

Exploration biologique des dyslipidémies au laboratoire

Dr Miguel Frias

FAMH en chimie clinique

Laboratoire de Routine et Qualité
Service de Médecine de Laboratoire
Hôpitaux Universitaires de Genève

Introduction

- Lipoprotéines
- Métabolisme des lipoprotéines
- Lipides et Risques cardiovasculaires

Bilan lipidique au laboratoire:

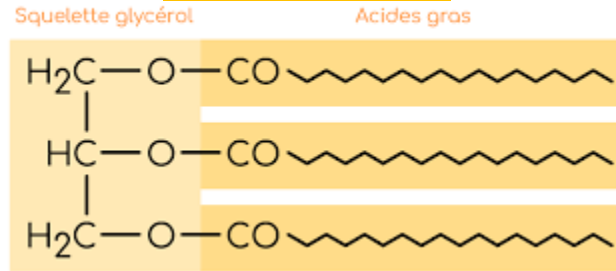
- Triglycérides
- Lipoprotéine à basse densité (LDL-C)
- Apolipoprotéine B
- Lipoprotéine (a)

Cas cliniques

- Electrophorèse des lipoprotéines
- Hypercholestérolémie
- Hypocholestérolémie

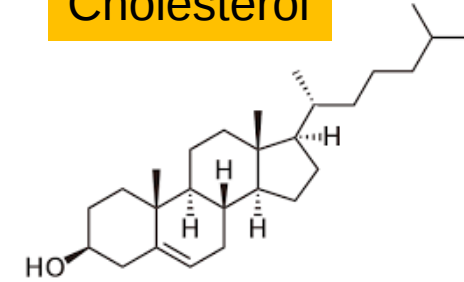
Lipides circulants

Triglycéride

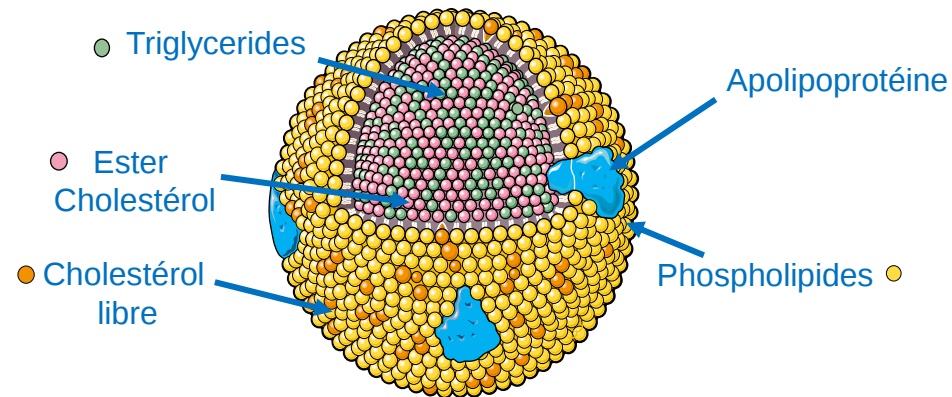


Source d'énergie

Cholestérol



Composé membrane cellulaire
Précurseurs hormones stéroïdiennes,
acides biliaires, vitamine D



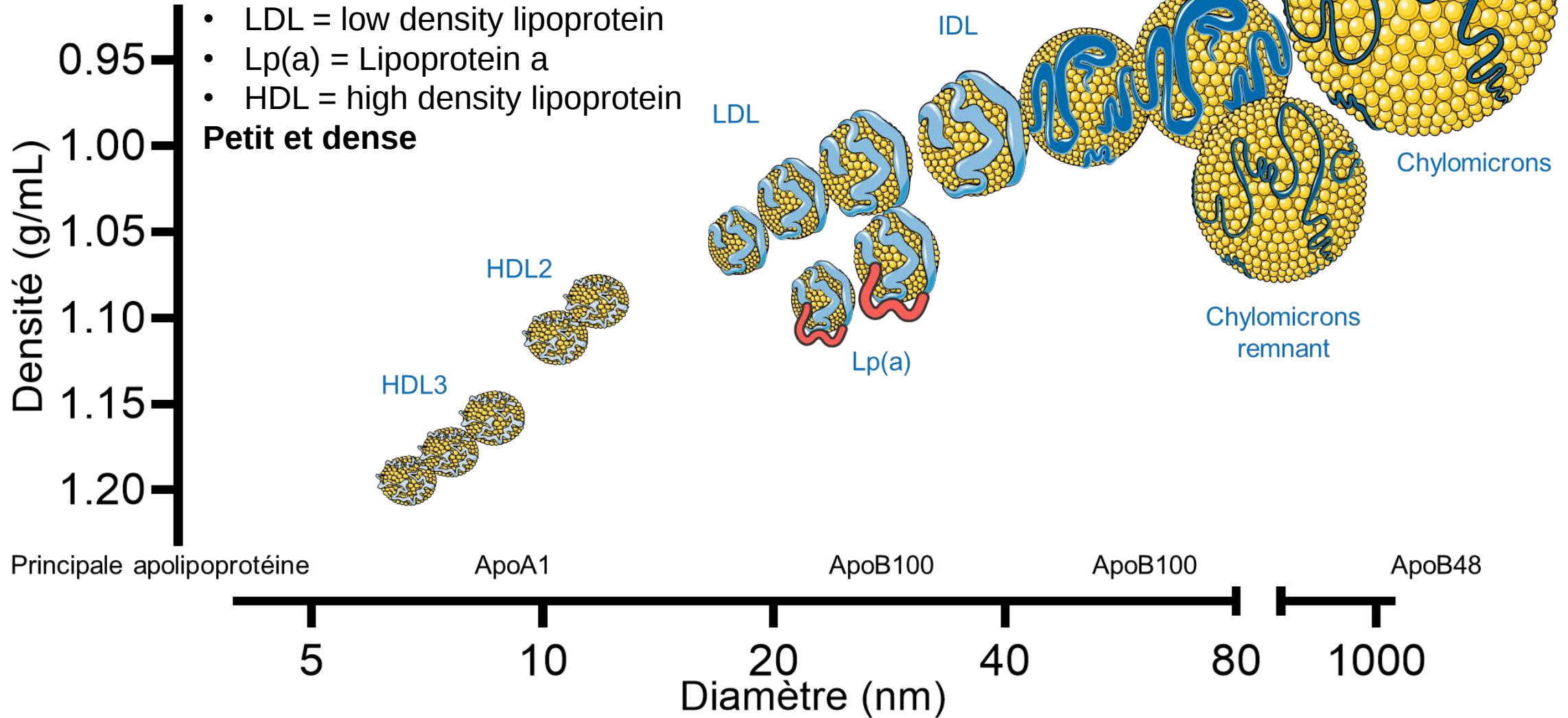
Lipoprotéines

Lipoprotéines: caractéristiques

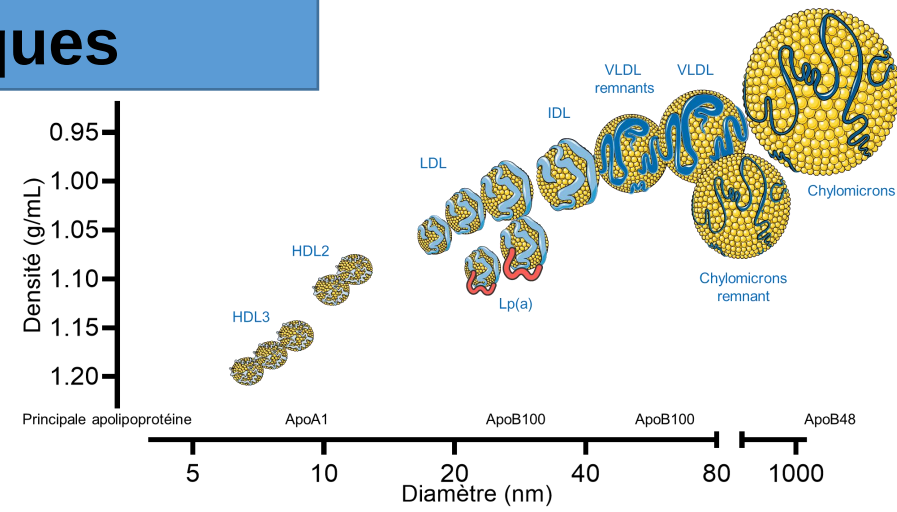
Gros et peu dense

- Chylomicrons
- VLDL = very low-density lipoprotein
- LDL = low density lipoprotein
- Lp(a) = Lipoprotein a
- HDL = high density lipoprotein

Petit et dense

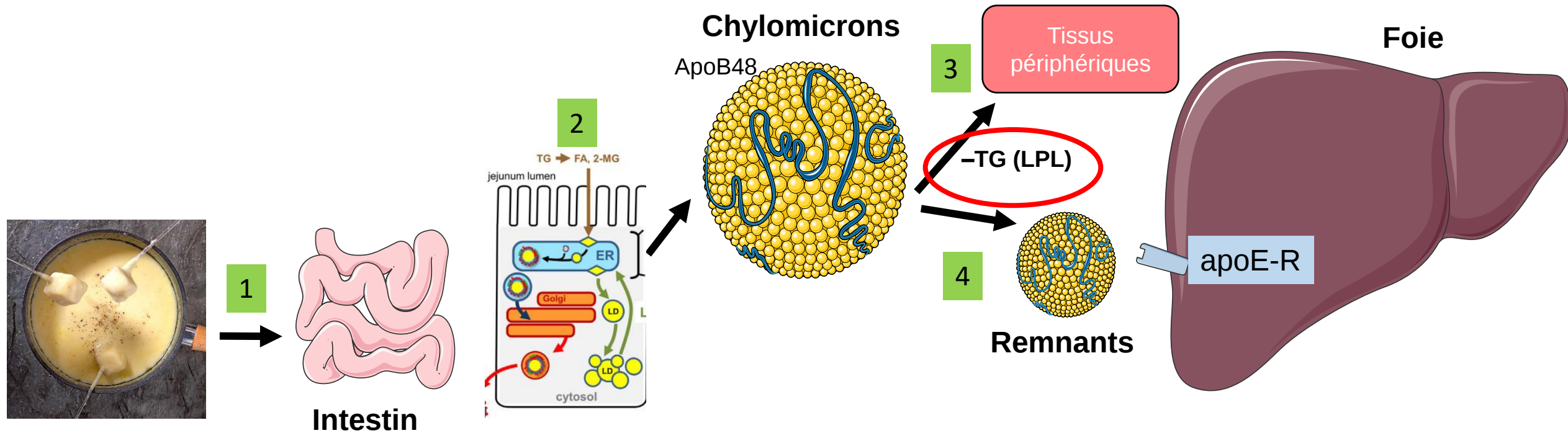


Lipoprotéines: caractéristiques



Lipoprotéines	Origine	Densité (g/mL)	Diamètre (nm)	TG (%)	CE (%)	Chol libre (%)	PLs (%)	Protéines (%)	Principale apo	Autres apos
Chylomicron	Intestins	<0.95	80-1000	90-95	2-4	1	2-6	1-2	apoB-48	apoA1, apoA2, apoA4, apoA5
VLDL	Foie	0.95-1.006	30-80	50-65	8-14	4-7	12-16	10	apoB-100	apoA1, apoC2, apoC3, apoE, apoA5
IDL	VLDL	1.006-1.019	25-30	25-40	32-35	7-11	16-24	15	apoB-100	apoA2, apoC3, apoE
LDL	VLDL	1.019-1.063	20-25	4-6	34-35	6-15	22-26	22	apoB-100	
HDL	Foie	1.063-1.210	8-13	7	10-20	5	55	45-55	apoA1	apoA2, apoC3, apoE, apoM
Lp(a)	Foie	1.006-1.125	25-30	4-8	35-46	6-9	17-24	25-30	apo(a)	apoB-100

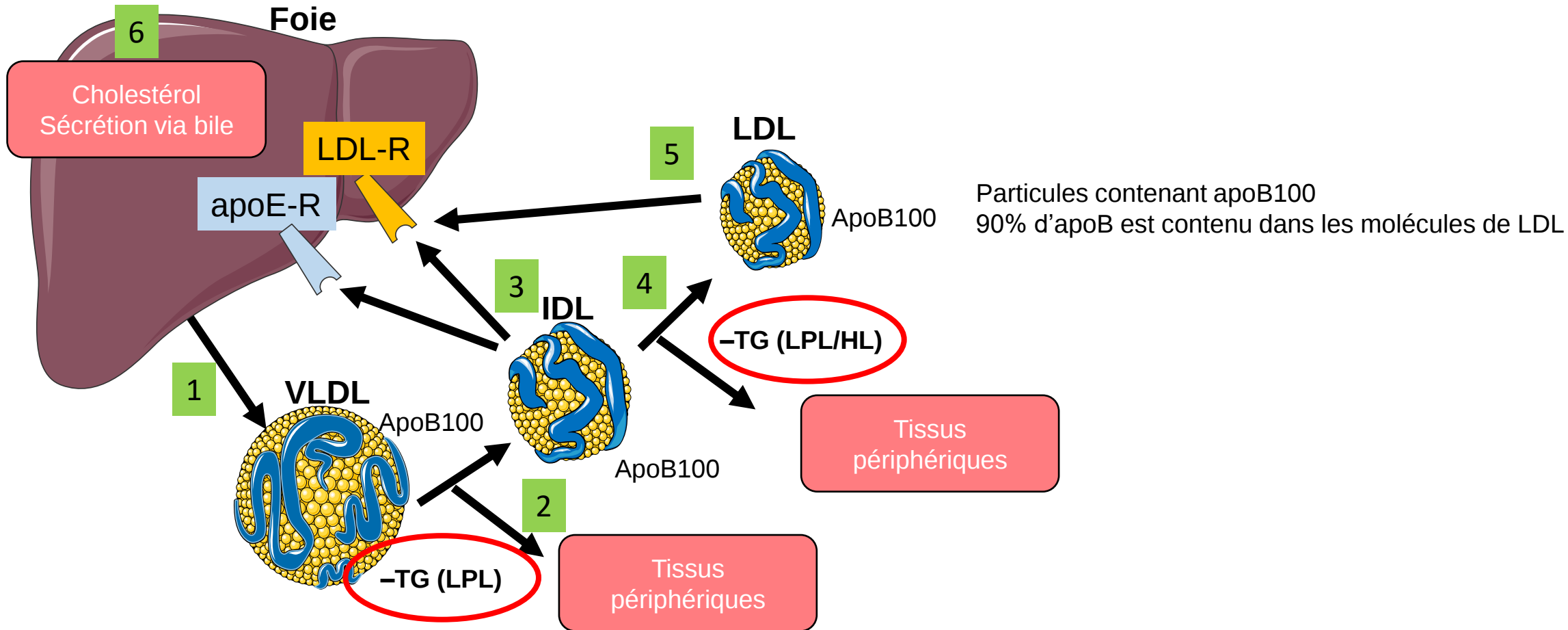
Métabolisme des Lipoprotéines: voie exogène



Adapté de Demignot et al, Biochimie .2014 :96:48-55.
doi: 10.1016/j.biochi.2013.07.009. Epub 2013 Jul 16.

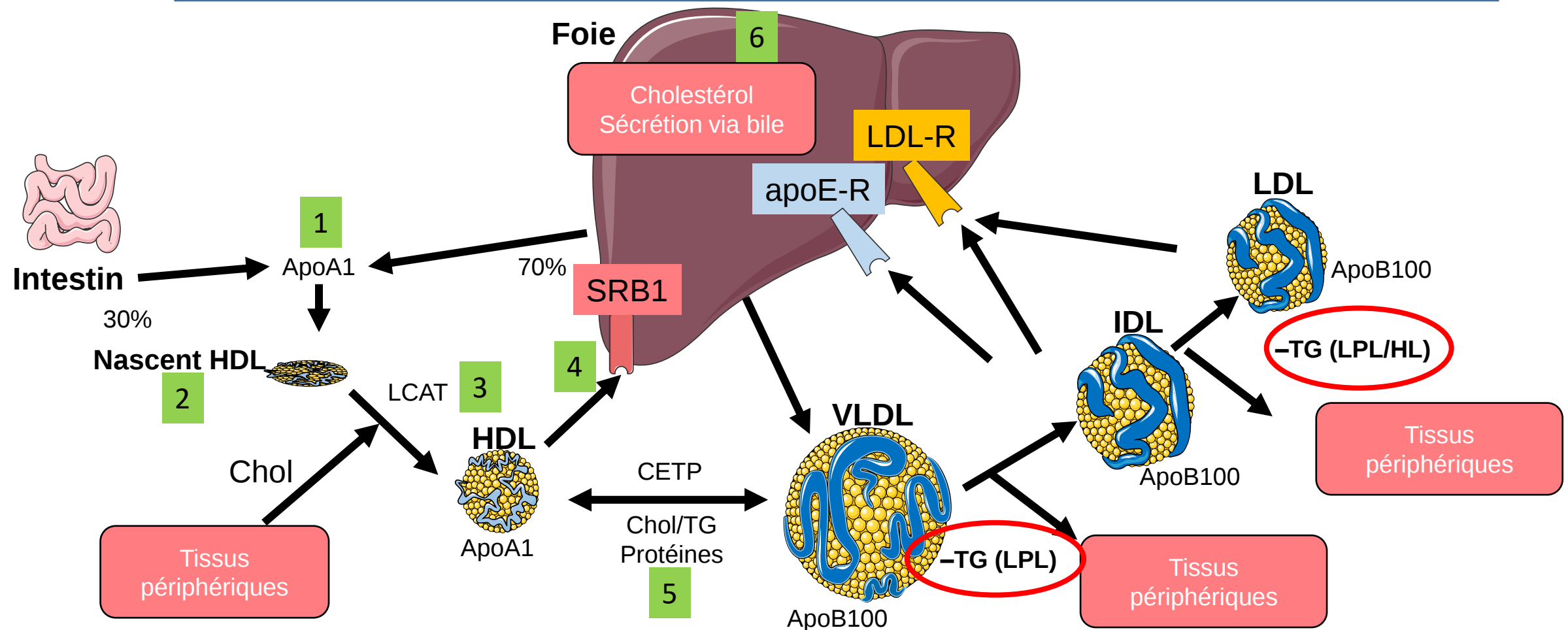
1. Lipides digérés (principalement TG), sont absorbés par les entérocytes
2. Dans l'entérocyte, ils sont incorporés dans **chylomicrons** et relargués dans la circulation
3. Au niveau des organes, les TG transportés par chylomicrons sont clivés en acides gras par lipoprotéine lipase (LPL) et métabolisé par les tissus périphériques (muscles, TA)
4. Chylomicrons appauvris (remnants) sont récupérés par le foie (via apoE-R)

Métabolisme des Lipoprotéines: voie endogène



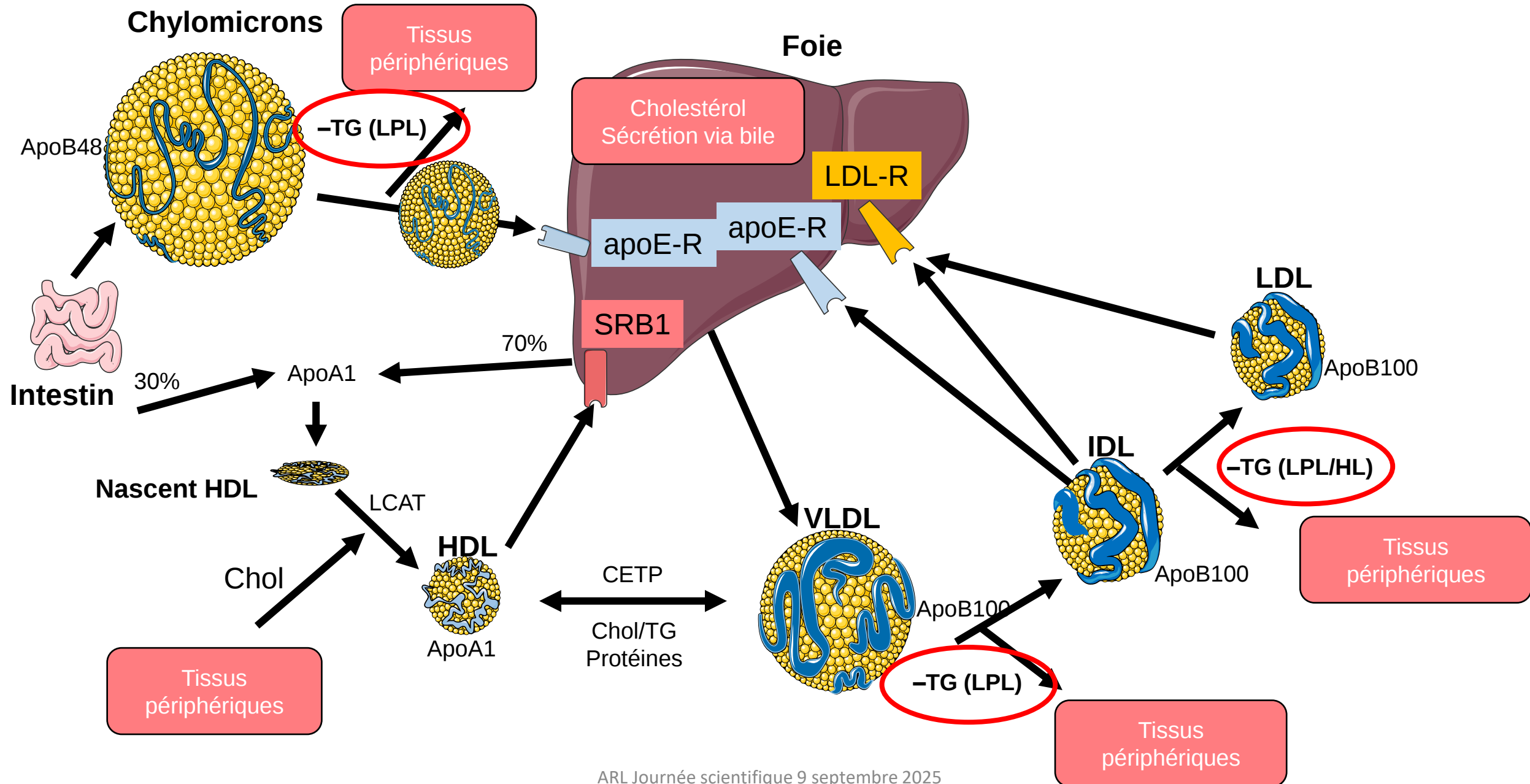
1. Le foie synthétise l'apoB100 et forme des **VLDL** et les relâche dans la circulation
2. Au niveau des organes, TG contenus dans VLDL sont clivés par LPL (endothélium) et métabolisé par tissus
3. **IDL** absorbé par foie via apoE-R et/ou LDL-R
4. IDL transformé en **LDL** via l'action de LPL ou HL (lipase hépatique)
5. LDL absorbé par foie via LDL-R
6. Cholestérol sécrété via la bile

Métabolisme des Lipoprotéines: voie cholestérol inverse HDL



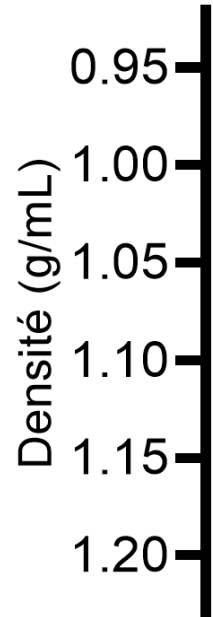
1. Foie et intestins synthétisent et relâchent de l'apoA1
2. apoA1 absorbe des phospholipides et cholestérol (HDL naissant)
3. Cholestérol est esterifié via LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase) => **HDL** mature
4. HDL retourne au foie (SRB1)
5. HDL échange TG/CE et apoprotéines (apoA1, apoE, apoCIII) via CETP (cholesteryl ester transfer protein)
6. Cholestérol sécrété via la bile

Métabolisme des Lipoprotéines: 3 voies pour former un ensemble



Lipides au laboratoire

Sérum/
Plasma



TG



TC

Principale apolipoprotéine

ApoA1

ApoB100

ApoB100

ApoB48

5

10

20

40

80

1000

Diamètre (nm)

HDL-C

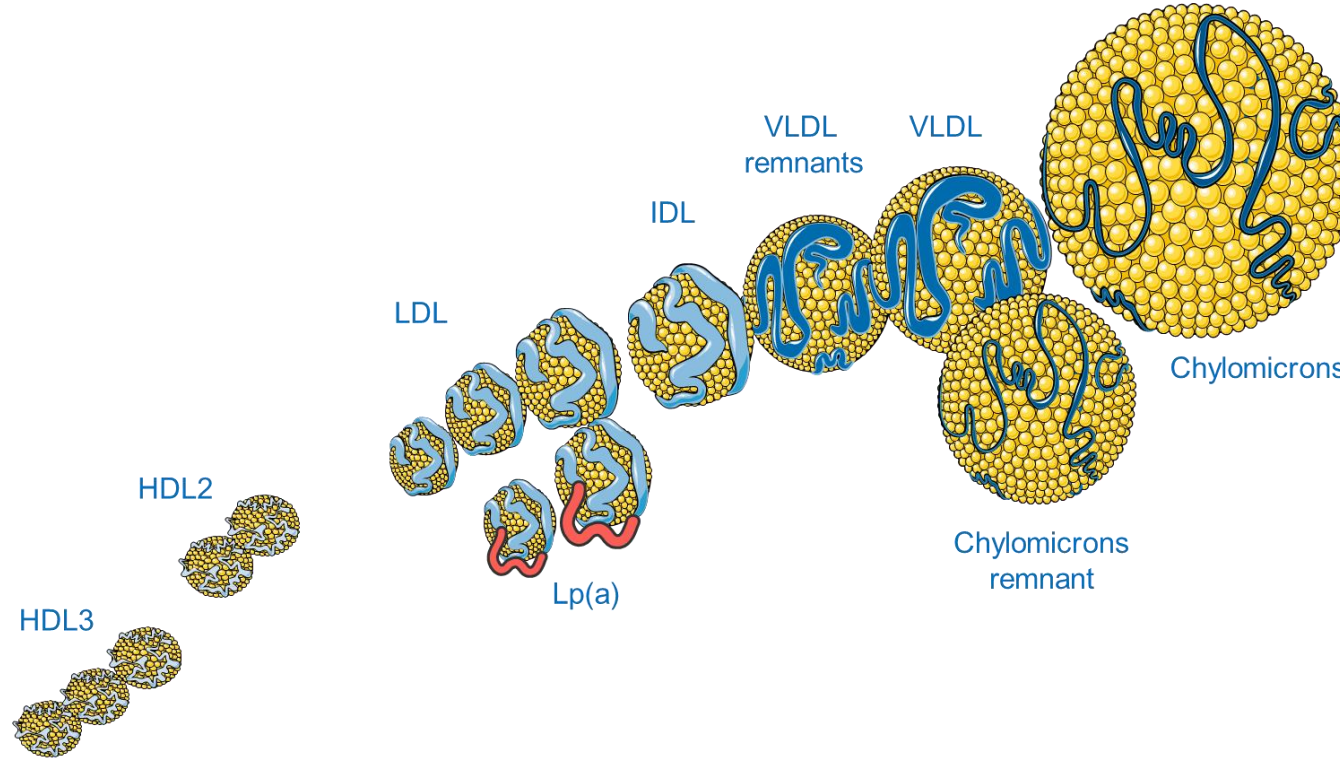
LDL-C

Remnant-C

Remnant-C = Particules Riche en TG
= TC – HDL-C – LDL-C

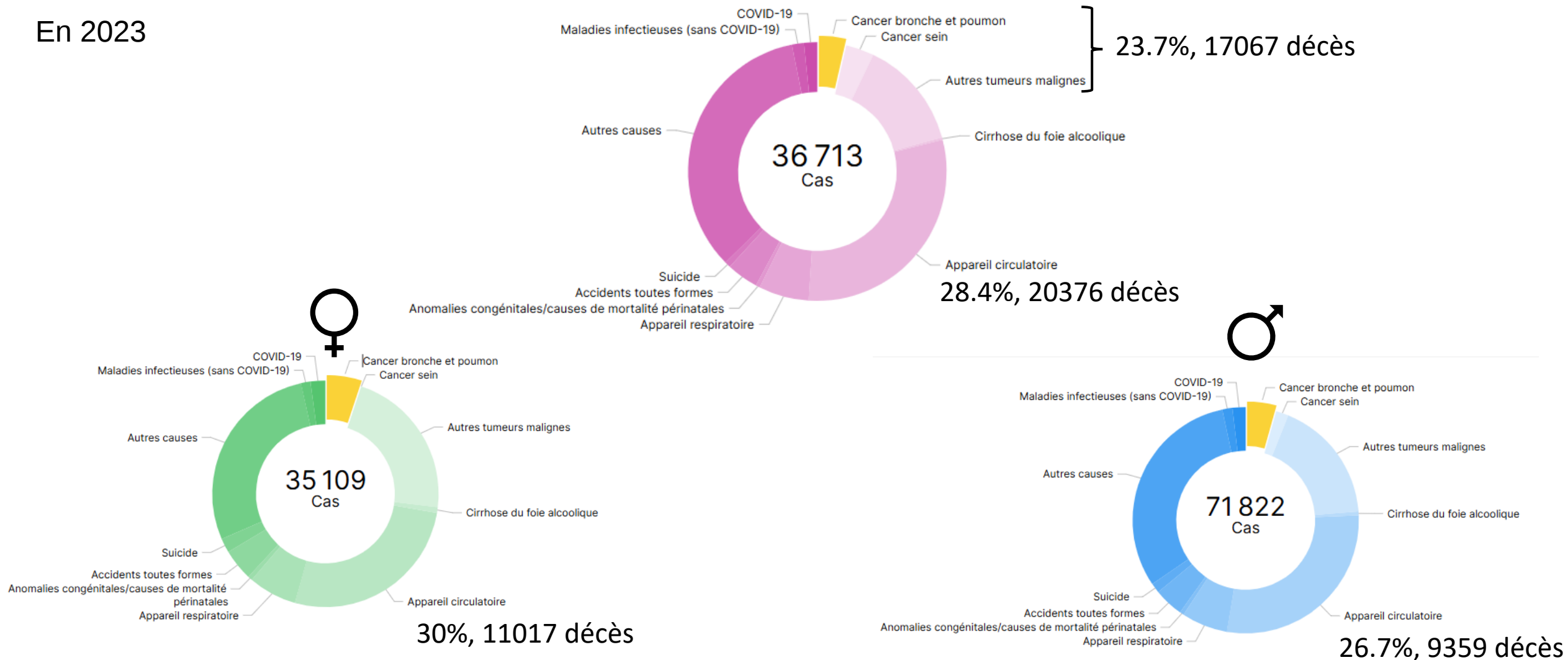
Non-HDL-C

Non-HDL = TC – HDL-C



Causes de mortalité en Suisse selon l'observatoire suisse de la santé (Obsan)

En 2023

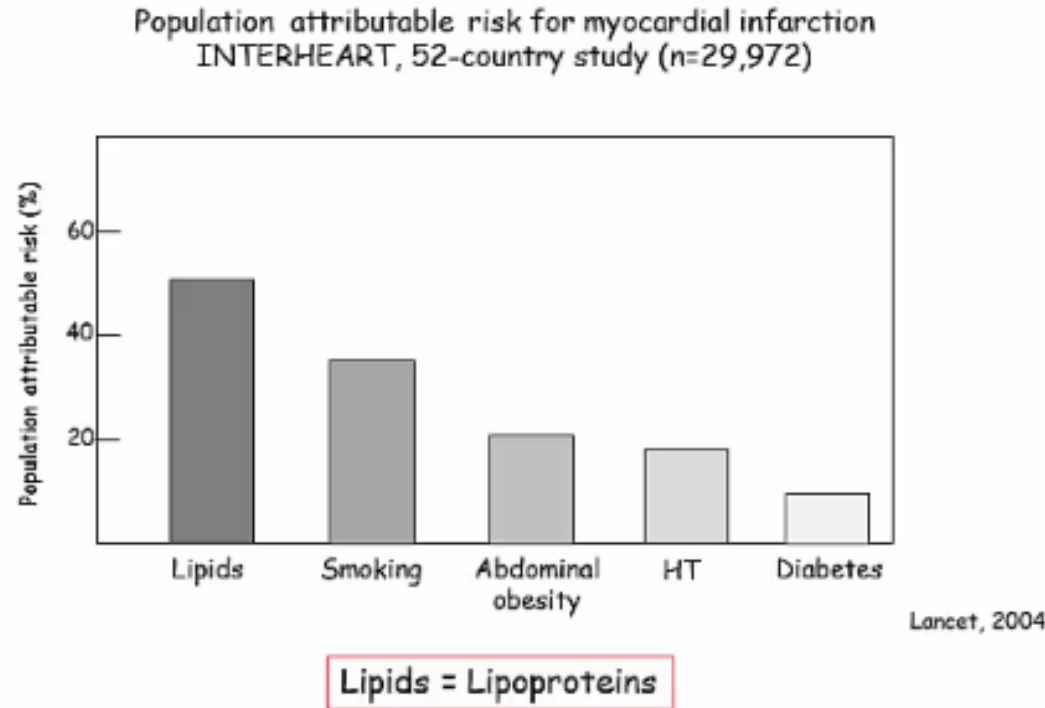


Maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité en Suisse
Maladie coronarienne est la maladie cardiovasculaire la plus fréquente

Dyslipidémie et risque cardiovasculaire

Facteurs de risque d'évènements cardiovasculaire:

Génétique, âge, tabagisme, excès de poids, hyperlipidémie, diabète, hypertension artérielle et stress



Parmi les différents facteurs de risque de l'infarctus du myocarde
Lipides circulants (lipoprotéines) jouent un rôle prédominant

Bilan lipidique au laboratoire

TG <1.7 mmol/L

TC <5.0 mmol/L

HDL-C >1.0 mmol/L

LDL-C = **calculé** par formule de Friedewald (si TG < 4.5 mmol/L)

$$\text{LDL-C (mmol/L)} = \text{TC} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/2.2)$$

$$\text{LDL-C (mg/dL)} = \text{TC} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$$

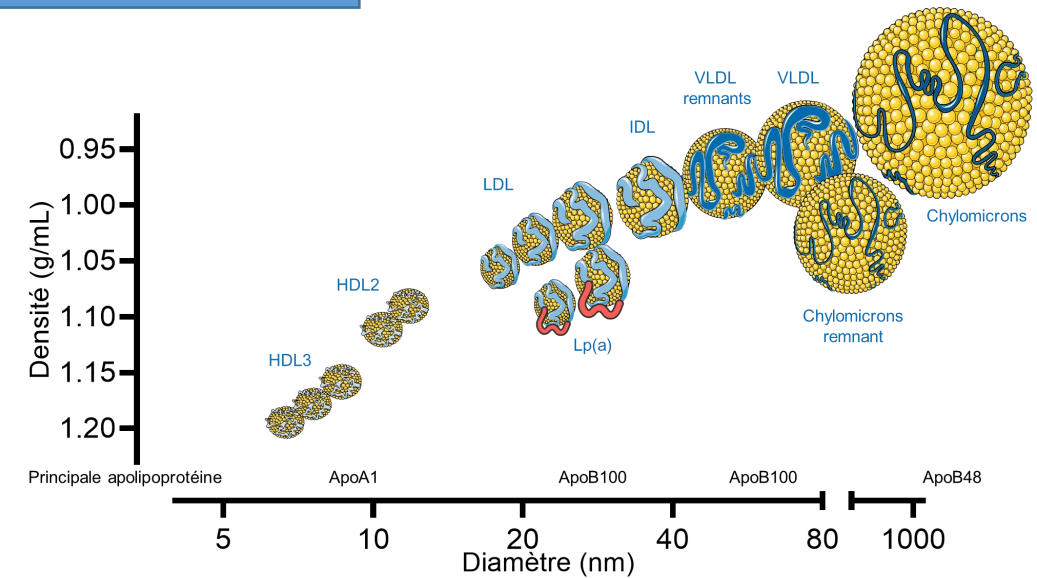
= **calculé** par formule de Sampson (si TG < 9 mmol/L)

= **mesuré**

Non-HDL = TC – HDL-C

=> prend en compte LDL, VLDL, IDL (lipoprotéines athérogéniques)

Lp(a) 1 fois dans la vie



Facteur de conversion:

TG= 1 mmol/L en 88.5 mg/dL

Chol= 1 mmol/L en 38.67 mg/dL

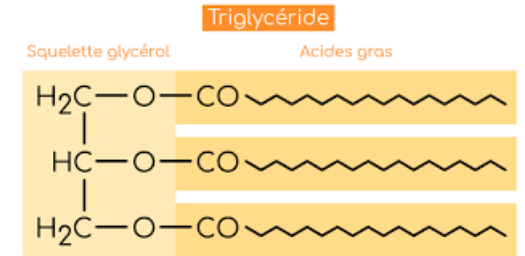
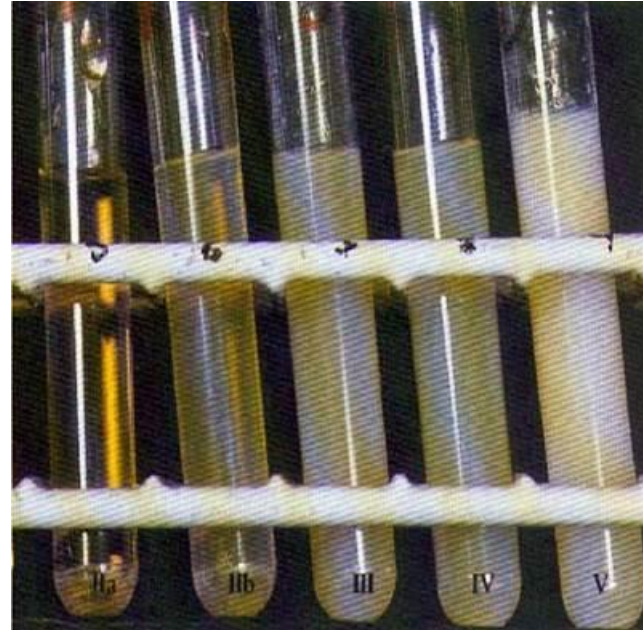
Friedewald: <https://agla.ch/fr/calculateurs-outils/cholesterol-ldl-selon-friedewald>

Sampson: <https://agla.ch/fr/calculateurs-outils/cholesterol-ldl-selon-sampson>

Aspects des prélèvements selon le taux de TG

Aspect selon les niveaux de TG circulants

1. Clair
2. Trouble
3. Opalescent
4. Opalescent
5. Lactescent



normal



Triglycérides (TG)

<1.5 mmol/L

modéré



>2.3 mmol/L

sévère



>10 mmol/L

extrême



Chylomicrons

Blood

Serum



133.7 mmol/L

TG > 10mmol/L => augmentation risque de pancréatite aiguë

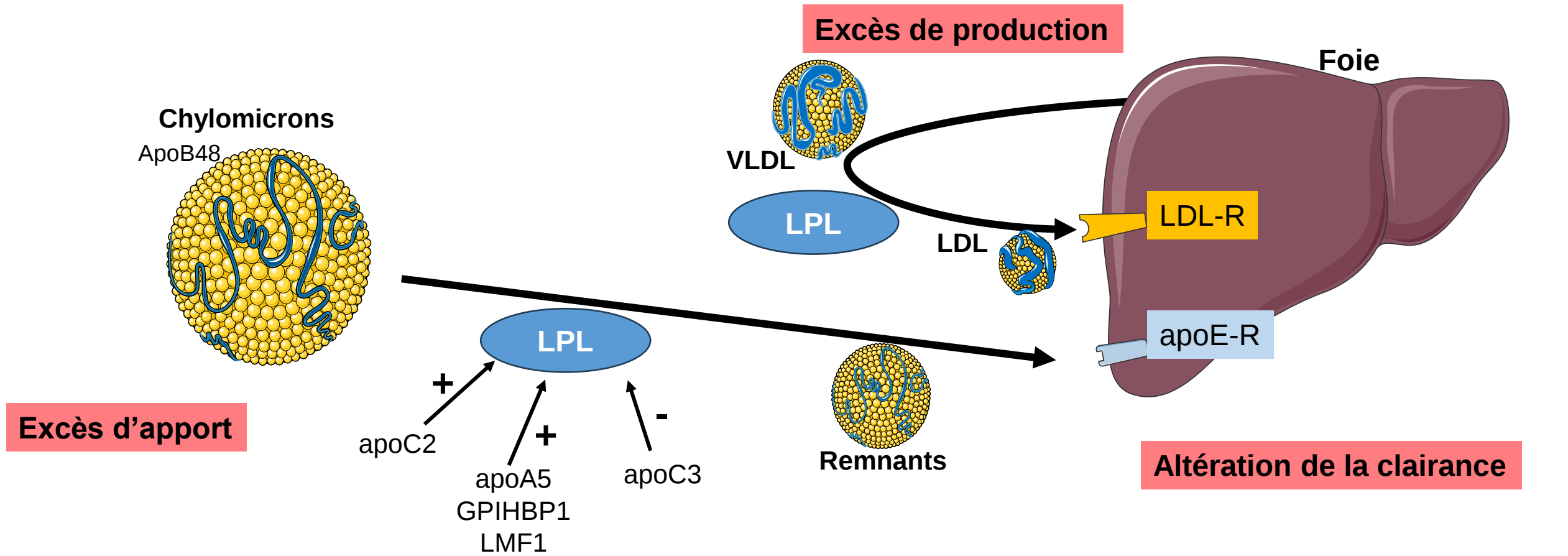
Interférence analytique:

Si aspect clair et TG >5 mmol/L → suspicion d'hyperglycémie

Déficit en glycérol kinase: maladie rare, récessive liée à X se manifestant par des atteintes neurométaboliques

<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/408>

Dyslipidémie Hypertriglycéridémie (HTG)



HTG primitives

Mutations des gènes impliqués dans le métabolisme des TG

LPL : lipoprotéine lipase
apoC2: apolipoprotéine C2
apoC3: apolipoprotéine C3
LMF1: lipase maturation factor 1
GPIHBP1: glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1

Dyslipidémie Hypertriglycéridémie (HTG)

HTG secondaires

Diabète de type 2

Obésité

Syndrome métabolique

Insuffisance rénale chronique

Médicaments: œstrogènes, thiazidiques, bêtabloquants, corticoïdes

Alcool

HTG 2.3 - 4.5 mmol/L

HTG Modérée 4.5 - 10 mmol/L

HTG Majeure > 10 mmol/L

- PURE: LDL-C normal
- MIXTE: LDL-C > 3.36 mmol/L

Hyperchylomicronémie familiale (FCS) ?
FCS SCORE

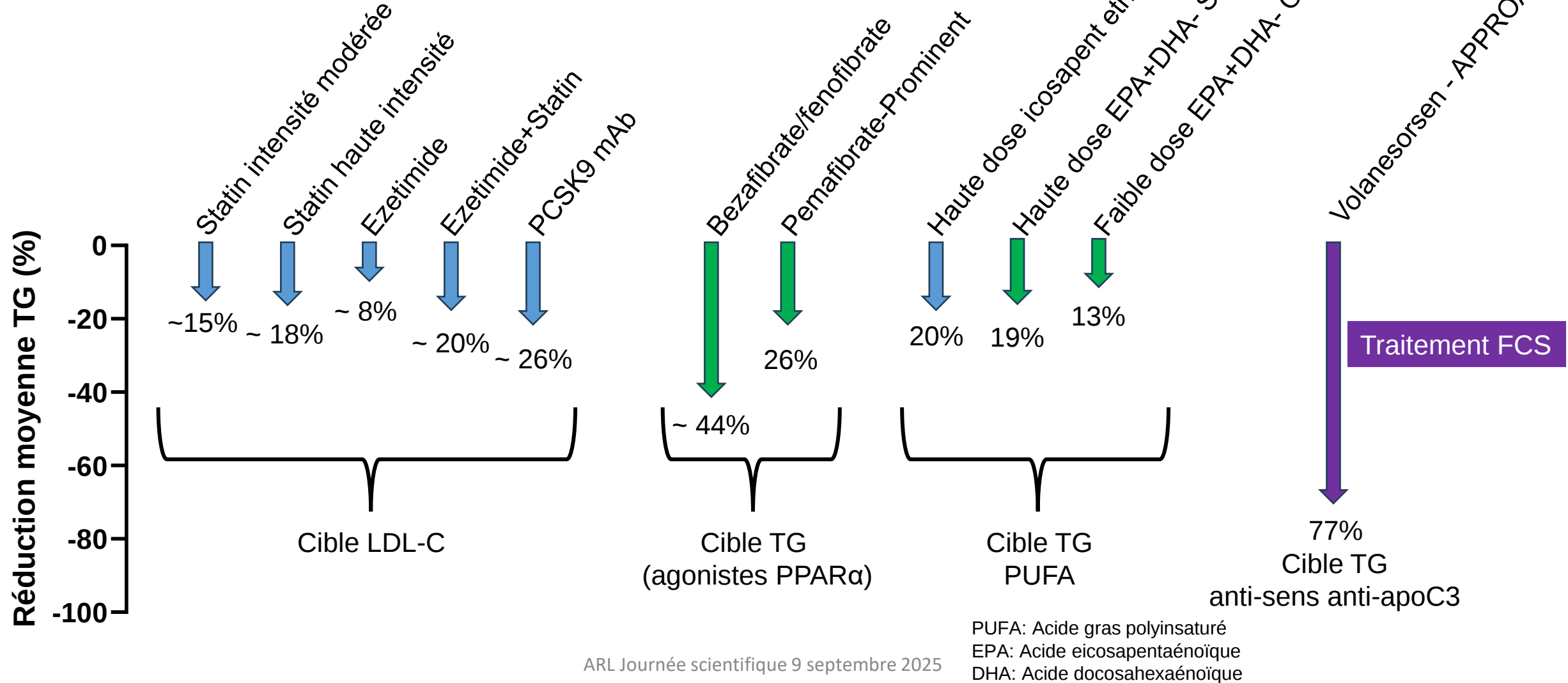
FCS score: Moulin et al., Atherosclerosis . 2018;275:265-272. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814.

	Phénotype	Lipoprotéine augmentée	Cholestérol total	Triglycéridémie	Athérogénicité	Génétique/ environnement
MIXTE	IIa	LDL	↑↑	normal	***	**/*
	IIb	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	**	**/*
	III	IDL	↑↑	↑↑↑	**	***/*
PURE	IV	VLDL	Normal ou ↑	↑↑	*	*/***
	V = IV + I	VLDL et chylomicrons	↑ à ↑↑	↑↑↑↑	?	*/***
	I	chylomicrons	Normal ou ↑	↑↑↑↑	?	***/*

Adapté de Nouvel et al., Prise en charge des hypertriglycéridémies sévères, Médecine des maladies métaboliques-Octobre 2013-vol 7 n°5

Hypolipémiants effets sur TG

- ➡ Bénéfice au niveau cardiovasculaire
- ➡ Sans bénéfice au niveau cardiovasculaire
- ➡ Réduction risque pancréatite aigüe



Méthode de mesure du LDL-C

Calculé:

formule de Friedewald:

<https://agla.ch/fr/calculateurs-outils/cholesterol-ldl-selon-friedwald>

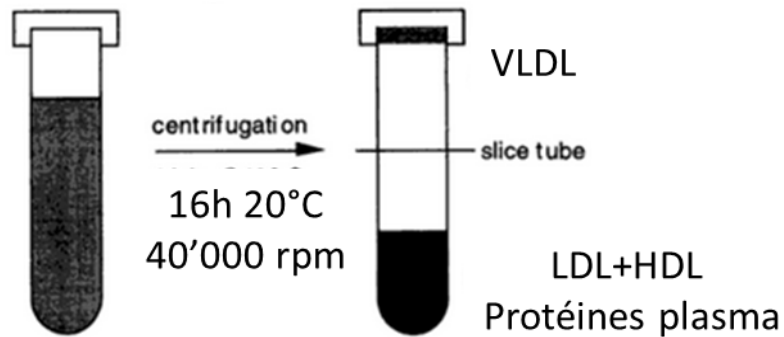
formule de Sampson:

<https://agla.ch/fr/calculateurs-outils/cholesterol-ldl-selon-sampson>

Mesuré : Test colorimétrique enzymatique en phase homogène

Bêta-quantification: Laboratoire spécialisé

Ultracentrifugation: isolation fraction VLDL vs fraction LDL+HDL



Mesure du cholestérol total

Puis précipitation des LDL et mesure du cholestérol = fraction HDL

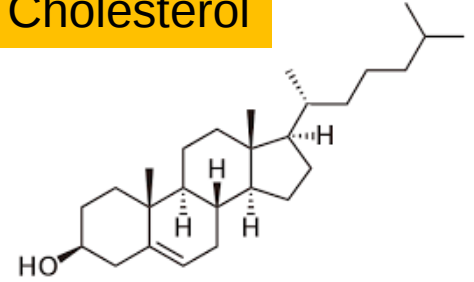
Adapté de LA Carlson and K Carlson (1970)

LDL-C: valeur diagnostique

LDL-C: première cible thérapeutique

Valeur thérapeutique : dépendante de la catégorie de risque calculée

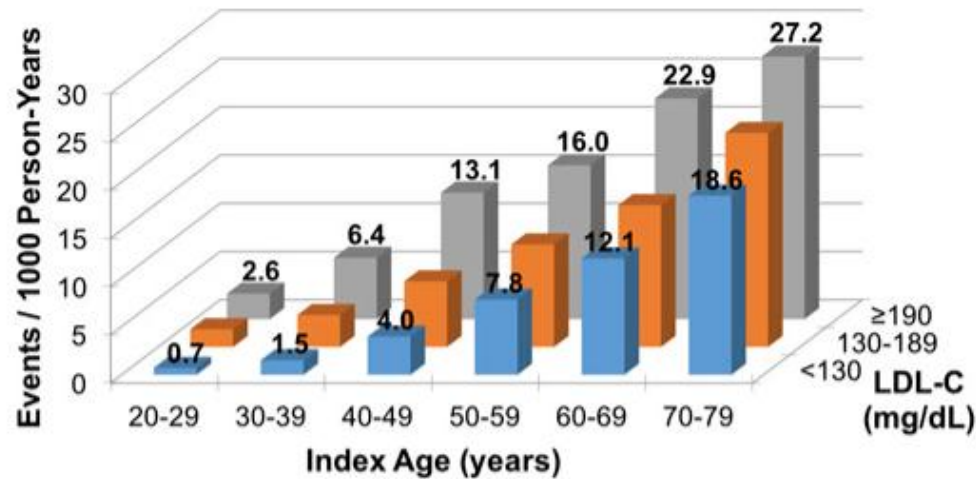
Cholestérol



Mesure de lipides: LDL-C et risque cardiovasculaire

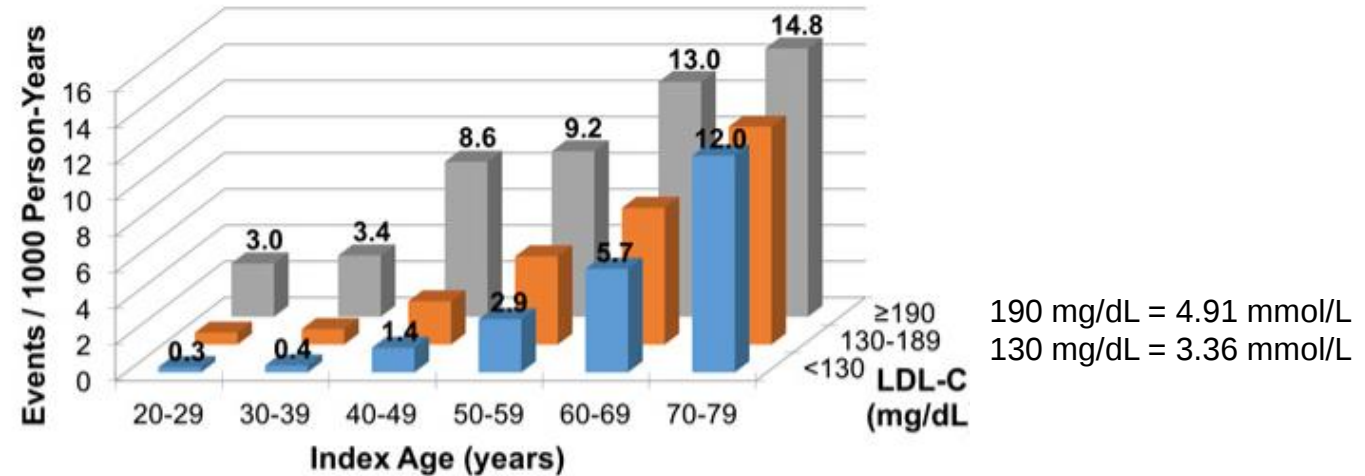
A

MEN



B

WOMEN

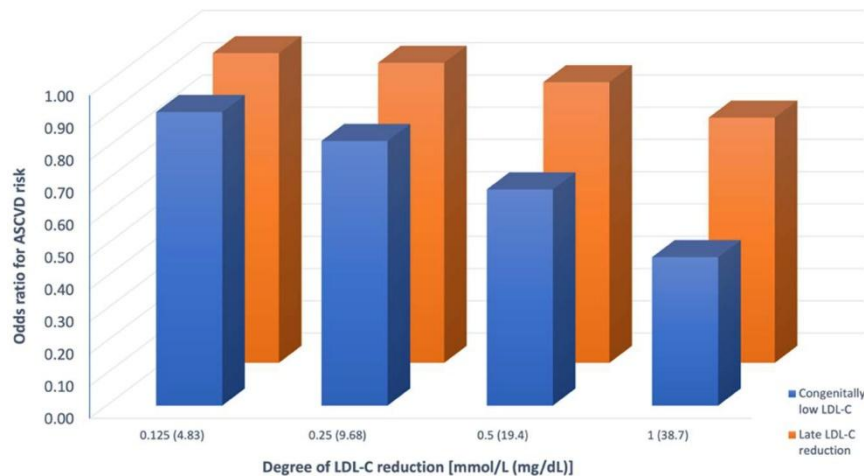


Population:

LDL-C élevé associé à une augmentation d'événements cardiovasculaires

Indépendamment de l'âge

Adapté de Perak et al., Circulation 2016;134(1):9-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022335



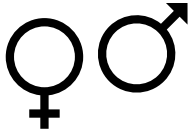
Traitement:

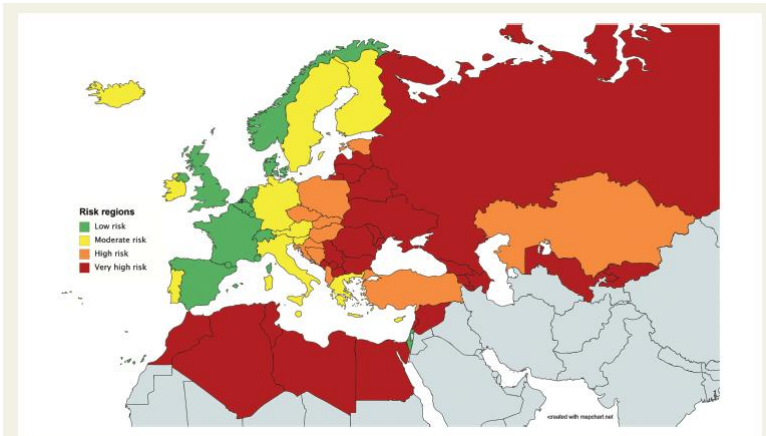
Diminution LDL-C est associée réduction du risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse

Durée de réduction de LDL-C proportionnelle à la diminution du risque

Calcul de risque cardiovasculaire: détermination cible thérapeutique

Calcul de risque: <https://www.agla.ch/fr/calculateurs-outils/calculateur-esc-score2>

- Âge 
- Pression artérielle 
- Sexe 
- Fumeur 
- TC
- HDL-C
- Situation géographique



Veillez noter les Explications relatives au calculateur de risque ESC SCORE2/SCORE2-OP.

Données d'ordre général

Âge (en années) (40-89 ans)

ans

PA systolique en mmHg (100-225 mmHg)

mmHg

Sexe

☐ Homme ☐ Femme

Lipides sanguins

Cholestérol total (3-9 mmol/l)

mmol/l

HDL (0.65-1.94 mmol/l)

mmol/l

Autres données

Fumeur

☐ Oui ☐ Non

Pour les personnes originaires de l'étranger, il faut envisager d'utiliser le pays d'origine comme base de calcul du risque, surtout si la durée du séjour est encore plus courte ou si elles ont conservé leur mode de vie d'origine

Calcul du risque pour la Suisse

Calcul du risque pour les autres pays

Effacer les données

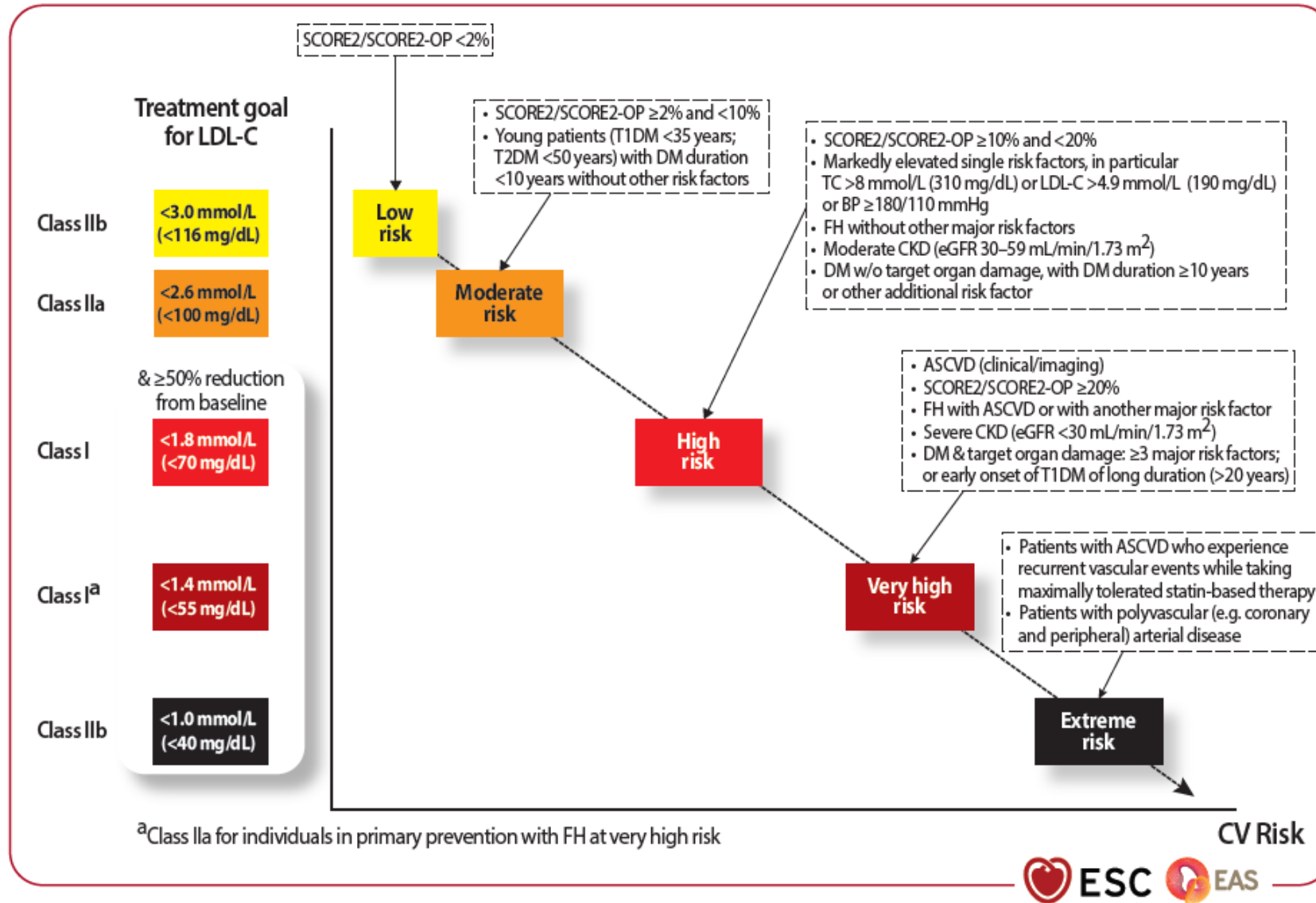
Explications relatives au calculateur de risque ESC SCORE2/SCORE2-OP

Les calculateurs de risque SCORE2 et SCORE2-OP sont basés sur des algorithmes publiés par la European Society of Cardiology dans le European Heart Journal :

- SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. European Heart Journal, ehav309, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehav309>
- SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. European Heart Journal, ehav312, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehav312>

SCORE2-OP disponible pour patient >70 ans
SCORE-Diabète disponible pour patients diabétiques

Calcul de risque cardiovasculaire: détermination cible thérapeutique



SCORE2 <2%

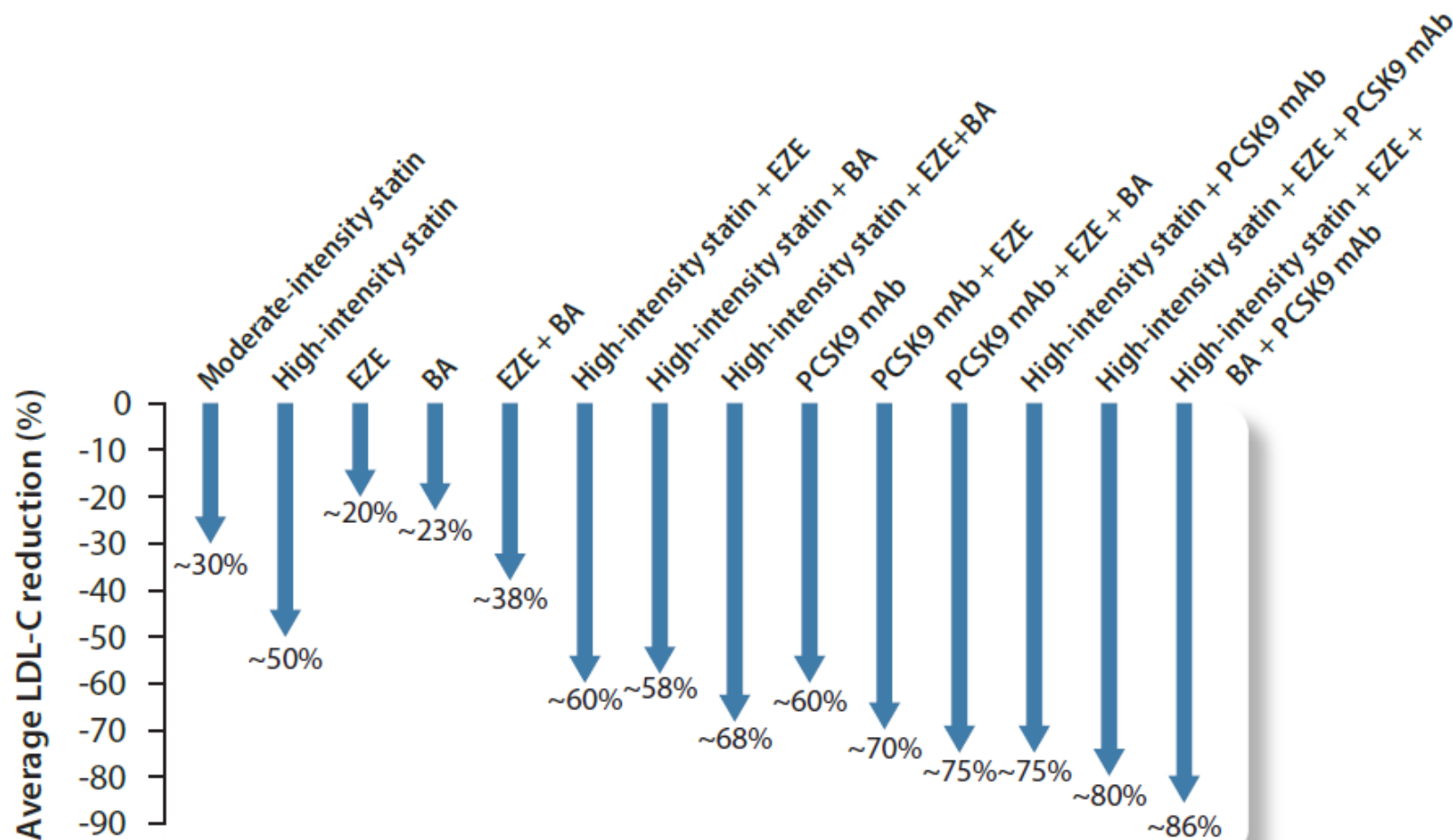
SCORE2 2-10%

SCORE2 10-20%

SCORE2 ≥20%

Patients avec plusieurs événements cardiovasculaires

Hypolipémiants effets sur LDL-C



EZE: Ezetimide
BA: Bempedoic acid



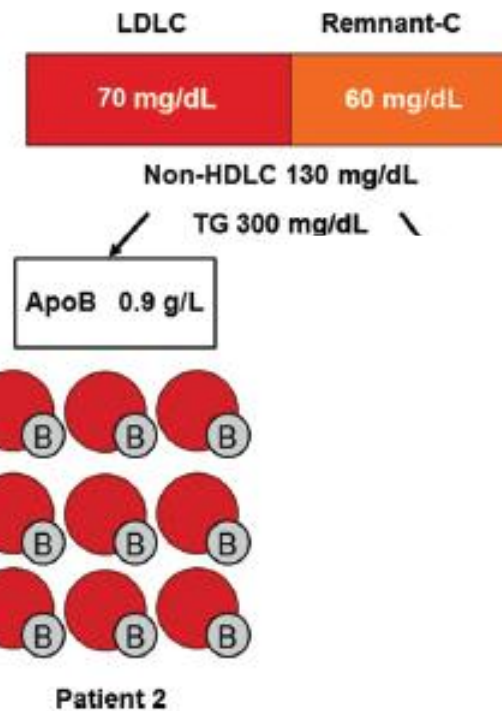
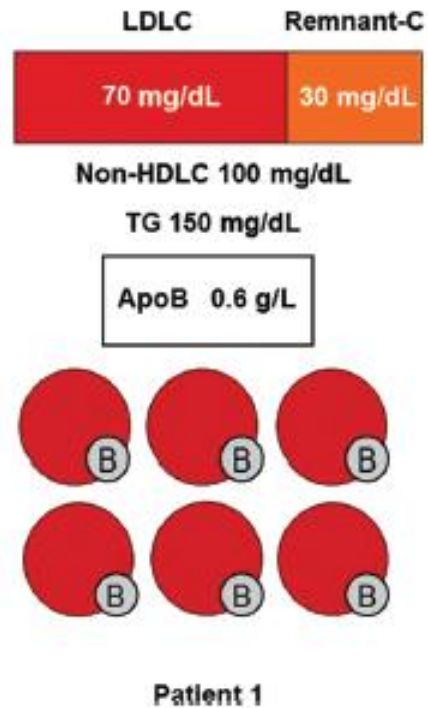
But thérapeutique: atteindre cible thérapeutique + 50% de réduction LDL-C

Analyses des lipides: LDL-C et apoB

3 cas avec la même valeur de LDL-C:

Patient 1: atteint les cibles thérapeutiques

Patient 2 : TG modéré:  particules remnants

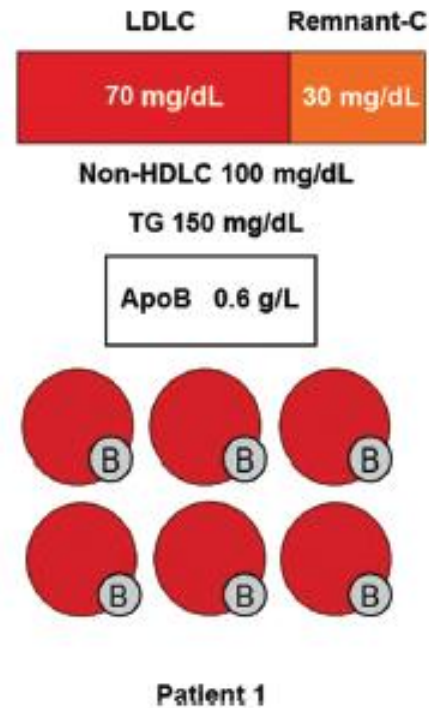


LDL-C: 70mg/dL = 1.8 mmol/L
TG: 150mg/dL = 1.7 mmol/L
TG: 300mg/dL = 3.4 mmol/L

Analyses des lipides: LDL-C et apoB

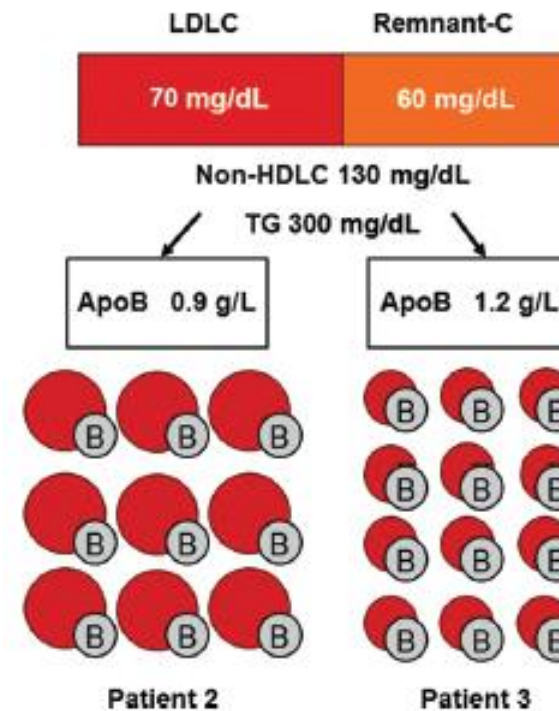
3 cas avec la même valeur de LDL-C:

Patient 1: atteint les cibles thérapeutiques



Patient 2 : TG modéré: ↗ particules remnants

Patient 3 : TG modéré: ↗ particules remnants + ↗ apoB



LDL-C: 70mg/dL = 1.8 mmol/L
TG: 150mg/dL = 1.7 mmol/L
TG: 300mg/dL = 3.4 mmol/L

1 apoB /particule

La concentration de apoB détermine la quantité de particule athérogénique

Prise en charge du patient peut s'adapter selon les valeurs d'apoB

Adapté de Langlois et al, Clinical Chemistry , 64:7; 1006-1033: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287037>

ApoB une option à la mesure de LDL-C

LDL-C mesuré est moins précis lors de dyslipidémies

2019

Lipid analyses for CVD risk estimation

ApoB analysis is recommended for risk assessment, particularly in people with high TG, DM, obesity or metabolic syndrome, or very low LDL-C. It can be used as an alternative to LDL-C, if available, as the primary measurement for screening, diagnosis, and management, and may be preferred over non-HDL-C in people with high TG, DM, obesity, or very low LDL-C.

Mesure d'apoB est recommandé

TG 2-10 mmol/L

Diabétique

Obèse

Syndrome métabolique

Valeurs basses de LDL-C < 1.8 mmol/L

Adapté de Mach et al, *European Heart Journal*, Volume 41, 2020, Pages 111-188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

Cible thérapeutique selon la catégorie de risque calculée

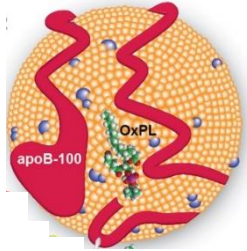
Paramètres lipidiques	Dépistage ; diagnostic ; stratification du risque	Valeurs cibles (VC)
ApoB	secondairement recommandé. Si disponible, peut être utilisé comme alternative au LDL-C. Peut être préféré à la non-HDL-C chez les patients suivants : ■ TG élevés ■ valeurs de LDL-C très faibles ■ Diabète sucré ■ obésité ou syndrome métabolique	Risque très élevé : <65 mg/dl Risque élevé : <80 mg/dl Risque modéré : <100 mg/d
Non-HDL-C (= CT moins HDL-C ; total des lipoprotéines athérogènes)	Recommandé pour l'évaluation du risque, en particulier pour les patients suivants : ■ TG élevés ■ Diabète sucré ■ Obésité ■ valeurs de LDL-C très faibles Peut être facilement calculé dans le profil lipidique.	Risque très élevé : <2.2 mmol/l Risque élevé : <2.6 mmol/l Risque modéré : <3.4 mmol/l

Valeur cibles apoB

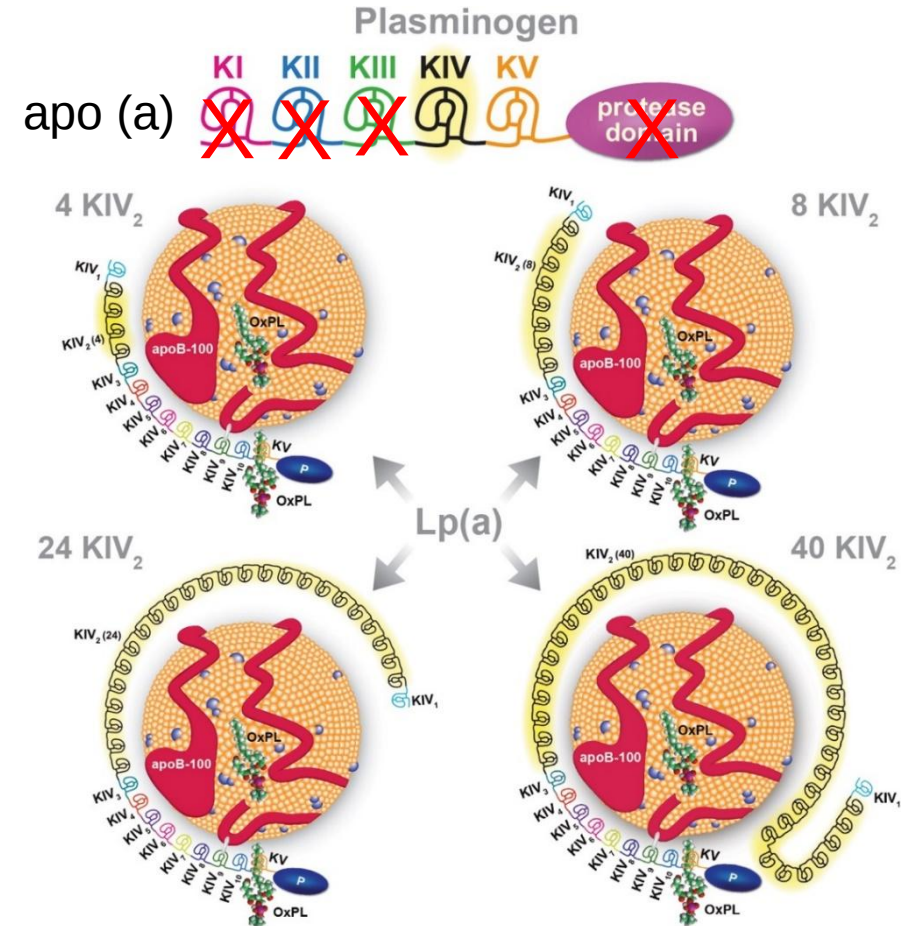
- Risque très élevé: 0.65 g/L
- Risque élevé: 0.80 g/L
- Risque modéré: 1.0 g/L

Lipoprotéine (a): particule contenant apoB et apo(a)

LDL particule



Lp(a) particule : apoB + apo (a)



Apolipoprotéine (a)

Structure proche du plasminogène

Présence du domaine Kringle IV et V

Domaine protéase inactif

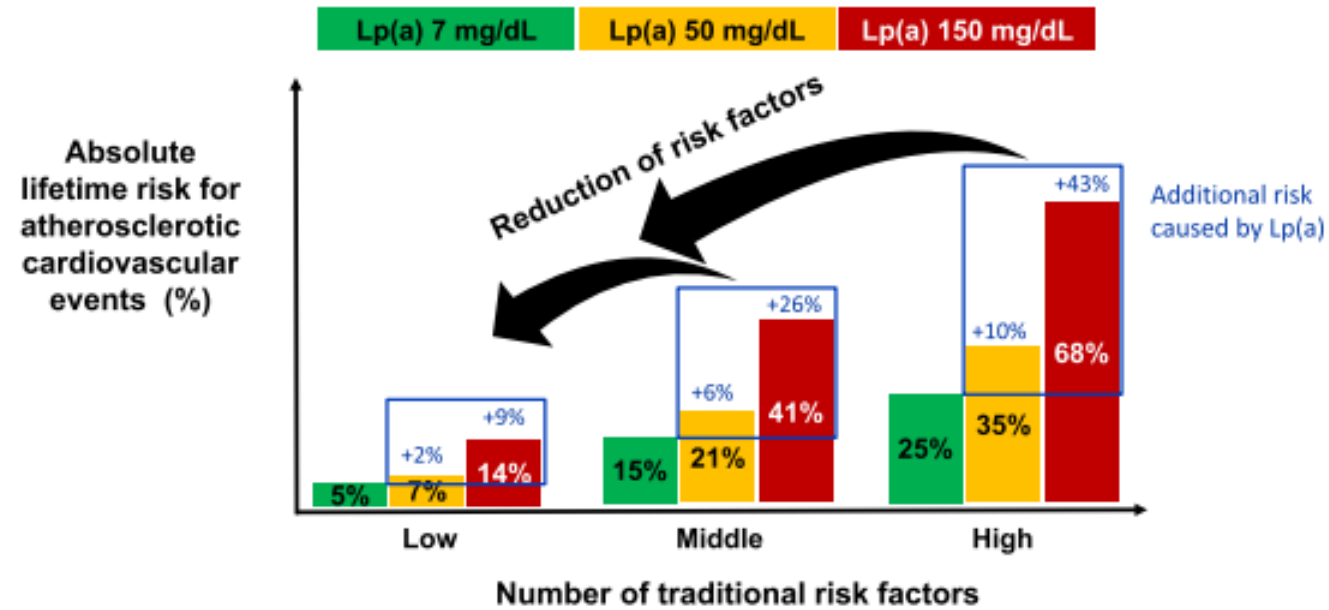
10 sous-types K_{IV} => K_{IV} type 2 exprimé 2-40 copies

Nb de répétitions K_{IV} dépend de la génétique

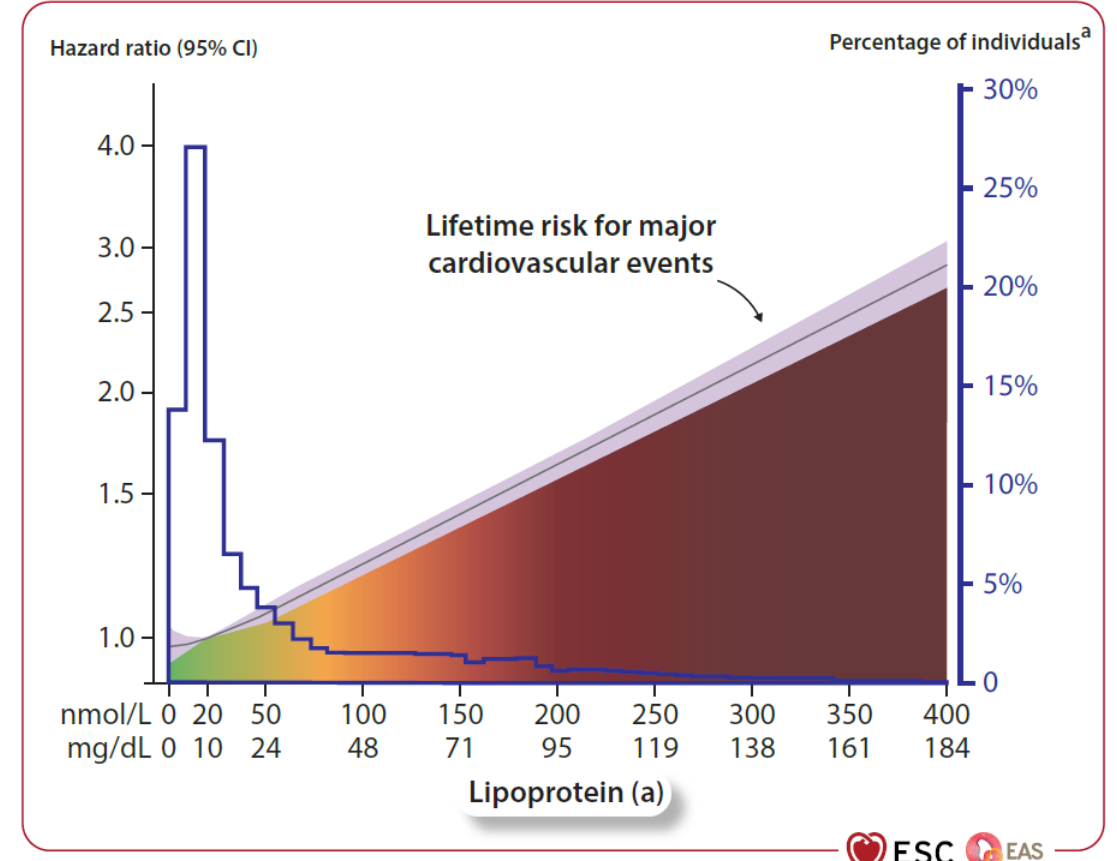
Nb de répétitions K_{IV} inversement proportionnelle à la concentration

Lp(a) et risque cardiovasculaire

Augmentation du risque
attribuable aux taux de Lp(a)



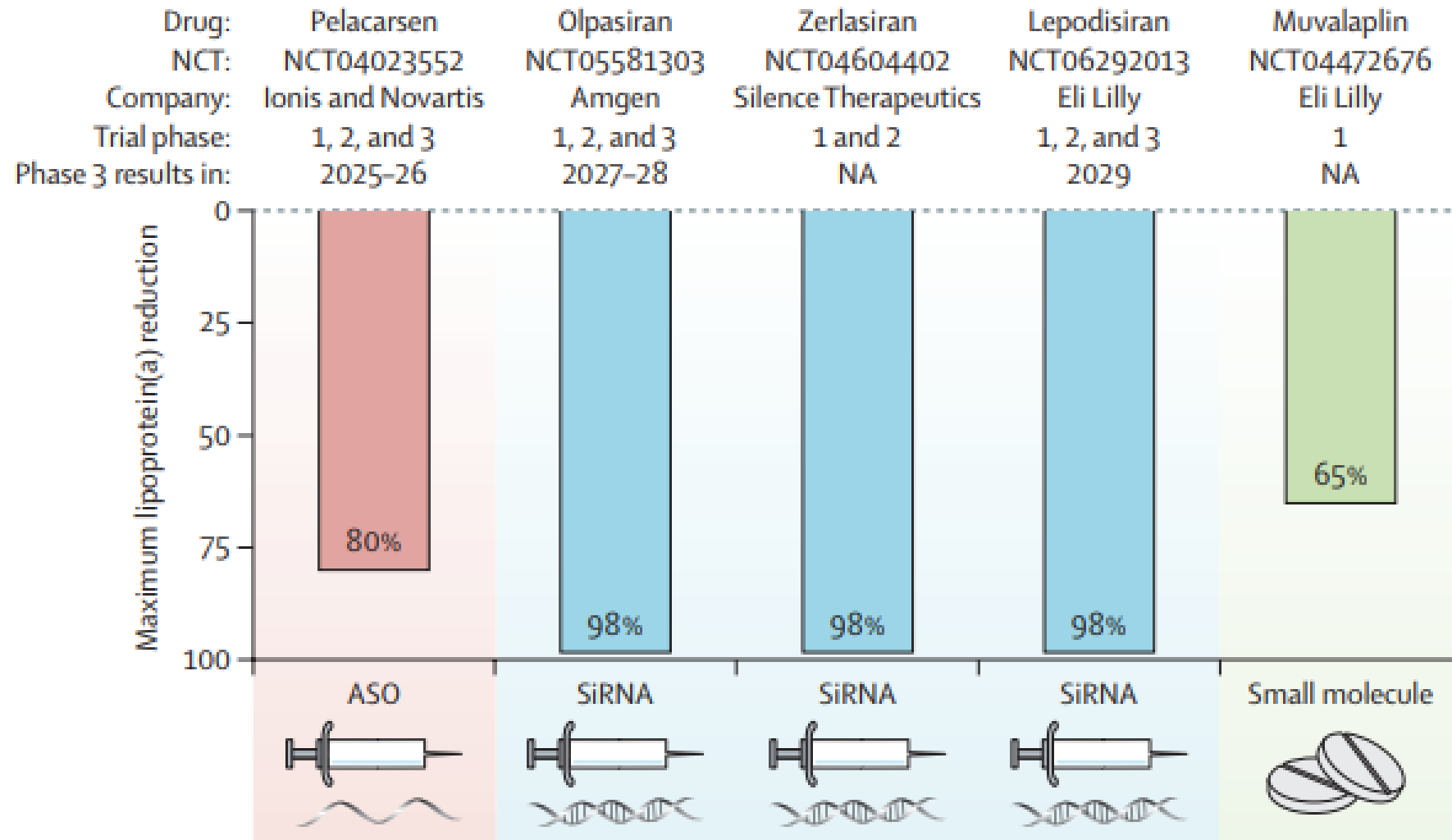
Adapté de Kronenberg F. Curr Atherosclero Rep. 2024 Mar;26(3):75-82. doi: 10.1007/s11883-024-01187-6.



Adapté de Mach et al, Eur Heart J. 2025 Aug 29;ehaf190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190

Taux de Lp(a) augmente risque d'évènements cardiovasculaires indépendamment de la classe de risque
Devrait être mesuré une fois dans la vie
Risque augmente à partir 105 nmol/L ou 50 mg/dL
Préférentiellement mesuré en: nmol/L vs mg/dL

Futur: Traitements pour réduire Lp(a)



Nordestgaard and Langsted. Lancet 2024 Sep 28;404(10459):1255-1264. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01308-4. Epub 2024 Sep 12.

Analyse spécialisée: Electrophorèse des lipoprotéines

Electrophorèse des lipoprotéines:

Migration

Coloration lipides: Noir Soudan

5 fractions:

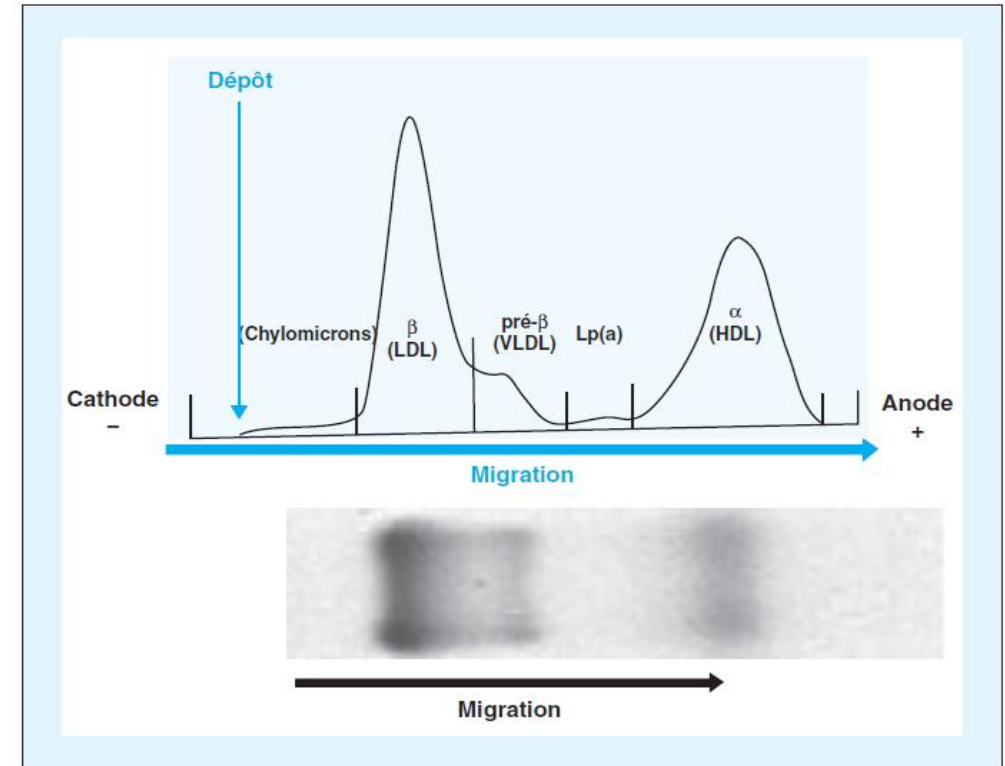
1. Chylomicrons: Présence vs Absence
Trop volumineux, restent au point de dépôt
2. LDL: %
3. VLDL: %
4. Lp(a): Détectable vs Non détectable
Détectable si 300 mg/mL=> quantification
5. HDL: %

Interférences:

Plasma

TG >10mmol/L

Analyse doit être faite dans les 3 jours



Cas clinique: Hyperlipidémie mixte

Bilan lipidique:

TC = 5.33 mmol/L
 TG = 0.93 mmol/L
 HDL-C = 1.29 mmol/L
 LDL-C = 3.62 mmol/L
 Lp(a) = 0.02 g/L
 apoB = 1.05 g/L

Bilan lipidique:

TC = 7.37 mmol/L => 2.85g/L
 TG = 3.85 mmol/L
 HDL-C = 1.08 mmol/L
 LDL-C = non quantifiable
 Lp(a) = 0.02 g/L
 apoB = 1.84g/L

Rapport: TC /apoB = 1.55 < 2.6

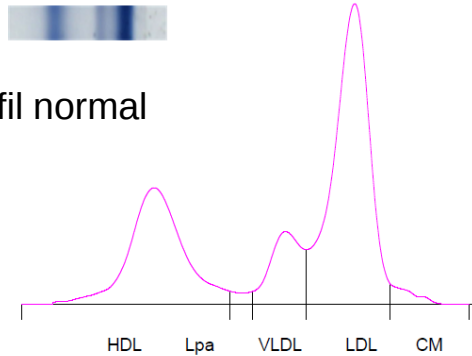
Bilan lipidique:

TC = 10.64 mmol/L => 4.11g/L
 TG = 8.95 mmol/L
 HDL-C = 0.81 mmol/L
 LDL-C = non quantifiable
 Lp(a) = 1.23 g/L
 apoB = 1.06 g/L

Rapport: TC /apoB = 3.88 > 2.6
 ➤ Suspicion dysbêtalipoprotéinémie

Sample num.:6 Date : 24/03/2022 ID :

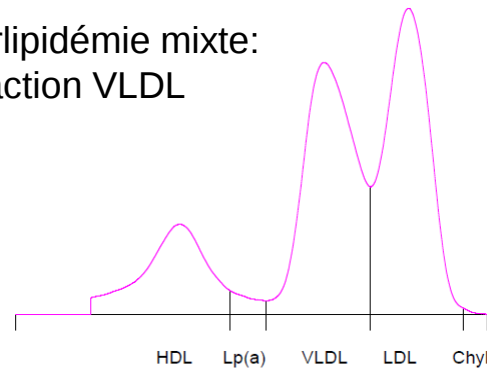
Electrophoresis Lipoproteins



Fractions	%	Ref. %
HDL	31.4	22.3 - 53.3
Lp(a)	1.1	
VLDL	11.6	4.4 - 23.1
LDL	53.9	38.6 - 69.4
CM	2.0	

Sample num.:2 Date : 11/06/2024

Hyperlipidémie mixte:
 ↑ Fraction VLDL



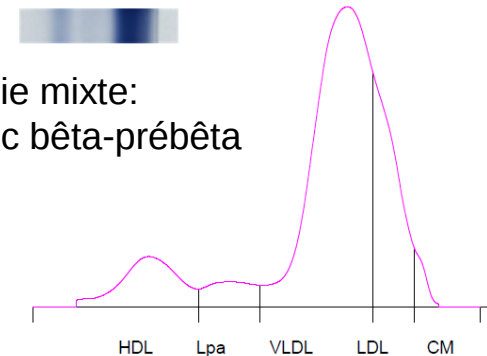
Lipoprotein electrophoresis

Fractions	%	Ref. %	Ref. g/dl
HDL	17.3	22.3 - 53.3	
Lp(a)	1.6		
VLDL	40.0	4.4 - 23.1	
LDL	41.0	38.6 - 69.4	
CM	0.1		

Sample num.:7 Date : 24/03/2022 ID :

Electrophoresis Lipoproteins

Hyperlipidémie mixte:
 Présence bloc bêta-prébêta



Fractions	%	Ref. %
HDL	11.1	22.3 - 53.3
Lp(a)	4.6	
VLDL	61.9	4.4 - 23.1
LDL	20.3	38.6 - 69.4
CM	2.1	

Dysfonctionnement du métabolisme des Lipoprotéines: dysbêtalipoprotéinémie

Dysbêtalipoprotéinémie (Fredrickson type III)

Mutations du gène *APOE* (19q13.31)

Prévalence 1:10 000 dans la population générale

Sex-ratio hommes-femmes est d'environ 2:1

Taux élevés de cholestérol et de triglycérides (transportés par des IDL)

Risque accru d'athérosclérose progressive et de maladie cardiovasculaire précoce

TG >10 mmol/L associés à un risque de pancréatite

Plupart des patients sont asymptomatiques

Possibles signes cliniques associés sont des xanthomes (lésions cutanées jaunâtres constituées de lipides)

<https://www.orpha.net/fr/disease/detail/412>



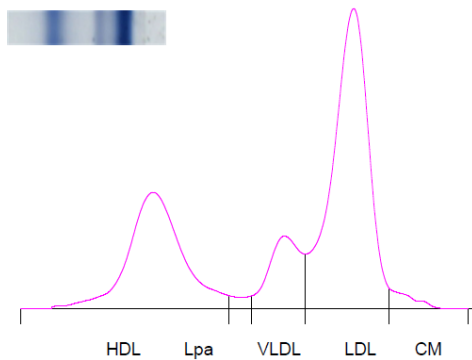
FIGURE 1 | Eruptive xanthomas on back, palms, knee, heel, elbows, before (A) and after treatment (B).

Cas clinique: Lipoprotéine X

Bilan lipidique:

TC 5.33 mmol/L
TG 0.93 mmol/L
HDL-C 1.29 mmol/L
LDL-C: 3.62 mmol/L

Sample num.: 6 Date : 24/03/2022 ID :
Electrophoresis Lipoproteins



Fractions	%	Ref. %
HDL	31.4	22.3 - 53.3
Lp(a)	1.1	
VLDL	11.6	4.4 - 23.1
LDL	53.9	38.6 - 69.4
CM	2.0	

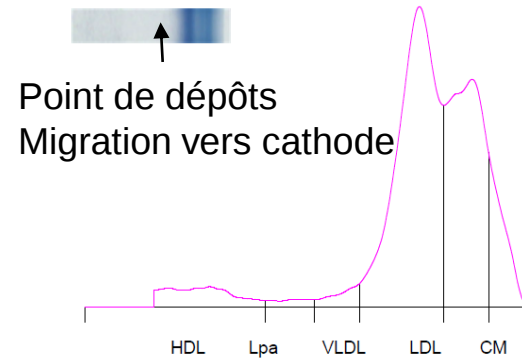
Profil normal

Bilan lipidique:

TC 17.47 mmol/L => 6.76 g/L
TG 1.89 mmol/L
HDL-C 0.25 mmol/L
LDL-C calculé : 16.36 mmol/L
LDL-C dosé: 2.97 mmol/L
apoB: 1.29 g/L

Rapport: TC /apoB = 5.24

Sample num.: 5 Date : 05/11/2021 ID :
Electrophoresis Lipoproteins



Fractions	%	Ref. %
HDL	5.7	
Lp(a)	1.2	
VLDL	2.1	
LDL	49.4	
CM	32.7	
?	8.9	

Présence Lipoprotéine X (LpX)

Dysfonctionnement du métabolisme des Lipoprotéines: LpX

Lipoprotéine X

Lipoprotéine anormale

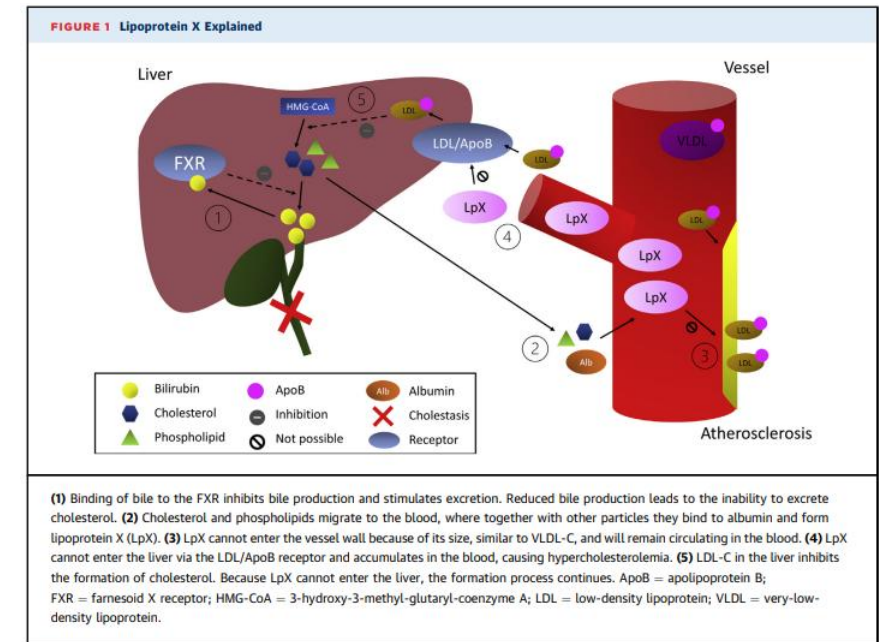
Formée de:

- 60 % phospholipides
- 25% de cholestérol libre
- < 5% de TG, CE
- Protéines (principalement albumine)

Présente lors mutation: *ABCB4* (transporteur des canalicule de phospholipides)
LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase)

Formée dans les situations de cholestase hépatique

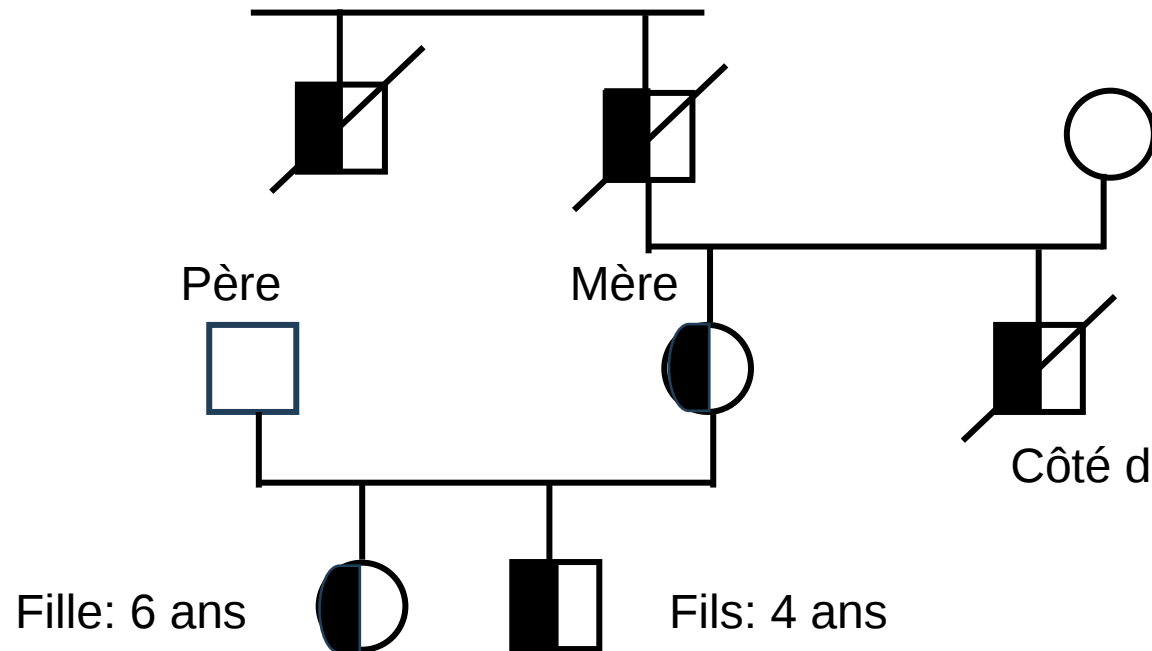
Même densité que LDL-C, induit une erreur dans la valeur de LDL-C



Adapté de Huygen et la. JACC: CASE REPORTS VOL. 4, NO. 11, 2022: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2022.03.009>

Cas clinique: hypercholestérolémie familiale (FH)

Analyses	Père 38 ans	Mère 30 ans	Fille 6 ans	Fils 4 ans
TC mmol/L	5.5 ↑	6.84 ↑↑	8.8 ↑	7.7 ↑
TG mmol/L	1.1	0.84	1.1	0.9
HDL-C mmol/L	1.5	1.4	1.5	1.4
LDL-C mmol/L	3.5	5.95 ↑	6.9 ↑	6.2 ↑



Frère mort infarctus à 38 ans
Père mort infarctus 56 ans
Oncle mort infarctus 53 ans

Hypercholestérolémie: critères de Simon-Broome

Quand suspecter une hypercholestérolémie familiale chez l'enfant ?

Critères de Simon-Broome

- adultes: TC > 7.5 mmol/L (LDL-C > 4.9 mmol/L) ✓
< 16 ans: TC > 6.7 mmol/L (LDL-C > 4.0 mmol/L) ✓
- Xanthomes tendineux c/patient ou apparenté 1^{er} ou 2^{ème} degré ?
- Mutation *LDLR*, *APOB* ou *PCKS9* ?
- Infarctus < 60 ans c/ apparenté 1^{er} degré ou < 50 ans si 2^{ème} degré ✓
- TC > 7.5 mmol/L chez apparenté 1^{er} ou 2^{ème} degré ou
TC > 6.7 mmol/L chez apparenté 1^{er} ou 2^{ème} degré de < 16 ans

Si critère 1 + critère 2 ou 3 = hypercholestérolémie familiale

Si critère 1 + critère 4 ou 5 = suspicion d'hypercholestérolémie ✓

Autre score utilisé: Dutch Lipid Clinic Network (DCLN):

8 critères

<https://agla.ch/fr/calculateurs-outils/calculateur-hf-du-gsla-score-dlcn>

Cas clinique: hypercholestérolémie familiale (FH)

Analyses	Père 38 ans	Mère 30 ans	Fille 6ans	Fils 4 ans
TC mmol/L	5.5 ↑	6.84 ↑↑	8.8 ↑	7.7 ↑
TG mmol/L	1.1	0.84	1.1	0.9
HDL-C mmol/L	1.5	1.4	1.5	1.4
LDL-C mmol/L	3.5	5.95 ↑	6.9 ↑	6.2 ↑

Analyses génétiques concernant l'hypercholestérolémie familiale

Indication : Suspicion clinique d'hypercholestérolémie familiale.

Tableau des résultats :

Gène	Variant pathogène	VUS ¹	Nomenclature HGVS
<i>LDLR</i>	c.1646G>A, p.(Gly549Asp)	Aucun	LRG_274t1:c.[1646G>A];[=]
<i>PCSK9</i>	Aucun	Aucun	LRG_275t1:c.[=];[=]
<i>APOB</i>	Aucun	Aucun	NM_000384.2:c.[=];[=]

¹ Variant of Unknown Significance

Le variant faux-sens ***LDLR* : c.1646G>A / p.(Gly549Asp)** dans l'exon 11 a été identifié à l'état hétérozygote. La présence hétérozygote de ce variant a été confirmée par séquençage Sanger.

Interprétation : Sur la base des données suivantes, nous classifions le variant ***LDLR* : c.1646G>A** comme *pathogenic* :

Nom(s) alternatif(s)	G528D ; FH Genoa ; FH Palermo-1
Bases de données	ClinVar : 18x <i>pathogenic</i> , 7x <i>likely pathogenic</i> ; LOVD 3.0 : 2x <i>pathogenic</i> , 7x <i>likely pathogenic</i> .
Fréquence	gnomAD : retrouvé 6x sur 113'752 allèles européens
Prédictions	Revel score : 0.902 (pathogène)
Littérature	Hobbs et al. (PMID 1301956) : <2% d'activité LDLR chez les homozygotes. Tests fonctionnels : PMID 31106925 et 25647241. Selon ClinVar, ce variant a été décrit à multiples reprises chez des personnes avec une suspicion d'hypercholestérolémie familiale (entre autres PMID 1301956, 9259195, 9544850, 11810272, 15199436).

La présence hétérozygote du variant pathogène ***LDLR* : c.1646G>A / p.(Gly549Asp)** confirme la suspicion clinique d'une hypercholestérolémie familiale.

Patients FH gènes cibles

Autosomique-dominant

Fréquence Hétérozygote: 1:250

Fréquence Homozygote: 1:160'00 – 1'000'000

Risque maladie cardiovasculaire précoce (50% avant 50 ans si non-traité)

Gène	Type de variants pathogènes	Fréquence dans HF avérée	Phénotypes alléliques	Nombre de variants rapportés dans LOVD
<i>LDLR</i>	Variants pathogènes type « perte de fonction », donc aussi grandes délétions	60-80%	n.a.	1957
<i>APOB</i>	Variants pathogènes type faux-sens qui causent une protéine avec un ligand apoB dysfonctionnel	1-5%	Variants tronquants : hypobetalipoprotéinémie	718
<i>PCSK9</i>	Variants pathogènes type « gain de fonction » qui augmentent la dégradation des récepteurs LDL	Jusqu'à 3%	Variants « perte de fonction » : hypobetalipoprotéinémie, hypocholestérolémie	208

L'analyse génétique de l'hypercholestérolémie familiale

Dr Thomas von Känel, Chef du Service de Génétique médicale
072 603 48 50 / thomas.vonkaenel@hopitalvs.ch

Journée scientifique d'automne de l'ARL
10 septembre 2019

Cas clinique: hypocholestérolémie familiale

Garçon 16 ans, Poids: 72.5 kg, IMC: 21.6

Demande d'avis métabolique par les hépatologues : perturbation discrète des tests hépatiques et stéatose (ultrason abdominal et biopsie hépatique) Ponction biopsie du foie:

« stéatose macrovésiculaire d'intensité discrète »

« foie très discrètement régénératif »

Dosage	Unité	Ref	09.10.24	16.08.24	15.08.22	25.05.22
ASAT	U/L	14 - 50	40	33	37	33
ALAT	U/L	12 - 50	43	51	52	23
TC	mmol/L		2.43			2.54
TG	mmol/L		1.15			0.67
HDL-C	mmol/L		1.03			1.68
Non-HDL-C	mmol/L		1.4			0.86
LDL-C calculé	mmol/L		0.88			0.56
apoB	g/L		0.4			0.5

Mère et sœur: Hypocholestérolémie asymptomatique (sans perturbation des tests hépatiques)

Cas clinique: hypocholestérolémie familiale

Brouillon

RAPPORT D'ANALYSES MOLECULAIRES

Genève, le 22/04/2025

Indications : Séquençage *APOB*, *ANGPT3* et *PCSK9*.

Demande : Séquençage de l'exome. Recherche de variants dans les gènes *APOB*, *ANGPTL1*(*ANGPT3*) et *PCSK9*.

Matériel analysé : ADN DM-25,0053_ADN-005

Résultat :

MISE EN ÉVIDENCE DE DEUX VARIANTS DANS LE GÈNE *APOB*

- non-sens, c.7144C>T, hétérozygote, p.(Gln2382*)
Séq de réf: NM_000384.3, chr2:21232596 (GRCh37/hg19)
- faux-sens, c.7619G>T, hétérozygote, p.(Gly2540Val)
Séq de réf: NM_000384.3, chr2:21232121 (GRCh37/hg19)

Interprétation : Le variant non-sens identifié dans le gène *APOB* est pathogène et explique selon toute vraisemblance le tableau clinique du patient.

Hypobêtalipoprotéïnémie (HB)

Mutation du gène *APOB*

Maladie rare: Autosomique dominante

Forme hétérozygote Fréquence 3: 10'000

Habituellement asymptomatique avec une hypocholestérolémie biologique modérée souvent de découverte fortuite

Forme homozygote Fréquence 1: 1'000'000

Sévère d'expression clinique variable

Surrisque de stéatose hépatique, avec évolution possible vers des fibroses hépatiques parfois sévères, rendant le diagnostic, l'exploration familiale et la surveillance des porteurs nécessaires.

Conclusions

Métabolisme des lipides est complexe et nécessite plusieurs niveaux d'expertises
Dyslipidémies sont souvent liées à une augmentation du risque cardiovasculaire

Bilan standard: TG, TC, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C et Lp(a) (1 fois dans la vie)
Analyses spécialisées: bêta-quantification, électrophorèse lipoprotéines

Recommandations:

Suivi de patients, les analyses devraient être réalisées dans le même laboratoire

Mesure de Lp(a) une fois dans la vie, si possible, le rendre en nmol/L

Lp(a) élevée devrait mener à une reclassification de la cible thérapeutique

Lors de dyslipidémies, recommander la mesure d'apoB

HTG et Lp(a) élevée, de nouvelles classes de hypolipémiants seront bientôt disponibles

Maladies génétiques affectent le métabolisme des lipoprotéines

Possibilité de faire des analyses génétiques

Remerciements

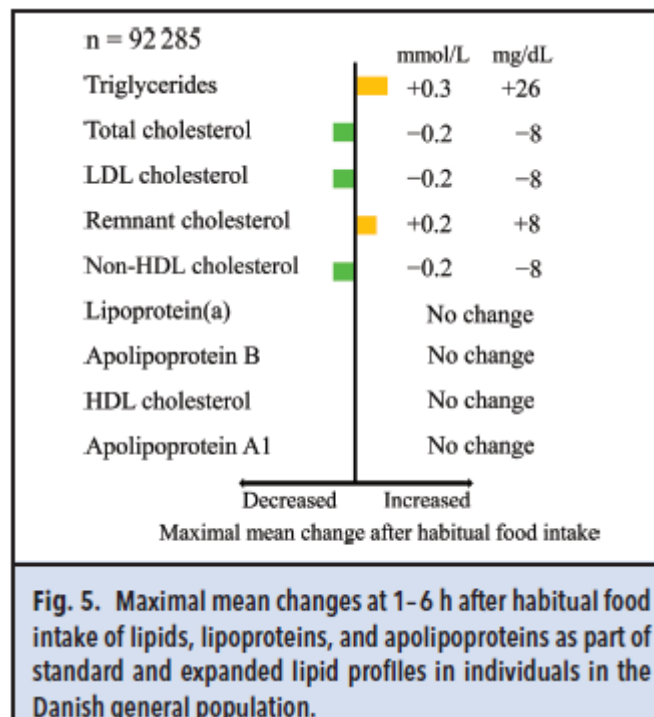
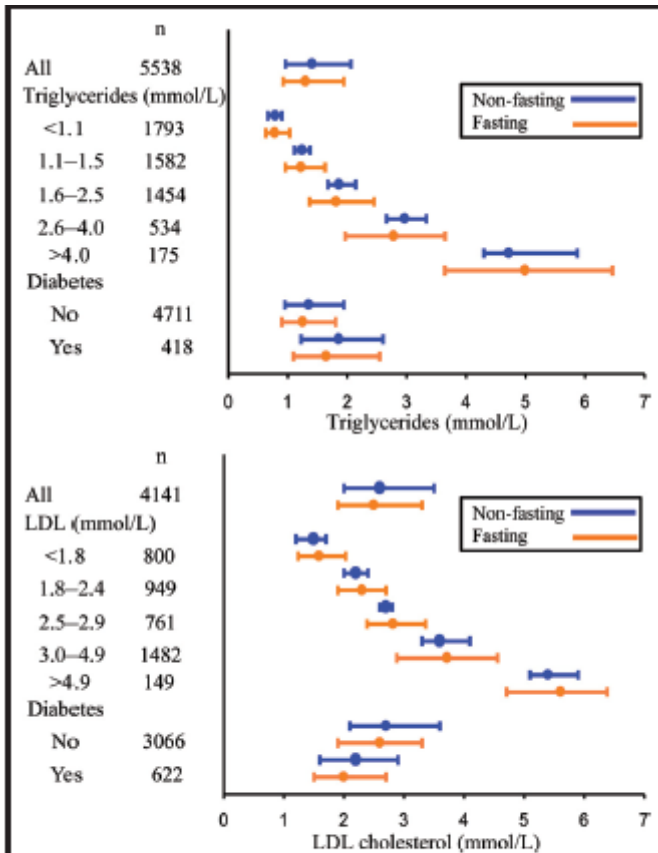
Merci pour votre attention



Questions ?



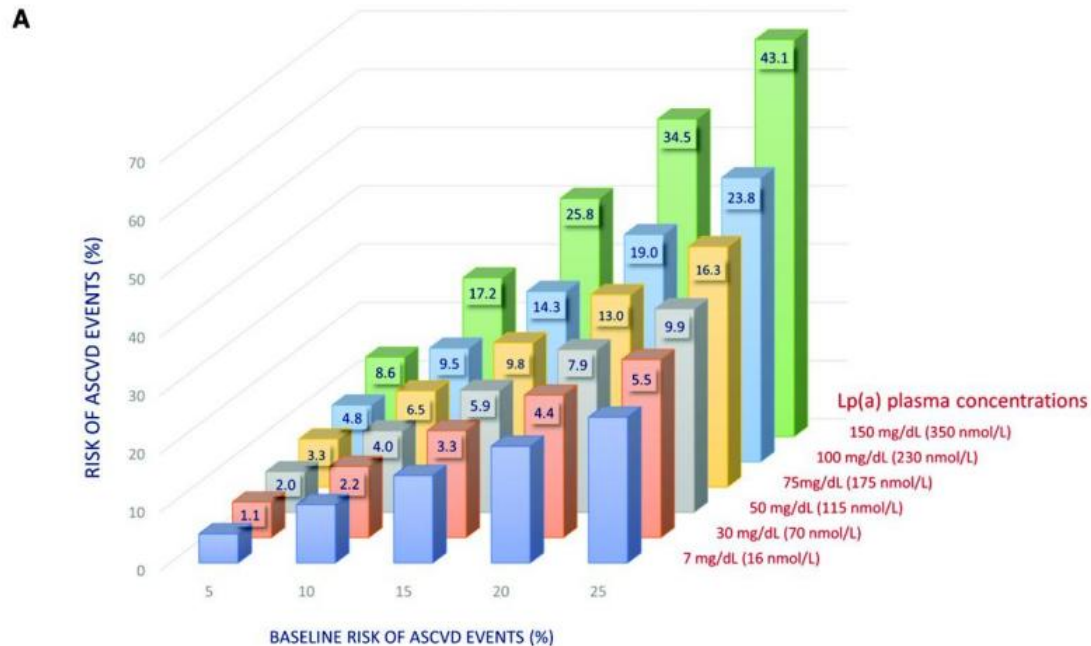
Annexe: Analyses des lipides: nécessité du dosage à jeun?



Patients for lipid profile testing	
Non-fasting	In most patients, including: - Initial lipid profile testing in any patient - For cardiovascular risk assessment - Patients admitted with acute coronary syndrome^a - In children - If preferred by the patient - In diabetic patients^b (due to hypoglycaemic risk) - In the elderly - Patients on stable drug therapy
Fasting	Can sometimes be required if: - Non-fasting triglycerides >5 mmol/L (440 mg/dL) - Known hypertriglyceridaemia followed in lipid clinic - Recovering from hypertriglyceridaemic pancreatitis - Starting medications that cause severe hypertriglyceridaemia - Additional laboratory tests are requested that require fasting^c or morning samples (e.g. fasting glucose^c, therapeutic drug monitoring)

- Légère sous-estimation -0.2mmol/L pour TC
- Légère sous-estimation -0.2mmol/L pour LDL-C
- Aucune différence pour les dosages de HDL-C
- Légère différence +0.3mmol/L pour TG, si TG> 5mmol/L analyse à jeun recommandée
- **Signaler avec valeurs de références adaptées pour échantillons non à jeun**

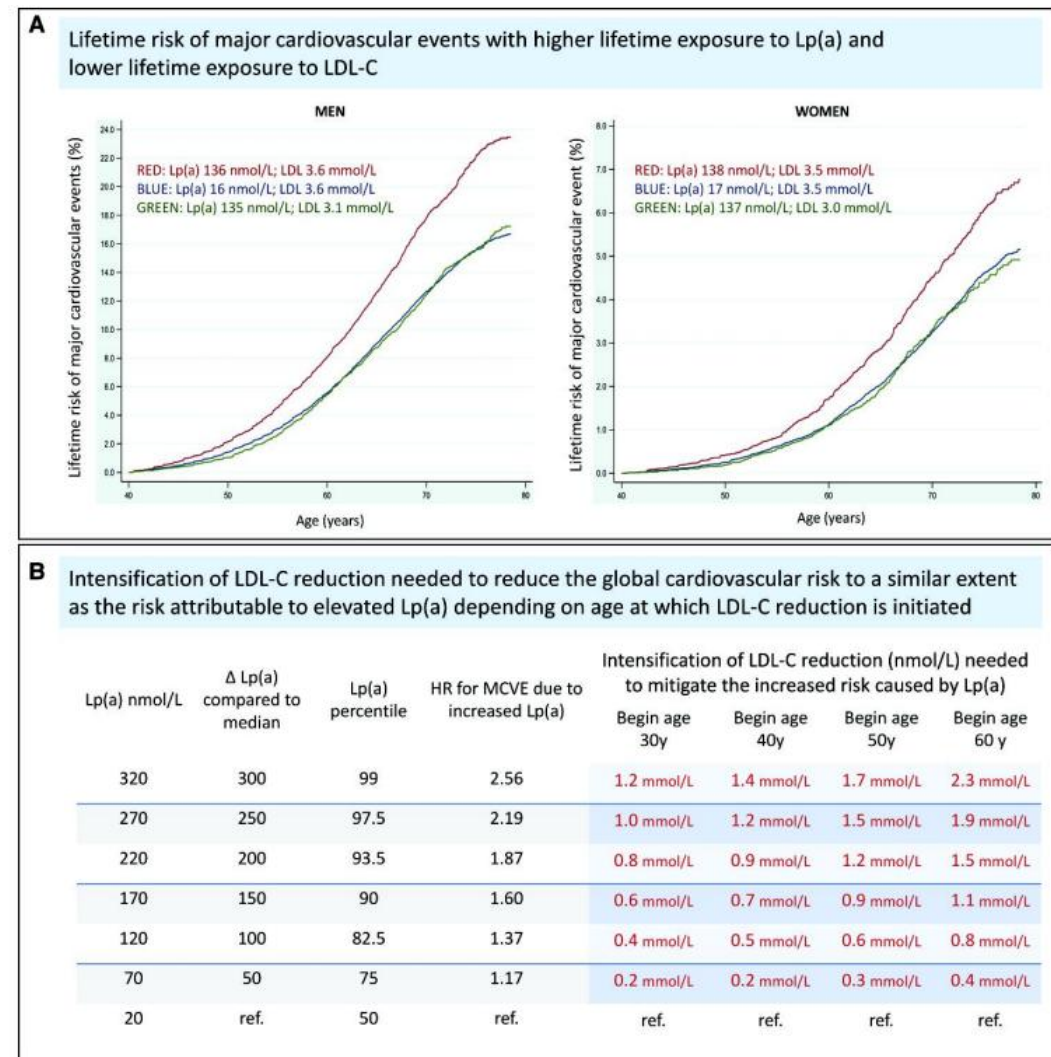
Effets de Lp(a) sur risque cardiovasculaire



Adapté de Kronenberg F et al. Eur Heart J. 2022 Oct 14;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361

Augmente risque d'évènements cardiovasculaires
 Indépendamment de la classe de risque

Modifier le niveau de risque selon le taux de Lp(a)

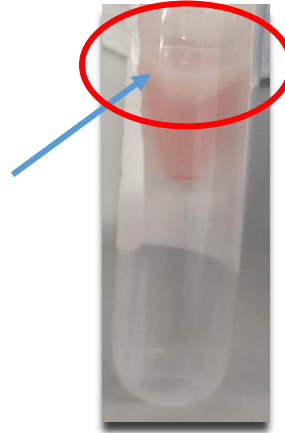


Adapté de Kronenberg F et al. Eur Heart J. 2022 Oct 14;43(39):3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361

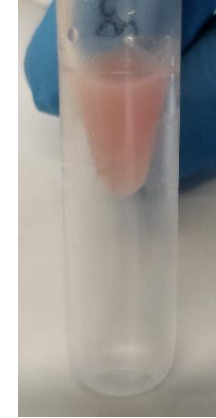
Analyse spécialisée: Bêta-quantification

Vérifier si chylomicrons: une nuit à 4°C

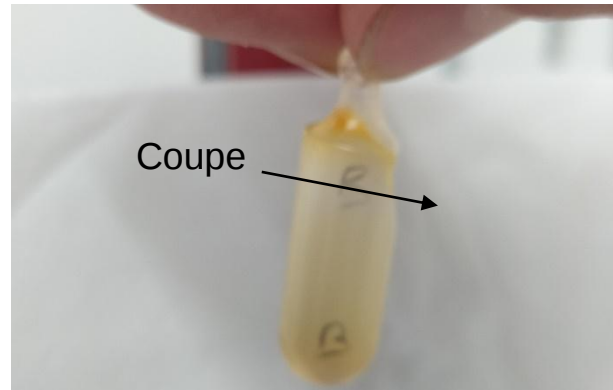
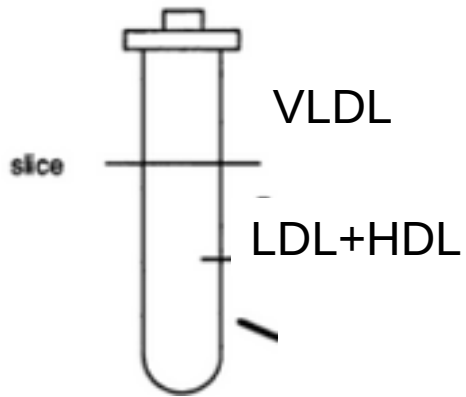
Couche laiteuse blanchâtre:
chylomicrons



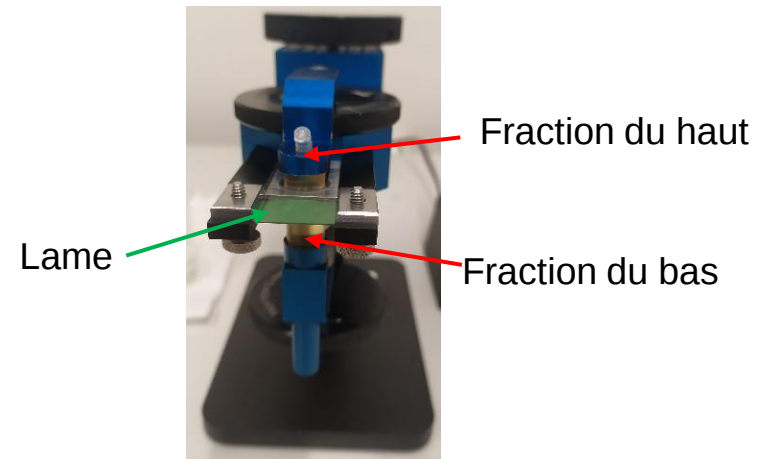
ultracentrifugation
9 min à 28'000 rpm



Ultracentrifugeuse
2ml 100'000rpm 2h30



Fractions après ultracentrifugation



Installation avant coupe

Méthode d'analyse des Lipoprotéines: Séparation en 3 fractions, i) total, ii) VLDL et iii) HDL+LDL

i. Plasma: mesure TC + HDL-C + TG

ii. VLDL: mesure TC + TG

iii. (LDL+HDL) : mesure TC + HDL-C

LDL-C = Cholestérol mesuré fraction (HDL+LDL) – HDL-C

Bêta-quantification: Patient avec TG supérieur à 3.5 mmol/L

Bilan standard:

Paramètres mesurés

Plasma: TC
TG
HDL-C

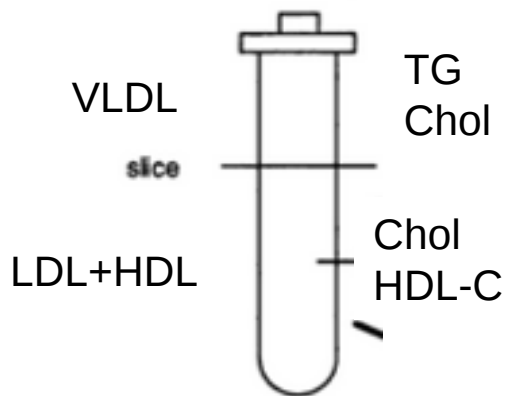
P-chol. total	4.79	V. Bio	V	
P-trigly	5.06	V. Bio	c>B>	
P-HDL	0.88	V. Bio	V	
P-non HDL	3.91	V. Bio	V	R: Veuillez vous réf.../1
P-LDL calc.		V. Bio		R: Triglycérides > 3.../1

Analyse des Lipoprotéines par bêta-quantification:

Paramètres mesurés

Plasma: TC
TG
HDL-C

Après ultracentrifugation



☒	P-chol	4.84	< 5.00	V. Bio	
☐	P-tg	4.18	< 1.70	V. Bio	
☐	P-chol /chol HDL	6.91	< 5.00	V. Bio	
☐	P-chol VLDL	1.48		V. Bio	
☐	P-chol LDL	2.12		V. Bio	R: Veuillez vous réf.../1
☐	P-chol HDL	0.70	> 1.00	V. Bio	
☐	P-non HDL	4.14		V. Bio	
	P-chol Chylo			A saisir	
☐	P-chol rend	89		V. Bio	
☐	P-chol LDL/chol HDL	3.03		V. Bio	
☐	P-tg VLDL	2.47		V. Bio	
	P-tg chylo			A saisir	
☐	P-chol VLDL/ tg VLDL	0.60		V. Bio	

LDL-C: TC mesuré dans la fraction basse – HDL-C

Rendement: VLDL-C +LDL-C+HDL-C/TC

Que dit la littérature ?

Journal of Clinical Lipidology (2017) 11, 1055–1064

Journal of
Clinical
Lipidology

**Lipid and lipoprotein reference values from
133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and
gender-specific baseline lipid values and
percentiles**

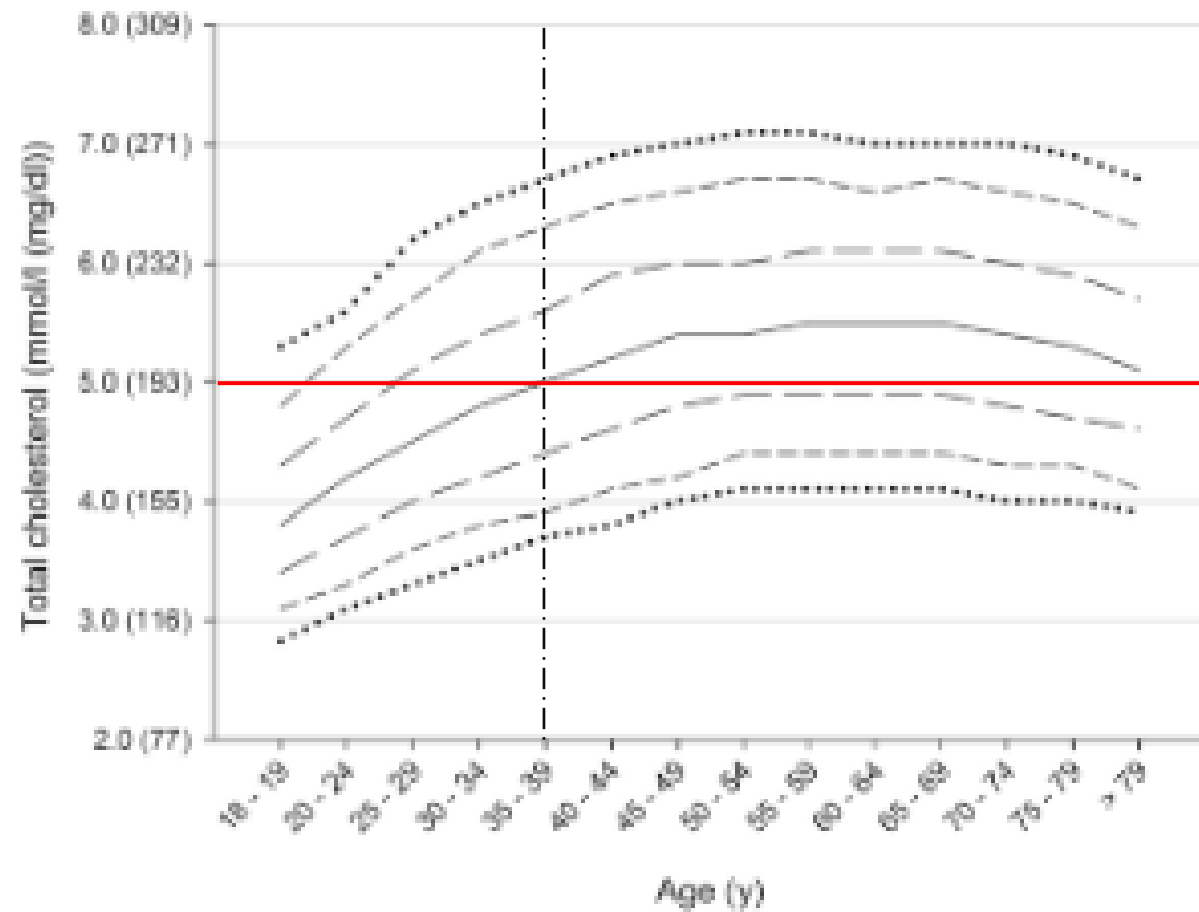


Jan W. Balder, BSc, Jeroen K. de Vries, MD, Ilja M. Nolte, PhD,
Peter J. Lansberg, MD, PhD, Jan A. Kuivenhoven, PhD^{*,1},
Pieter W. Kamphuisen, MD, PhD¹

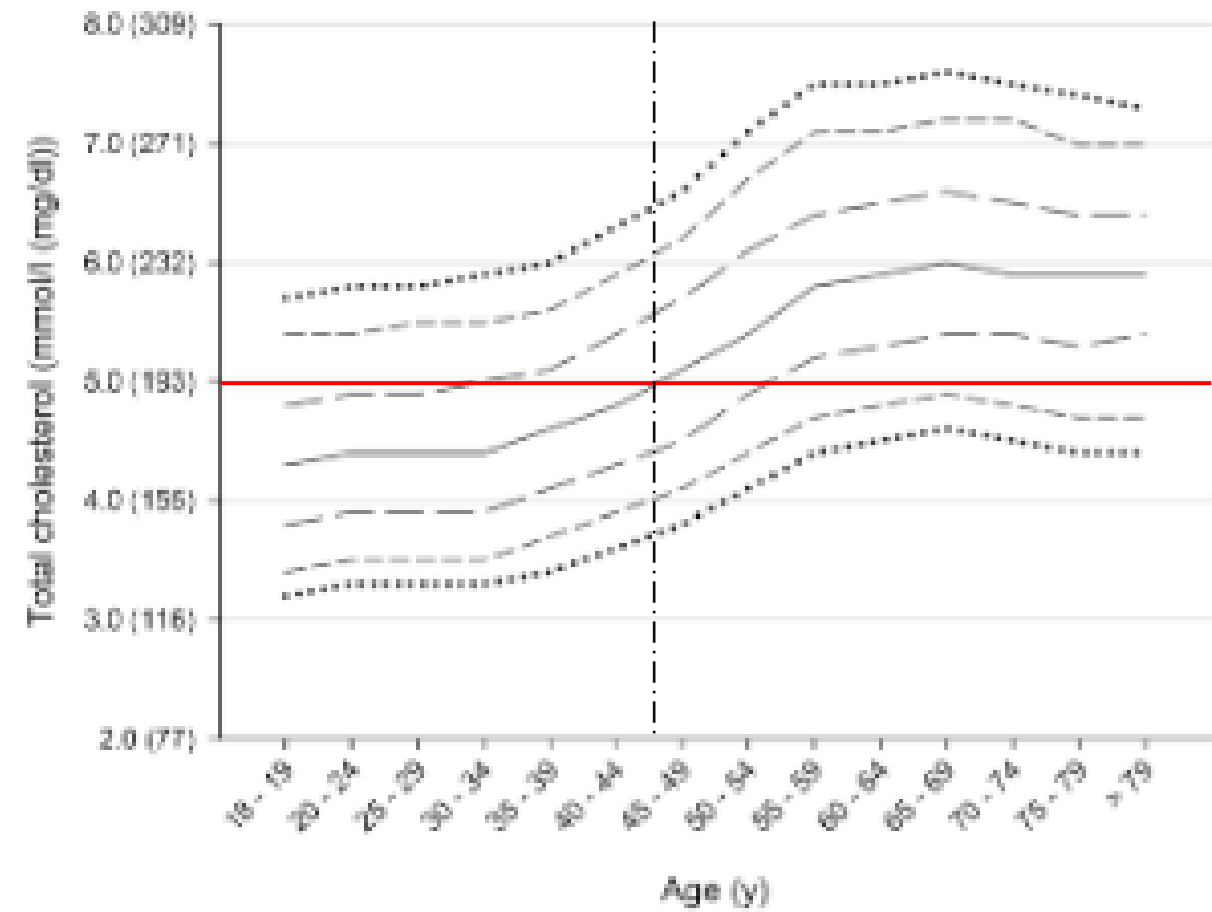
ARL Journée scientifique 9 septembre 2025

Total cholesterol

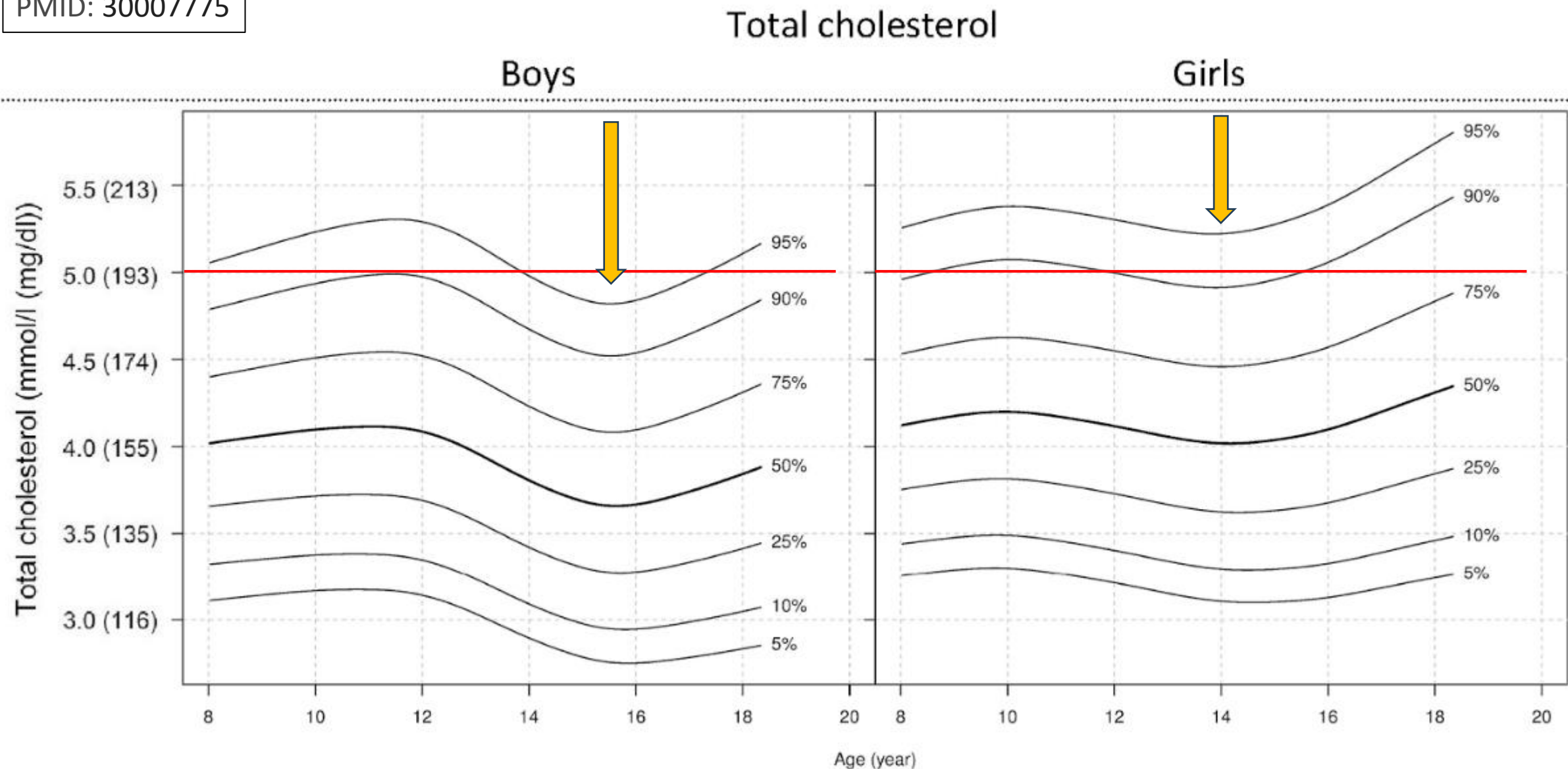
Men



Women

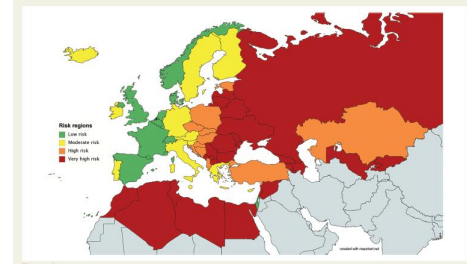
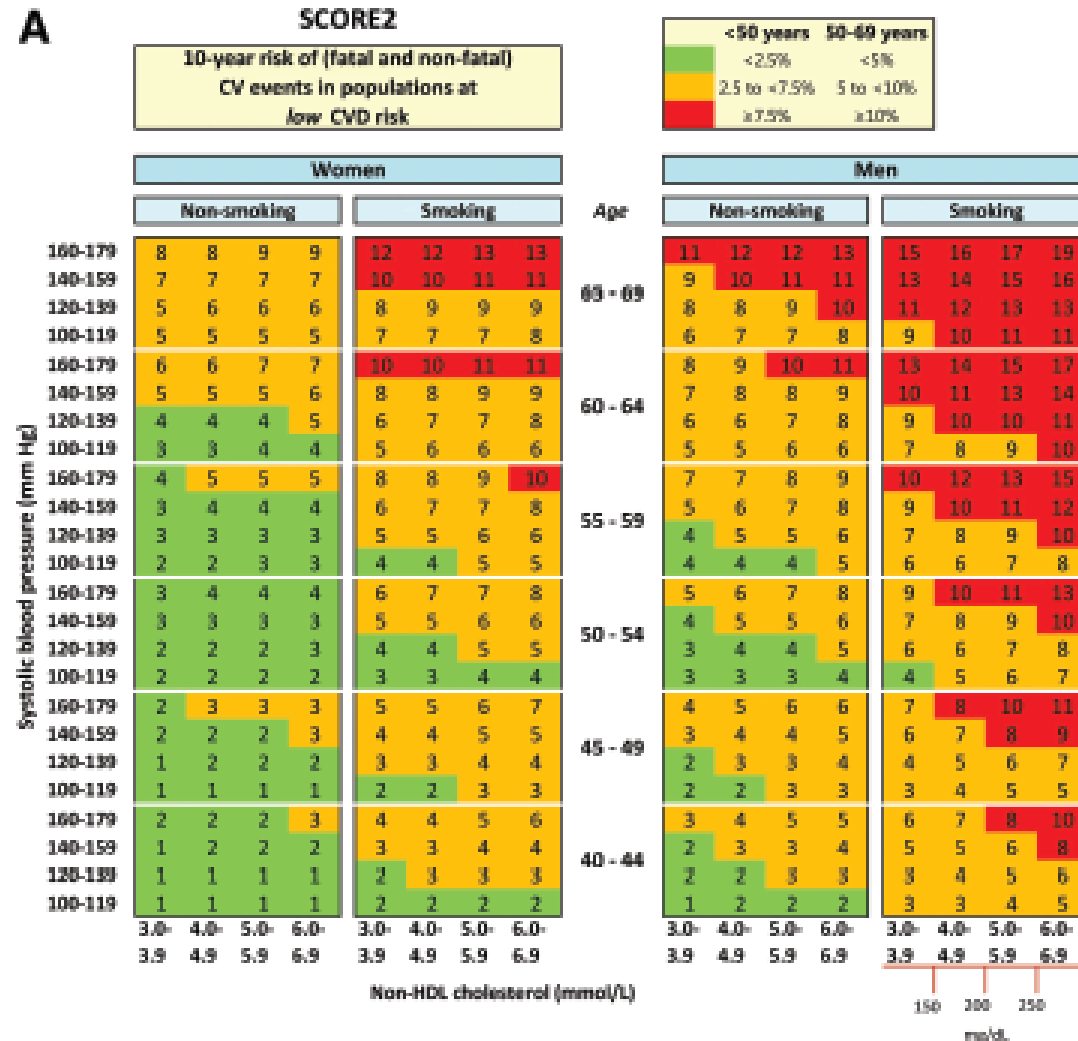


courbes = 5^{ème}, 10^{ème}, 25^{ème}, 50^{ème}, 75^{ème}, 90^{ème} & 95^{ème} percentile

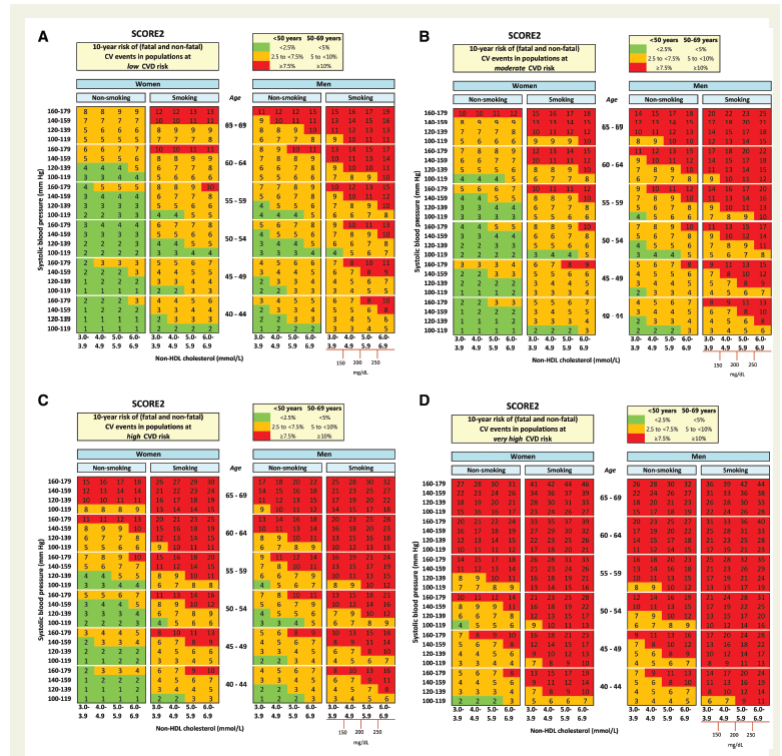


SCORE2 : détermination cible thérapeutique

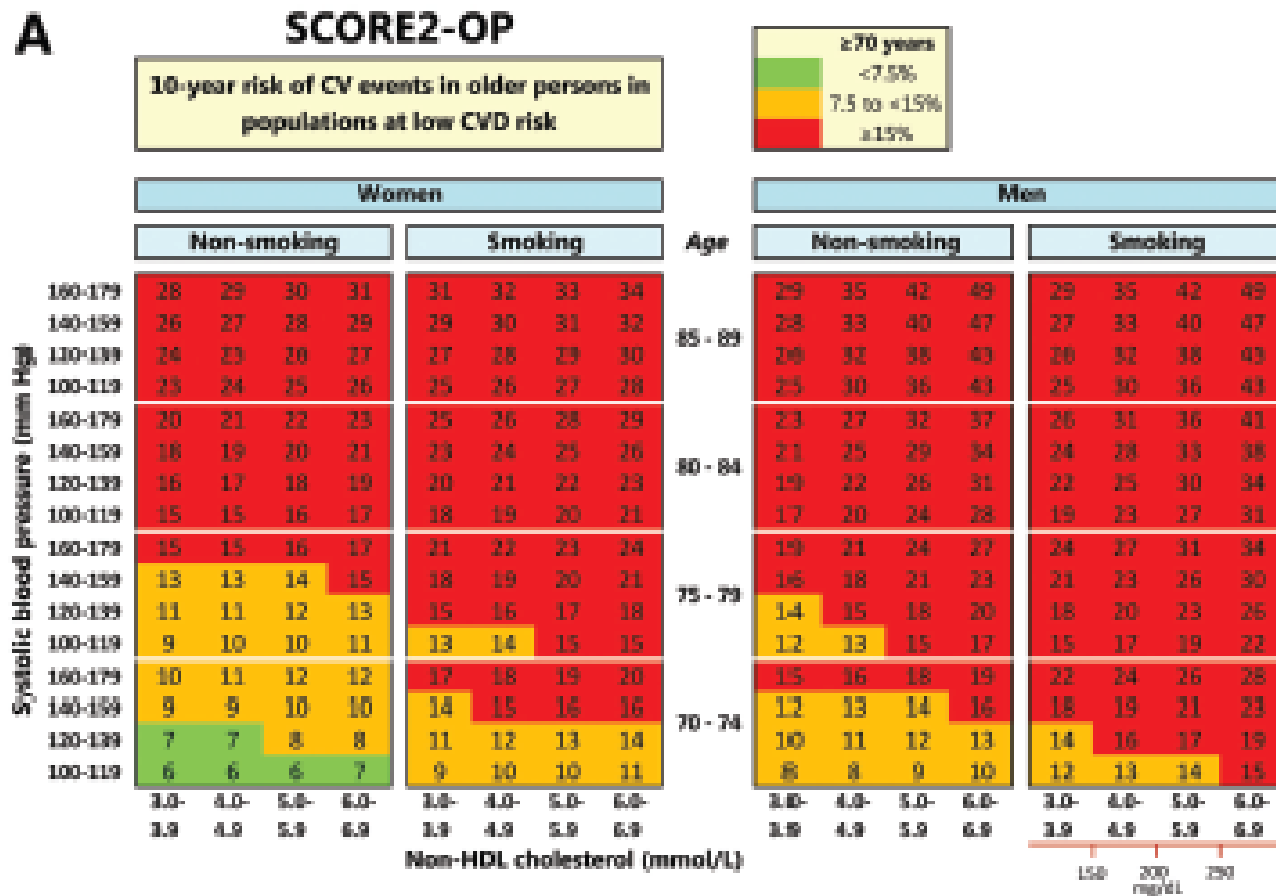
A



4 tableaux selon la zone géographique



SCORE2 et SCORE-OP: détermination cible thérapeutique



4 tableaux selon la zone géographique



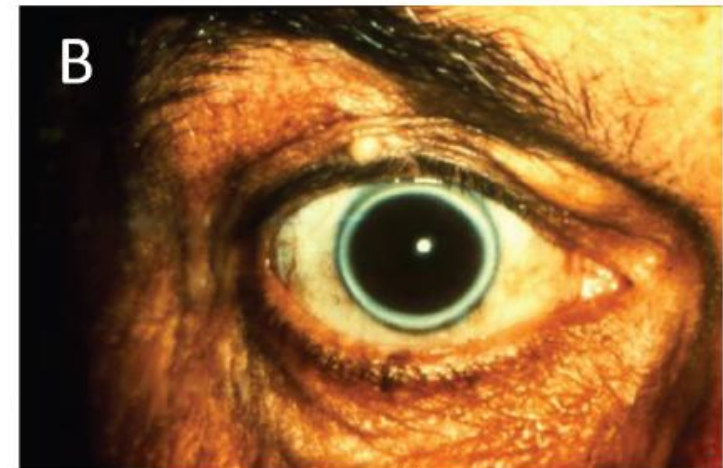
Adapté de SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration; Eur Heart J. 2021 Jul 1;42(25):2455-2467. doi: 10.1093/eurheartj/ehab312.

Hypercholestérolémie: dépôts de cholestérol

Xanthomes
tendineux



Xanthélasma
& arc cornéen



Cas clinique: hypercholestérolémie

