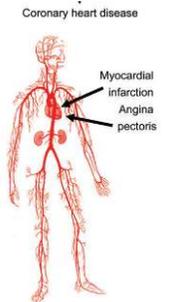
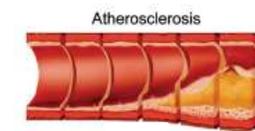
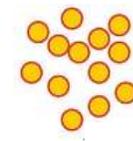


Marais Crit Rev Clin Lab Sci 2014

## Pourquoi évoquer une dysbeta

- Risque cardiovasculaire +++
  - Accumulation de remnants

↑ remnants

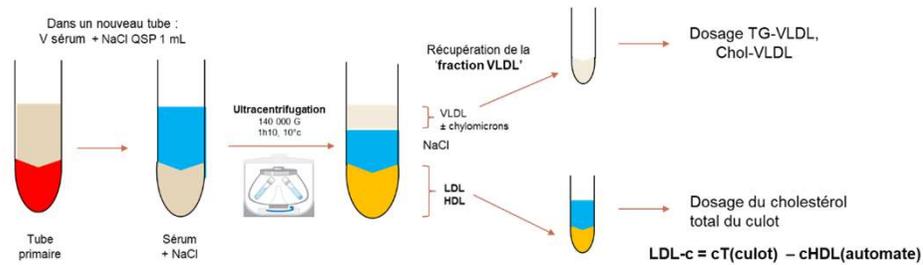


- 75% des dysbétalipoprotéinémies seraient non-diagnostiquées
  - Rôle du Biologiste Médicale +++

Koopal Journal of Clinical Lipidology 2017

# Explorations biochimiques complémentaires

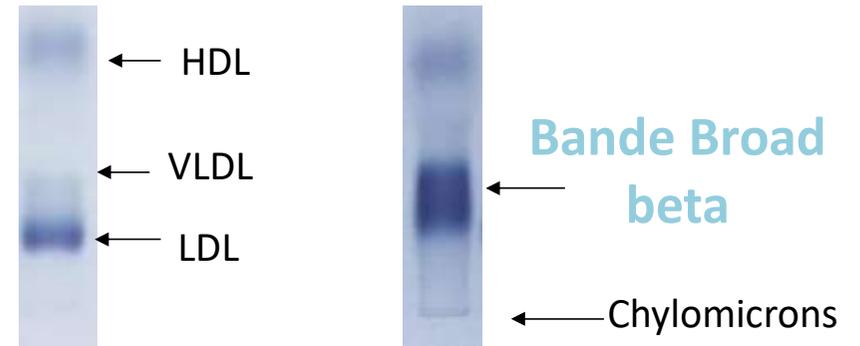
## Ultracentrifugation



- Dosage cholestérol-LDL par ultracentrifugation (méthode de référence en cas types III)  
→ Dans les type III LDL<sub>ultra</sub> < LDL<sub>calculé</sub>
  - Etude de la composition de la Fraction VLDL
    - Utilisation de ratio
      - Chol-VLDL/TG-VLDL
      - Chol-VLDL/TG-Totaux
- ↑ = enrichissement en cholestérol  
= présence d'IDL

## Lipidogramme

A la recherche d'une bande broad beta



Normal

Type III

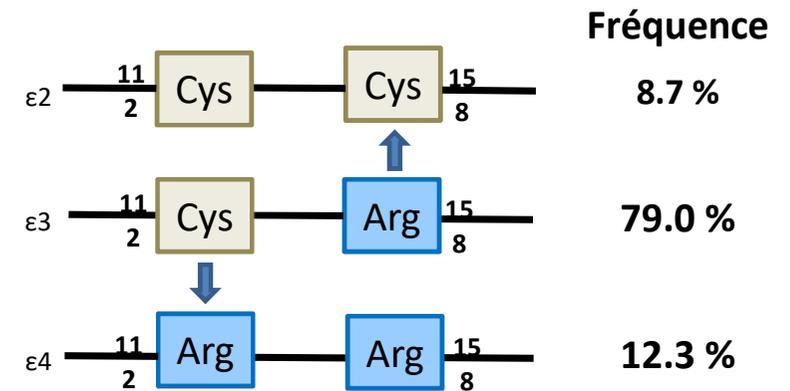
Diagnostic biochimique dysbeta (type III)

=

Faisceau d'arguments

## Diagnostic génétique : forme « classique » récessive

- Séquençage du gène de l'**APOE**
- 2 polymorphismes correspondant à des SNP au niveau codon 112 et 158
- 6 phénotypes différents :
  - 3 homozygotes : **E2/E2**, E3/E3, E4/E4
  - 3 hétérozygotes : E3/E2, E4/E3, E4/E2



Schiele Atherosclerosis 2000

Homozygote **E2/E2** = prédisposition à la dysβlipoprotéinémie (≈1% de la pop)



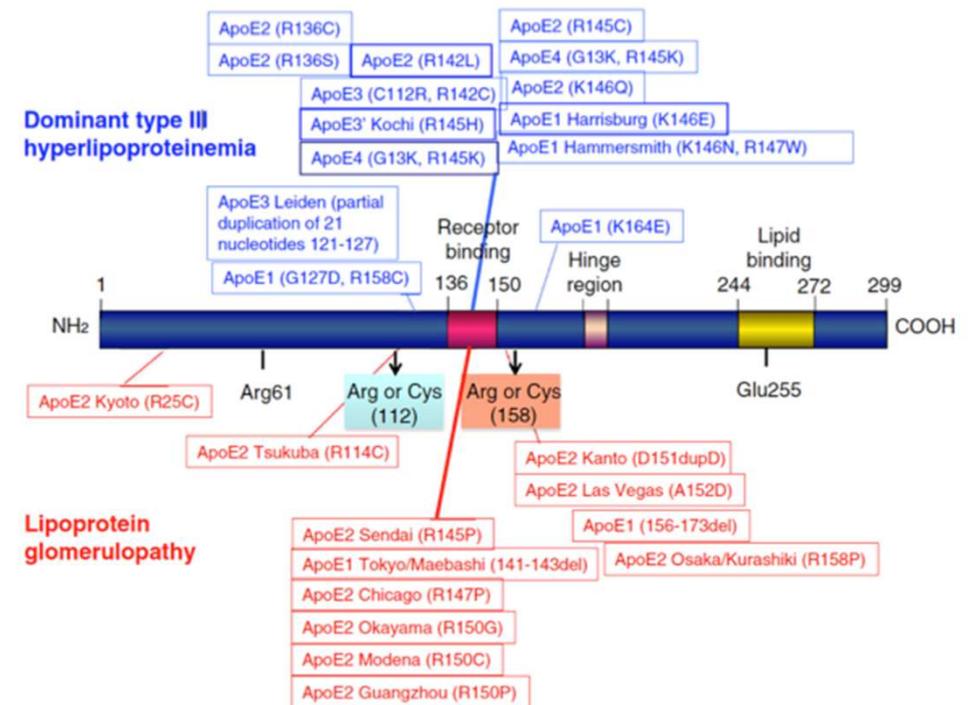
Seulement 10% développeront en dysβlipoprotéinémie

Facteur prédisposant supplémentaire nécessaire +++

(obésité, insulino-résistance, DT2, certains médicaments, alcoolisme chronique, ménopause, dysthyroïdie)

## Diagnostic génétique : forme autosomique dominante

- Variants rares du gène *APOE*
  - Transmission autosomique dominante
  - Pénétrance incomplète / variable
- Nombreux phénotypes associés aux variants *APOE*
  - Autres dyslipidémies : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
  - Glomérulopathie lipoprotéique
  - Démence



Matsunaga Clin Exp Nephrol 2014

INTRODUCTION

EAL

HYPERCHOLESTEROLEMIE  
FAMILIALE

DYSBETALIPOPROTEINEMIE

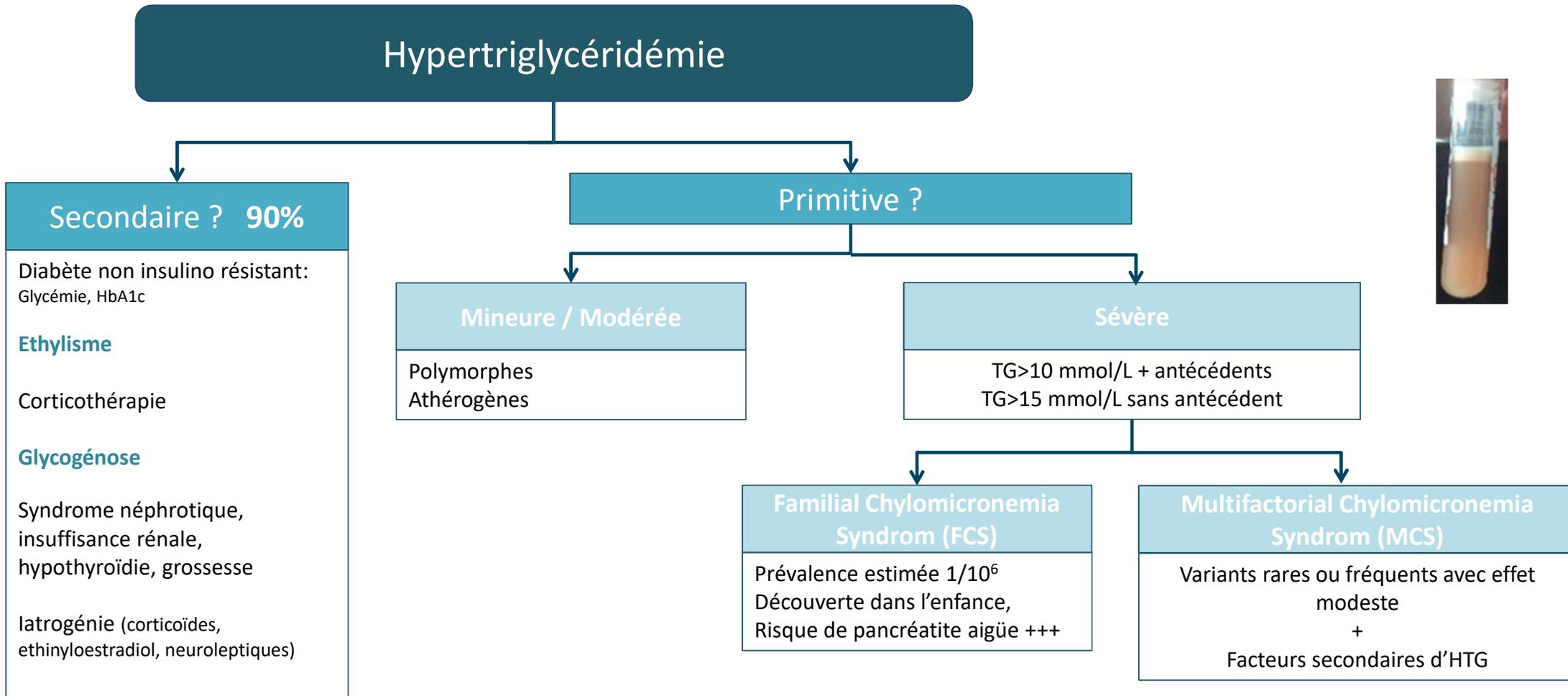
**HYPERTRIGLYCERIDEMIE**

HYPOCHOLESTEROLEMIE

TAKE HOME MESSAGE

# HYPERTRIGLYCERIDEMIE

# Démarche diagnostique



## Quand évoquer un FCS

### Recruitment phase

Severe primary HTG (fasting TGs >10 mmol/L or 885 mg/dL)

### Patient pre-selection in non-acute setting

1. Fasting TGs >10 mmol/L for 3 consecutive blood analyses (+5)<sup>a</sup>
  - Fasting TGs >20 mmol/L at least once (+1)
2. Previous TGs <2 mmol/L (-5)
3. No secondary factor<sup>b</sup> (except pregnancy<sup>c</sup> and ethinylestradiol) (+2)
4. History of pancreatitis (+1)
5. Unexplained recurrent abdominal pain (+1)
6. No history of familial combined hyperlipidaemia (+1)
7. No response (TG decrease <20%) to hypolipidaemic treatment (+1)
8. Onset of symptoms at age:
  - <40 years (+1)
  - <20 years (+2)
  - <10 years (+3)

FCS score:  
 ≥10: FCS very likely  
 ≤9: FCS unlikely  
 ≤8: FCS very unlikely

## Pourquoi évoquer un FCS

- Risque de pancréatite+++

- Risque vital en aigüe
  - Proposition lipase en présence de symptômes
- Risque pancréatique chronique et insuffisance pancréatique à long terme

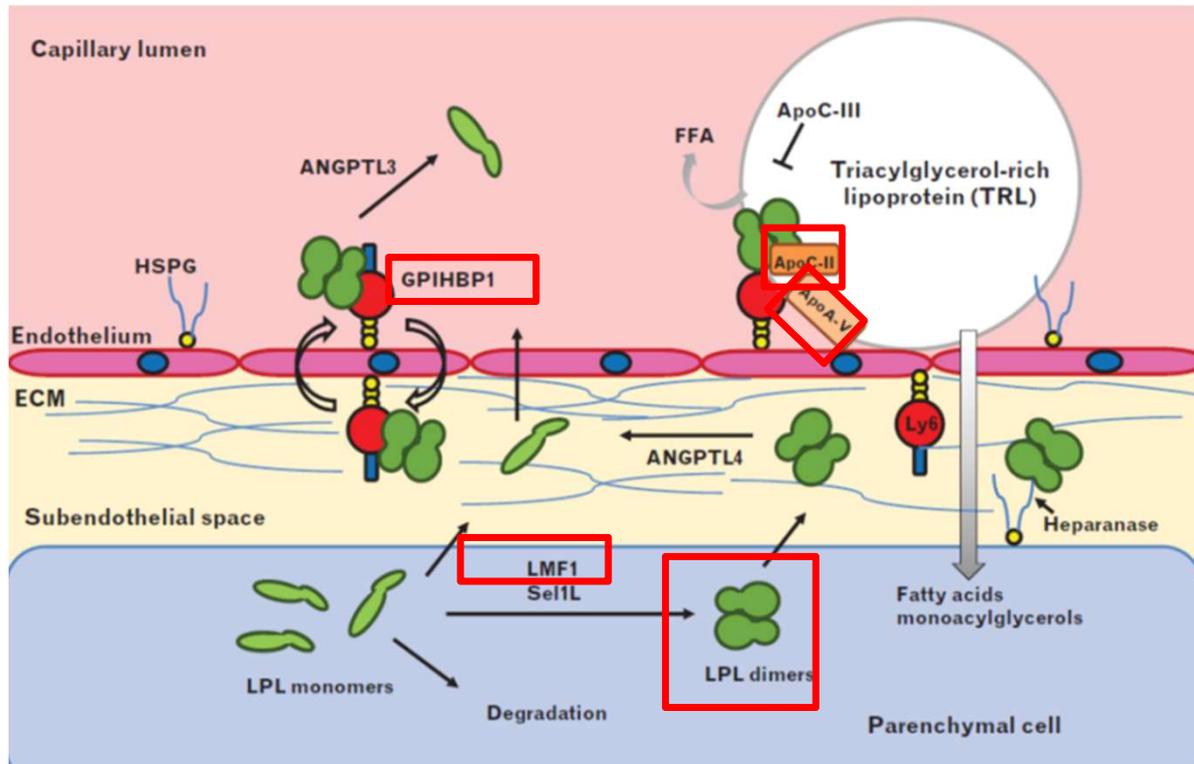
*Aussi vrai pour MCS mais récurrence +++ FCS*



- Accès thérapies nouvelles

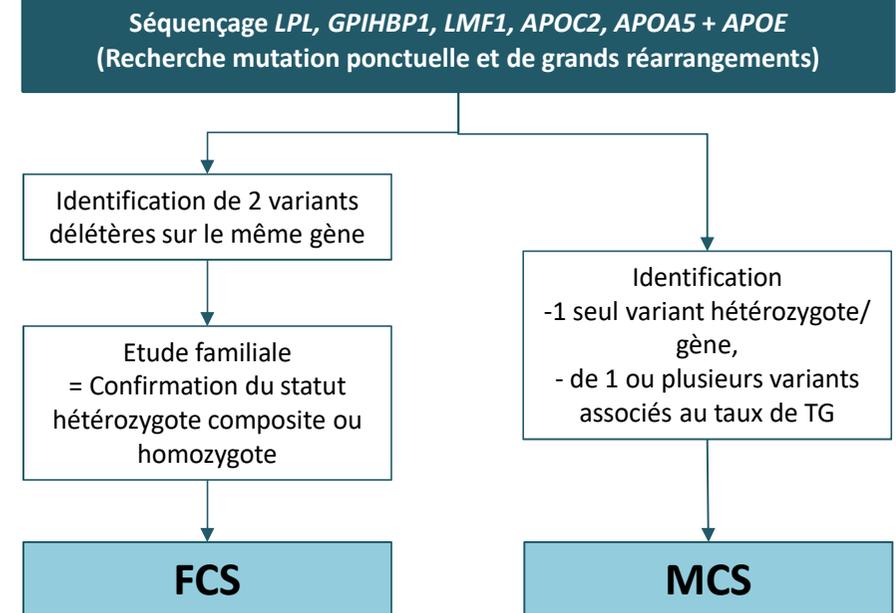
Un traitement par oligonucléotides antisens anti-Apo-C3 peut être envisagé, avec l'aval de la RCP nationale « Pancreatic Rare Diseases » (PaRaDis), pour les cas de FCS génétiquement documentés avec antécédents de pancréatite aiguë, non contrôlé par un régime hypolipidique

# Diagnostic génétique



Olivecrona et al., Current opinion in lipidology, 2016

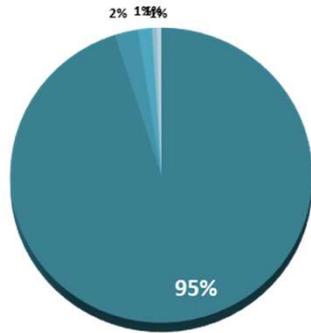
## Gold standard +++



Arbre décisionnel ANPGM en cours de rédaction, d'après Stroes 2017 Atherosclerosis

Lyon ≈ 130 propositus

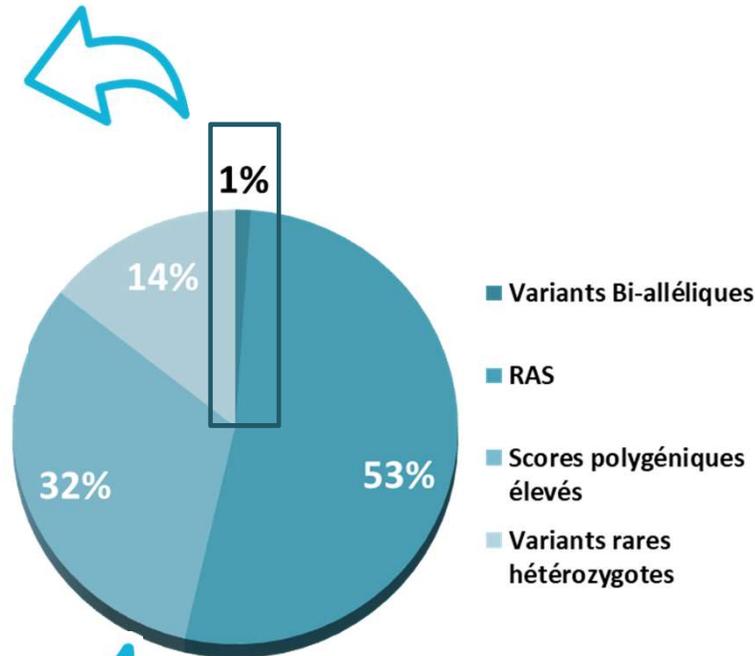
# Diagnosticque génétique



## Etiologie FCS

Lewis et al. Endocrin review 2015

- LPL
- APOC2
- APOA5
- GPIHBP1
- LMF1



Dron et al Journal of clinical lipidology, 2019

## HTG polygénique

Score 16 SNP<sup>1</sup> ou 10 SNP<sup>2</sup>

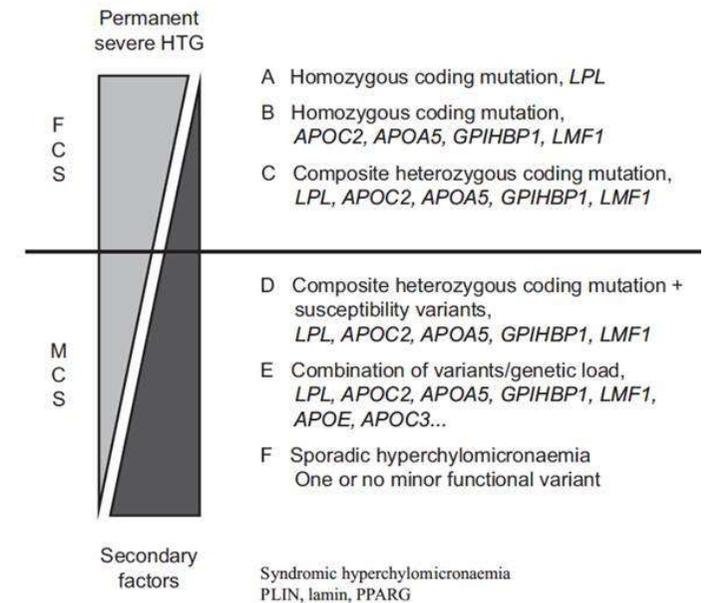
Etude de la répartition des scores

Non rendu actuellement en routine

<sup>1</sup>Dron et al Journal of clinical lipidology, 2019

<sup>2</sup>Hubacek et Atherosclerosis, 2017

## En pratique ....



Moulin et al. Atherosclerosis 2018

## Explorations biochimiques complémentaires

### Ultracentrifugation

- Dosage cholestérol-LDL par ultracentrifugation
- Dosage des triglycérides des chylomicrons

### Apolipoprotéines

- ApoB : en faveur FCS si  $< 0.78$  g/L
- Apo CII et CIII
  - Dépistage déficit en ApoCII
  - Ratio C2/C3 = balance activateur/inhibiteur

O'Dea, J Endocr Soc. 2019

### Lipidogramme

- Evaluation profil électrophorétique globale, rapport chylomicrons/VLDL, présence IDL....

### Activité LPL

- Mesure enzymatique
- Nécessité injection d'héparine à dose décoagulante
- Respect de chaîne du froid +++
- **Déficit si  $< 10$   $\mu\text{mol/L/min}$  \***

\*Valeurs de référence Lyon

Di Filippo, Plos One 2014

### Auto Anticorps

- HTG auto- immune
  - Souvent contexte auto-immun
  - **Prise en charge différente +++**
- **Auto Ac Anti-GPIHBP1 +++++**: Dosage ELISA
- Auto Ac anti LPL : WB difficulté technique +++++

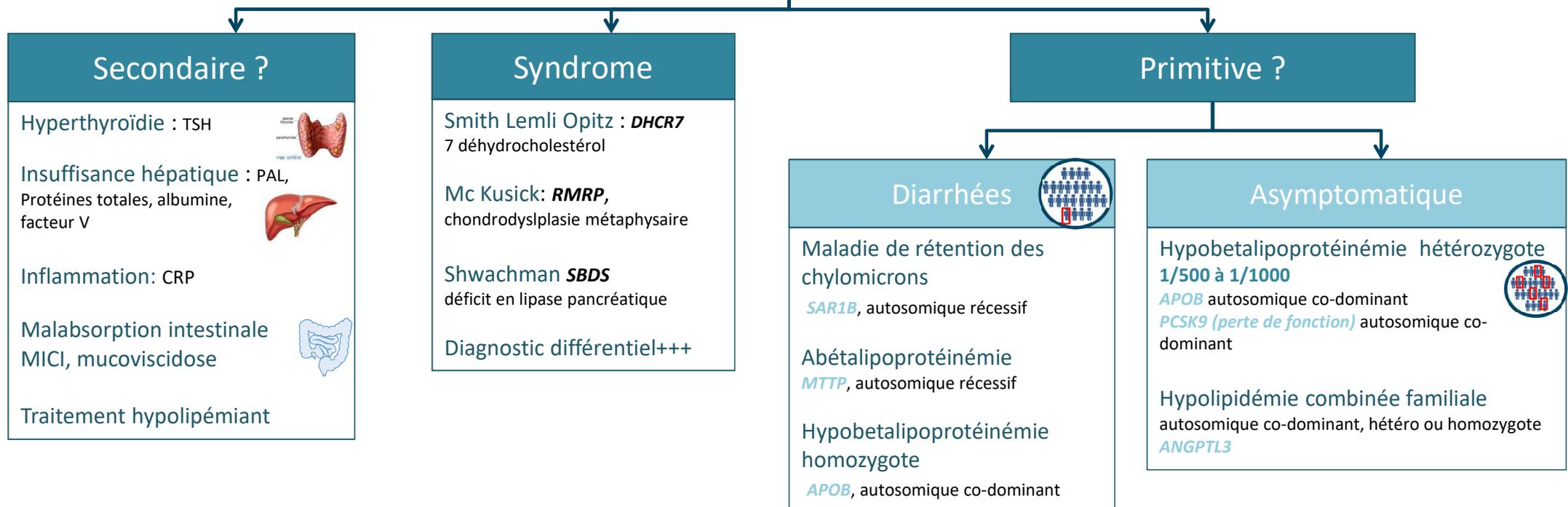
# HYPOCHOLESTEROLEMIE

Lipoprotéines contenant de l'ApoB

# Démarche diagnostique



## Hypobetalipoprotéinémies (FHBL familial hypobetalipoproteinemia)



## Quand évoquer une hypobetalipoprotéinémie

- Découverte fortuite +++  
→ **Rôle du Biologiste Médicale +++**
- LDL-c et ApoB < 5<sup>ème</sup> percentile

*En l'absence d'autres causes évidentes, bilan lipidique compatible avec une hypobétalipoprotéinémie familiale hétérozygote (maladie autosomique dominante). A contrôler et à explorer en cas de persistance inexpiquée*

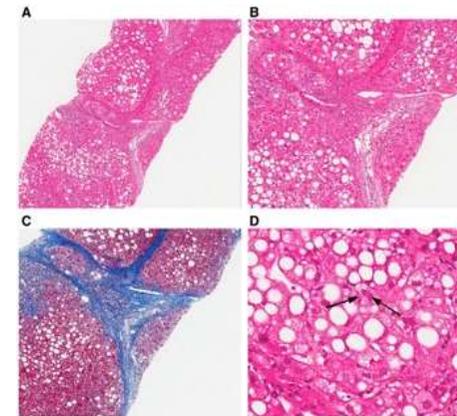
	Hétérozygote FHBL1 (APOB)	Hétérozygote FHBL1	Hétérozygote FHBL2 (ANGPTL3)	Homozygote FHBL2 (ANGPTL3)
n	50	33 <sup>1</sup>	93 <sup>2</sup>	22 <sup>2</sup>
Cholestérol total	3,51 ± 0,62	3,63 ± 0,62	4,1 ± 0,91	1,89 ± 0,49
Triglycérides	0,38 ± 0,40	0,90 ± 0,45	0,90 ± 0,50	0,40 ± 0,10
HDL-C	1,42 ± 0,46	1,55 ± 0,54	1,29 ± 0,31	0,59 ± 0,50
LDL-C	0,88 ± 0,47	1,63 ± 0,59	1,51 ± 0,31	1,08 ± 0,31
ApoB	0,27 ± 0,13		0,8 ± 0,2 g/L	0,5 ± 0,1 g/L

1 Cohen Nature Genetics, 2005 ; Cohen Am J Hum Genet, 2006

2 Minicocci JLR 2013

## Pourquoi évoquer une hypobetalipoprotéinémie

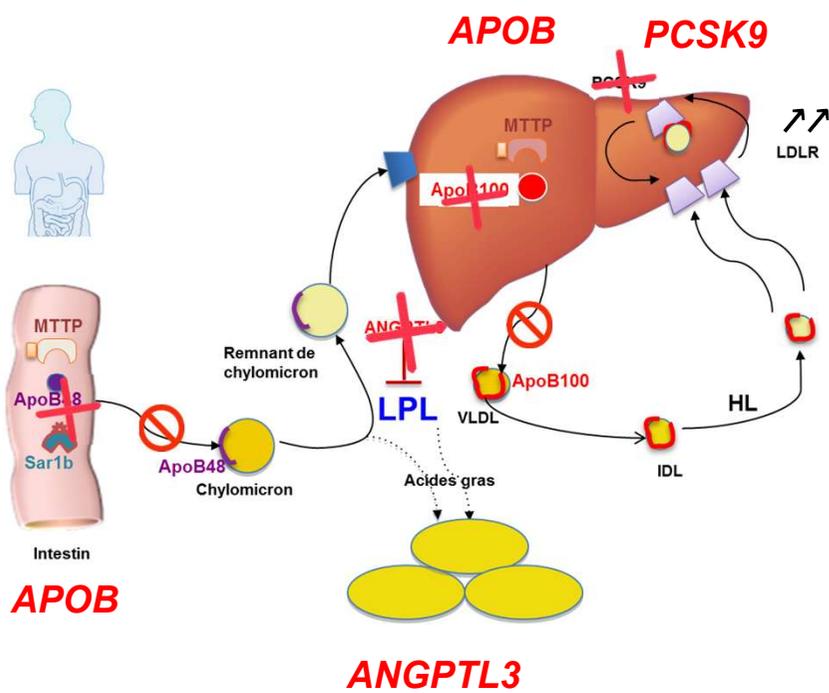
- Risque de **stéatose hépatique** chez porteurs de mutations sur le gène *APOB*
  - Cohorte de 30 patients avec explorations hépatiques:
    - Stéatose : 33%
    - Evolution vers la fibrose : 8/30 dont 1 patient transplanté avant l'âge de 40



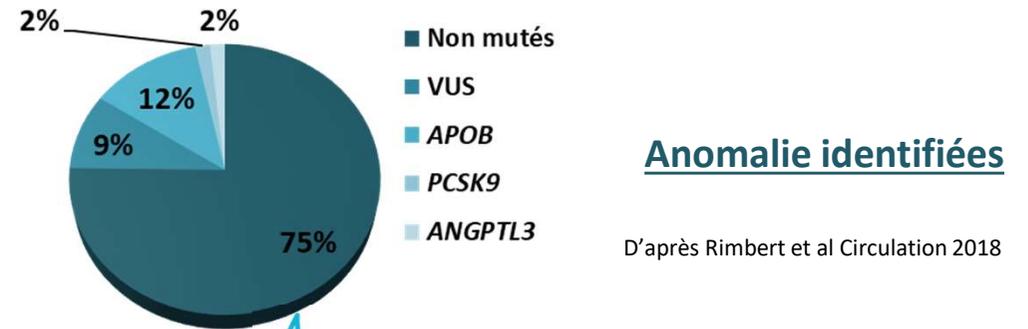
Heeks CCA 2013

Bonnefond Rousselot eur j gastroenterol hepatol 2009

# Diagnostic génétique : Formes monogénique autosomique dominante



Lyon : ≈ 50 propositus par an



- 34% serait des formes polygéniques
- Utilisation des mêmes scores que hypercholesterolemie

Rimbart et al ATVB 2021

## APOB :

ARNm

Un gène = 2 protéine

Intestin  
ApoB48

Foie  
ApoB100

## Mutations associées à une FHBL:

- >200 mutations
- le plus souvent troncature prématurée
- Effet/symptomatologie dépend de la position par rapport à B48

# HYPOCHOLESTEROLEMIE

Lipoprotéines contenant de l'ApoA1

# Démarche diagnostique



## Hypoalphalipoprotéinémies

### Secondaire ?

Insuffisance hépatique :  
PAL, Protéines totales, albumine,  
facteur V



Inflammation sévère (sepsis,  
endocardite, infarctus, ...)  
CRP

Diabète

Hypertriglycéridémie

### Primitive ? Maladie récessive

#### Déficit en ApoA1

**HDL-C <0,10 mmol/L**  
ApoA1 : Indosable  
Estérification du chol : 50% N  
Activité LCAT : 50% N  
LDL-C : N  
TG : N

#### Déficit ABCA1 Maladie de Tangier

**HDL-C <0,25 mmol/L**  
ApoA1 : Indosable  
Estérification du chol : diminué  
Activité LCAT : ND  
LDL-C : Nettement diminué  
TG : >2,3mmol/L

#### Déficit LCAT 2 formes

**HDL-C <0,3-0,5mmol/L**  
ApoA1 : < 0,50 g/L  
Estérification du chol : 0% N (déficit  
LCAT) ou 100% (yeux de chat)  
Activité LCAT : 0% N  
LDL-C : Nettement diminué  
TG : >2,3mmol/L

Confirmation par séquençage du gène correspondant

## Take home message

- Rôle +++ du biologiste médical dans diagnostic dyslipidémies
  - Maladies « Fréquentes »
  - EAL
    - Prestation de conseils+++
  - Du phénotype au génotype
    - Pas d'identité stricte!
- S'appuyer sur un fonctionnement en réseau
  - Dialogue clinico-biologique
  - CCBL et ANPGM
  - RCP Dyslipidémies organisées par Lyon (10/an)

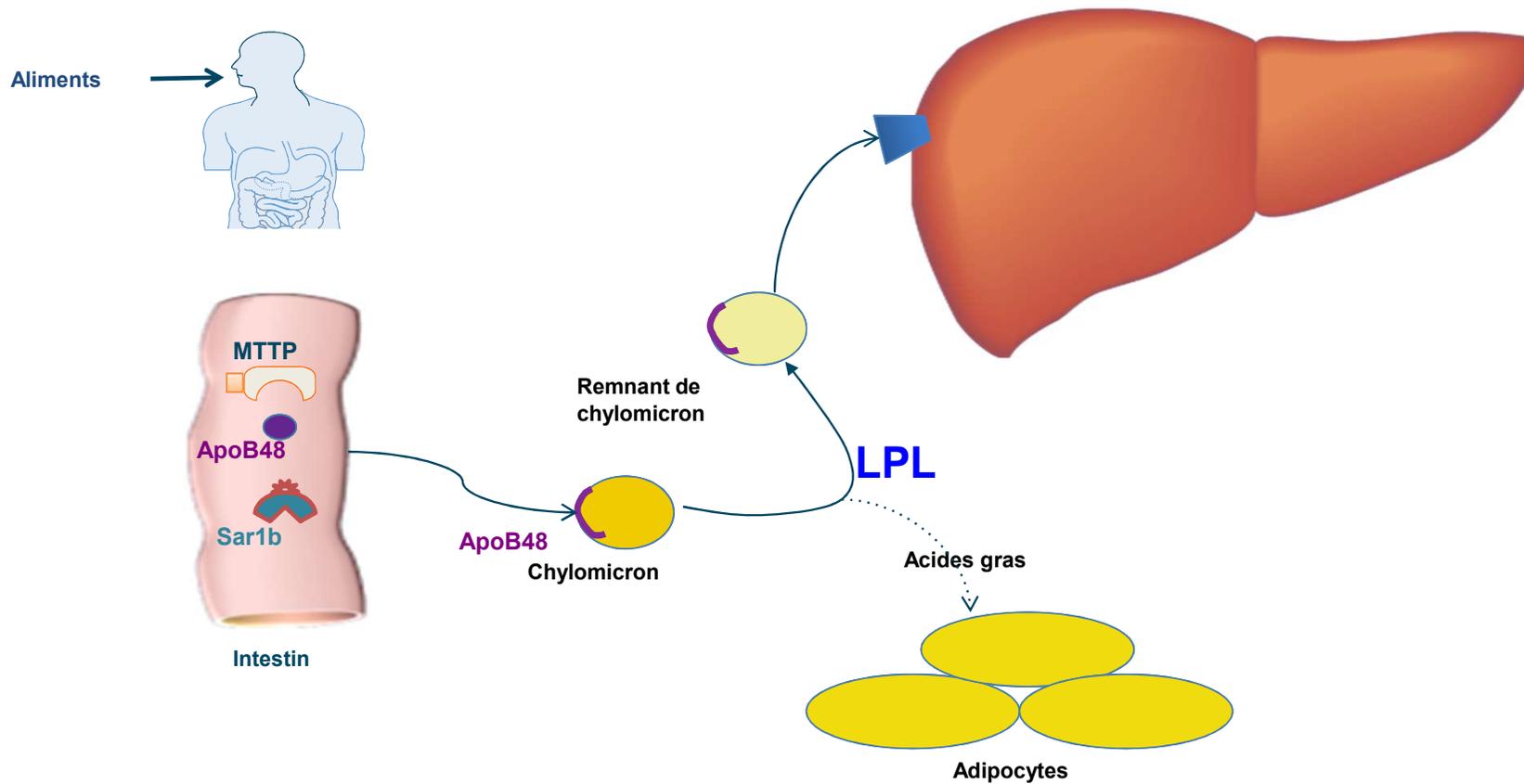


[oriane.marmontel@chu-lyon.fr](mailto:oriane.marmontel@chu-lyon.fr)

METABOLISME DES LIPOPROTEINES

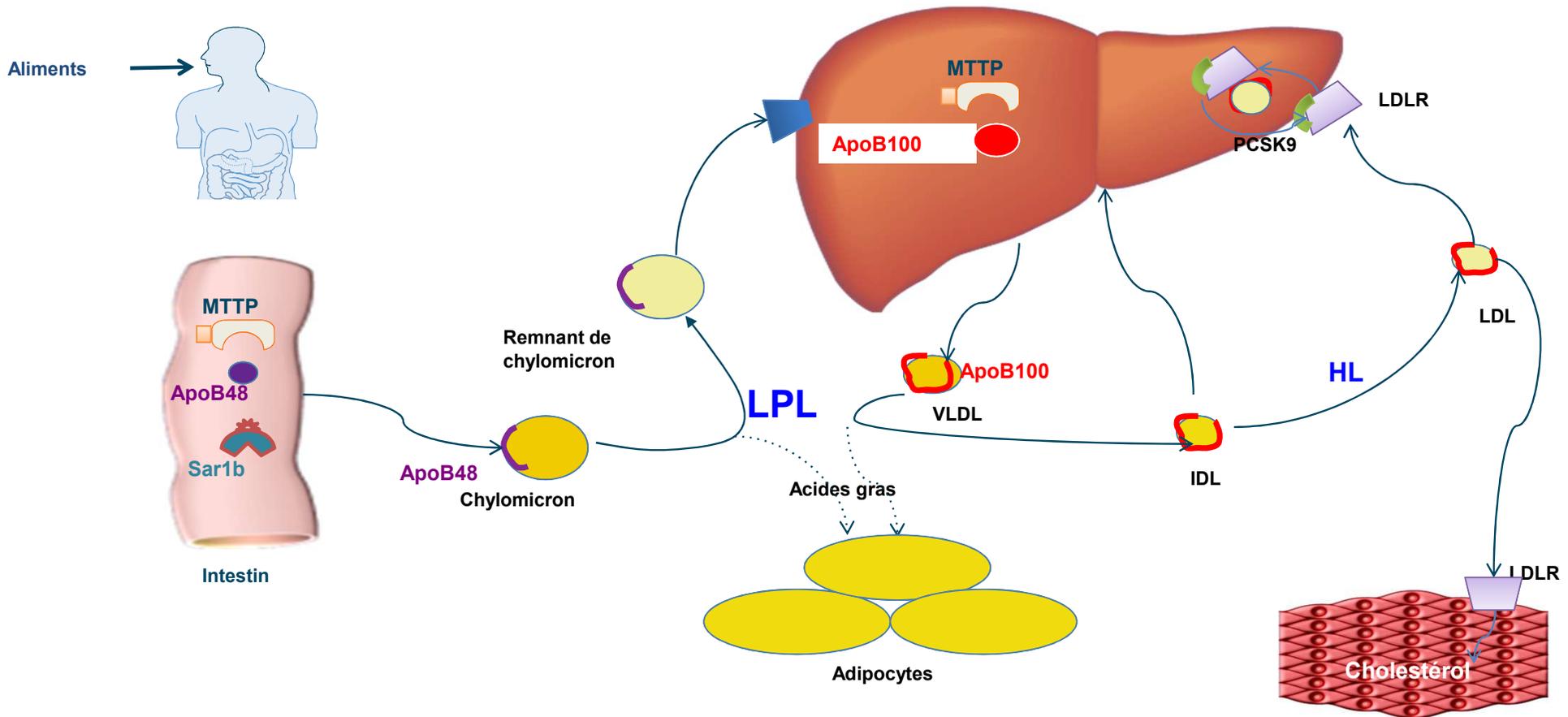
# INTRODUCTION

## Voie exogène



## Voie exogène

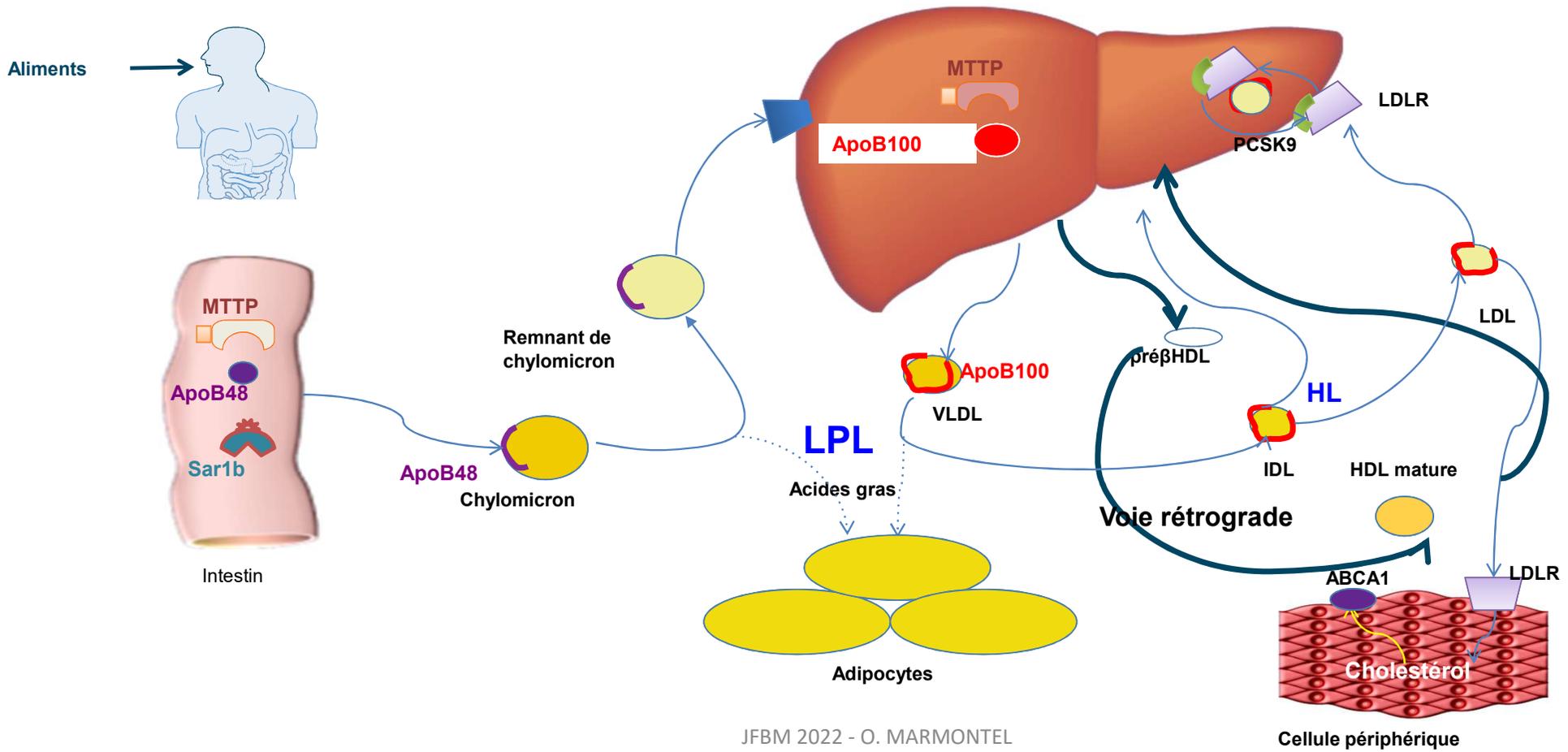
## Voie endogène



Voie exogène

Voie endogène

Voie rétrograde



## Diagnostic génétique : Formes monogéniques autosomiques récessives

- Passent rarement inaperçu sauf FHBL homozygote
- Diagnostic différentiel: intolérance aux protéines de lait de vache, maladie céliaque
- Symptomatologie

