



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

PLACE DES DOSAGES DES APOLIPOPROTEINES A1 ET B DANS LE BILAN LIPIDIQUE

TEXTE COURT

SEPTEMBRE 2008

Service évaluation des actes professionnels

Ce rapport est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **septembre 2008**.

© Haute Autorité de Santé – **2008**

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par M. le Dr Cédric CARBONNEIL, docteur ès sciences, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels et Mme le Dr Dominique BENEDITTINI, chargée de projet.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Mme Sylvie LASCOLS.

L'organisation de la réunion et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Louise Antoinette TUIL.

Pour tout contact au sujet de ce dossier :
Tél. : 01 55 93 71 12
Fax : 01 55 93 74 35
E-mail : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels
Chef de service, Dr Sun Hae LEE-ROBIN
Adjoint au chef de service, Dr Denis Jean DAVID, docteur ès sciences

Service documentation et information des publics
Chef de service, Mme le Dr Frédérique PAGES, docteur ès sciences
Adjointe au chef de service, Mme Christine DEVAUD

TEXTE COURT

I. INTRODUCTION

Les actes de biologie médicale « dosage des apolipoprotéines A1 » et « dosage des apolipoprotéines B » consistent à déterminer la concentration de ces facteurs biologiques par immunoturbidimétrie (majorité des tests) ou immunonéphélométrie. Ils peuvent être réalisés dans le cadre de l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL), en complément des dosages du cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol-HDL (C-HDL) et du calcul de la concentration de cholestérol-LDL (C-LDL) selon la formule de Friedewald.

Remarque : par convention, on emploiera dans ce texte court, le singulier pour les termes « apolipoprotéines A1 » et « apolipoprotéines B ».

Par ailleurs, les tests non invasifs de fibrose hépatique font l'objet d'une autre évaluation. Le dosage des apolipoprotéines n'est donc pas abordé dans ce cas de figure.

II. CONTEXTE

À la demande de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), l'utilité de ces actes a été évalué par la HAS, qui a rendu un avis en fonction de leur intérêt diagnostique quant au maintien de ces actes sur la liste des actes de biologie médicale pris en charge par l'Assurance maladie (Nomenclature des actes de biologie médicale : NABM).

Les actes « dosage de l'apolipoprotéine A1 » et « dosage de l'apolipoprotéine B » sont pris en charge par l'Assurance maladie et côté respectivement B10 et B20 (codes 1603 et 1602 de la NABM).

Les indications actuelles de la NABM sont des indications « techniques » :

- le dosage de l'apolipoprotéine A1 est à réaliser lorsque la concentration de C-HDL est inférieure à 0,35 g/L ou supérieure à 0,80 g/L¹ ;
- le dosage de l'apolipoprotéine B est à réaliser lorsque la concentration de triglycérides est supérieure à 3,4 g/L².

Ces indications ont été introduites dans la NABM fin 2005, avec la possibilité pour les biologistes d'auto-prescrire ces tests biologiques. Dans les deux années qui suivirent, il y eut une très forte augmentation du dosage de l'apolipoprotéine A1 (800 % de 2005 à 2006, 13 % de 2006 à 2007) et dans une moindre mesure de l'apolipoprotéine B (10 % de 2005 à 2006, 2 % de 2006 à 2007. En 2007, 1.009.000 & 237.000 dosages d'apolipoprotéine A1 et B ont été respectivement réalisés, ce qui représente 5,5 et 1,4 millions d'euros (données Biolam).

Ces actes ont été identifiés dans les nomenclatures américaine, belge et australienne parmi les quatre nomenclatures étrangères consultées (américaine, belge, québécoise et australienne), mais sans précision quant à leurs indications.

¹ Le dosage du C-HDL n'étant pas considéré comme fiable au delà de ces valeurs-seuils, le dosage de l'apolipoprotéine A1 permet de confirmer le dosage du C-HDL.

² Au-delà de cette valeur seuil, la formule de Friedewald n'est pas applicable et le calcul de la concentration en C-LDL n'est donc pas possible. Le dosage de l'apolipoprotéine B permet alors d'estimer la concentration de particules pro-athérogènes.

III. EVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer l'utilité de ces dosages est fondée sur l'analyse critique des données scientifiques identifiées, et la position argumentée des professionnels réunis dans un groupe de travail.

III.1 Analyse critique des données de la littérature

III.1.1 Publications étudiées

Une recherche documentaire couvrant la période 2002-mai 2008 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (Medline, la Cochrane library, National guideline clearinghouse et HTA Database).

Seules les études répondant aux critères suivants ont été sélectionnées :

- pour la validité analytique :
 - études rapportant des coefficients de variation interobservateur,
- pour la validité clinique :
 - effectifs > 30, rapportant des données de sensibilité et de spécificité des dosages étudiés,
- pour l'utilité clinique :
 - études de validité analytique du dosage de HDL,
 - études comparant les dosages des apolipoprotéines A1 et B à la mesure HDL/LDL,
 - recommandations de pratique clinique abordant la prise en charge de patients dyslipidémiques,
- pour l'intérêt en santé publique :
 - études de morbi-mortalité, de qualité de vie ou médico-économiques spécifiques des dosages des apolipoprotéines ; seules les études médico-économiques pouvant être transposées en France ont été retenues.

Répondant à ces critères, 64 études ont été sélectionnées et analysées.

III.1.2 Efficacité

III.1.2.1 Validité analytique

Au total, d'après l'analyse critique de la littérature (4 études), la reproductibilité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B apparaît aujourd'hui satisfaisante, les coefficients de variation rapportés étant compris entre :

- 3,7 et 6 % pour l'apolipoprotéine A1 ;
- 4 et 7 % pour l'apolipoprotéine B.

Notons toutefois qu'aucune étude sur les tests de génération actuelle n'a été identifiée. Par ailleurs aucune donnée provenant du contrôle de qualité national français n'est disponible.

III.1.2.2 Validité clinique

Au total, d'après l'analyse critique de la littérature (8 études), les dosages des apolipoprotéines A1 et B présentent des AROC médiocres :

- AROC comprise entre 0,66 et 0,76 pour le ratio apolipoprotéine B / apolipoprotéine A1 ;
- AROC comprise entre 0,63 et 0,74 pour apolipoprotéine B seul ;
- AROC comprise entre 0,57 et 0,68 pour apolipoprotéine A1 seul.

Par ailleurs, selon des études récentes, l'AROC de la mesure directe du C-LDL est comprise entre 0,60 et 0,70, soit proche des AROC obtenues pour les apolipoprotéines A1 et B.

III.1.3 Sécurité

Les actes évalués étant des dosages effectués in vitro, il n'y a d'autre problème de sécurité que ceux du prélèvement sanguin. Comme tout test diagnostic de biologie médicale, ces tests doivent, au minimum, être réalisés conformément au GBEA.

III.1.4 Place dans la stratégie diagnostique et thérapeutique

III.1.4.1 Dans le cadre d'une EAL

D'après l'analyse critique de la littérature, le dosage du C-HDL est aujourd'hui suffisamment fiable. Il n'y a donc pas lieu de le contrôler systématiquement par un dosage de l'apolipoprotéine A1.

Pour ce qui est de l'apolipoprotéine B, la littérature suggère qu'en présence d'une concentration en triglycérides supérieure à 4g/L, des mesures hygiéno-diététiques soient initiées afin de diminuer la concentration en TG ce qui permettra de calculer la concentration en C-LDL. Alternativement, une mesure directe du C-LDL peut être envisagée. Un dosage de l'apolipoprotéine B peut optionnellement être réalisé pour estimer la concentration de particules pro-athérogènes.

III.1.4.2 Dans le cadre de la détermination des risques cardiovasculaires

Les recommandations sur la stratégie de prévention des risques cardio-vasculaires, mêmes très récentes, n'incluent pas les apolipoprotéines A1 et B au sein de la prise en charge des patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (dont la dyslipidémie), en dehors d'une petite place marginale pour l'apolipoprotéine B lors des hypertriglycéridémie (et dans une seule recommandation).

Le gain de l'apolipoprotéine B par rapport aux marqueurs lipidiques traditionnels (en incluant le C-non-HDL et le rapport CT/C-HDL) est au mieux très modeste comme facteur prédictif des événements cardio-vasculaires dans la population générale.

III.1.4.3 Dans d'autres cadres

Dans les cas de diabète, de syndrome métabolique, de résistance à l'insuline, de dyslipidémies génétiques, l'analyse critique de la littérature suggère un intérêt à l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B et éventuellement du rapport Apo B/Apo A1 chez les patients. Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour confirmer cet intérêt potentiel de l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B et du C-non-HDL en pratique clinique.

De même, l'analyse critique de la littérature ne nous permet pas de conclure quant à l'utilité du dosage des apolipoprotéines A1 ou B dans le suivi des patients sous traitement hypolipémiant.

III.2 Position du groupe de travail

Dix professionnels (5 biologistes, 2 cardiologues, 1 endocrinologue, 1 gynécologue obstétricien, 1 représentante de l'Afssaps) ont participé au groupe de travail.

III.2.1 Préambule

Le groupe de travail (GT) a précisé que les dosages des apolipoprotéines dans le cadre de tests non invasifs de fibrose hépatique faisaient l'objet d'une autre évaluation. Ce cas de figure n'est donc pas abordé.

III.2.2 Validité analytique des dosages lipidiques

III.2.2.1 Apolipoprotéines A1 et B

La validité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B a été considérée par le groupe de travail comme étant globalement satisfaisante (dosages protéiques avec standard internationaux). Toutefois, il demeure encore aujourd'hui une certaine hétérogénéité entre les laboratoires. En particulier, les laboratoires qui réalisent peu fréquemment ces actes présentent une validité analytique plus faible.

III.2.2.2 C-HDL

Les dosages des C-LDL et C-HDL sont plus complexes que les dosages protéiques et leur validité analytique est donc plus incertaine. Néanmoins, le GT, en accord avec la littérature, a remarqué que la qualité des dosages du C-HDL s'est grandement améliorée ces dernières années. En effet, dans les laboratoires disposant de techniques fiables et d'une bonne expérience, la limite inférieure du C-HDL en deçà de laquelle, la validité analytique est douteuse, peut être de 0,20 g/L (contre 0,35 g/L dans la NABM).

Toutefois, afin de prendre en compte la totalité des laboratoires, et non seulement les plus performants, la limite inférieure du C-HDL en deçà de laquelle la validité analytique est douteuse, a été fixée, après discussion, à 0,30 g/L.

Le GT considère que le dosage du C-HDL est valable pour les valeurs élevées. Il n'y a donc plus de motifs à réaliser un dosage de l'apolipoprotéine A1 en présence d'une concentration mesurée élevée de C-HDL.

III.2.2.3 IC-LDL

La question de l'évaluation du cholestérol LDL en cas de triglycérides élevés a été le point majeur des discussions.

Le GT a d'abord rappelé que la valeur de concentration en triglycérides au-dessus de laquelle la concentration en C-LDL ne pouvait plus être obtenue par la formule de Friedewald (C-LDL calculé) varie selon les pays. En France, elle a été fixée à 3,4 g/L (pour accroître la qualité des résultats rendus par le biologiste) ; aux États-Unis et au Royaume-Uni, elle est de 4 g/L. Cette double borne est source de confusion.

Le GT a également rappelé qu'entre 3,4 et 6 g/L de triglycérides, la concentration en C-LDL pouvait être obtenue par dosage direct (C-LDL direct) mais qu'il n'y a pas de correspondance entre ce C-LDL direct et le C-LDL calculé.

Au dessus de 6 g/L de triglycérides, le dosage direct de C-LDL ne peut plus être utilisé.

Il est demandé par le GT, un contrôle de qualité national pour les apolipoprotéines, le C-HDL et le C-LDL. Il a toutefois rappelé la grande difficulté de réalisation d'un contrôle national de qualité relatif à des dosages de fractions lipidiques. La réalisation d'un contrôle de qualité séquentiel, par tranche, a été proposée.

III.2.3 Place des apolipoprotéines A1 et B dans l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

En préambule, le GT a unanimement demandé que l'EAL conserve l'ensemble indissociable suivant :

- aspect du sérum ;
- cholestérol total (CT) ;
- triglycérides (TG) ;

- cholestérol HDL (C-HDL) ;
- calcul du Cholestérol LDL (C-LDL) par la formule de Friedewald.

III.2.3.1 Apolipoprotéine A1

Dans tous les cas, un dosage d'apolipoprotéine A1 ne peut être prescrit qu'après analyse de l'EAL, selon le GT.

Indications techniques

La qualité du dosage du C-HDL étant maintenant plus fiable, le GT a unanimement recommandé de ne plus laisser l'indication de l'apolipoprotéine A1 telle quelle dans la NABM.

Il a proposé de garder ce dosage au sein de la NABM sur prescription médicale, et éventuellement sur recommandation du biologiste, afin de confirmer la validité technique d'un dosage C-HDL lorsque celui-ci est inférieur à 0,30 g/l, et dans les cas de suspicion d'interférence analytique (immunoglobuline monoclonale ou hyperbilirubinémie par exemple).

Indications médicales

Le groupe de travail, à l'unanimité, a également tenu à garder le dosage de l'apolipoprotéine A1 dans la NABM, sur prescription médicale, pour quelques maladies génétiques rares (maladie de Tangier, dyslipidémies d'origine génétique..) ainsi que dans le cadre de consultations spécialisées pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes.

En dehors de ces contextes de maladies génétiques rares et de dyslipidémies complexes, il n'y a aucun intérêt clinique actuellement démontré au dosage de l'apolipoprotéine A1.

III.2.3.2 Apolipoprotéine B et Cholestérol LDL

Dans tous les cas, un dosage d'apolipoprotéine B ne peut être prescrit qu'après analyse de l'EAL, selon le GT.

Indication technique

Le GT n'a pas été unanime sur cette question et deux positions se sont dégagées.

La majorité a développé le raisonnement suivant : le clinicien, face à une hypertriglycéridémie qui ne lui permet pas de connaître le C-LDL calculé, n'a pas initialement besoin de connaître la concentration de C-LDL (par dosage direct) ou la concentration en apolipoprotéine B. En effet :

- d'une part, le patient peut être traité dans un premier temps afin de faire diminuer l'hypertriglycéridémie en dessous de 3,4 g/L ; le C-LDL sera alors calculable et il n'y aura pas besoin de doser l'apolipoprotéine B ou le C-LDL directement ;
- d'autre part, toutes les recommandations sur les valeurs seuils de traitement étant faites sur des valeurs de C-LDL calculées avec la formule de Friedewald et pas sur les valeurs de C-LDL mesurées directement ou sur l'apolipoprotéine B, ces deux dernières valeurs n'ont pas d'applicabilité réelle dans la prise en charge du patient.

En revanche, si l'hypertriglycéridémie persiste, le clinicien pourra être amené à demander un dosage direct du C-LDL ou un dosage de l'apolipoprotéine B pour obtenir une estimation de la concentration en particules pro-athérogènes.

Il est donc apparu nécessaire à la majorité du groupe de travail que le dosage de l'apolipoprotéine B soit effectué uniquement sur prescription médicale. Le biologiste peut également recommander au clinicien la réalisation d'un dosage de l'apolipoprotéine B si la validité technique de la mesure lui est apparue douteuse.

En résumé, la majorité du GT estime que le dosage de l'apolipoprotéine B est indiqué :

- après analyse de l'EAL ;
- sur proposition médicale et éventuellement sur recommandation du biologiste ;
- si la concentration en triglycérides est supérieure à 3,4 g/L.

Pour être homogène, il est proposé que ces précisions soient également rapportées au dosage direct de C-LDL.

Les autres membres estimaient nécessaire de laisser les indications de l'apolipoprotéine B et de C-LDL direct telles qu'elles sont actuellement décrites dans la NABM.

Indication médicale

Le groupe de travail, à l'unanimité, a également tenu à garder ce dosage au sein de la NABM sur prescription médicale en complément d'une EAL, pour quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique ..) ainsi que dans le cadre de consultations spécialisées pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes.

Par ailleurs, le groupe de travail a indiqué qu'à l'heure actuelle, à part pour les indications médicales précédemment citées, il n'y avait pas d'utilité clinique au dosage d'apolipoprotéine B.

En effet, sa pertinence (hors cas spéciaux) à la place du C-LDL calculé (pour lequel sont écrites toutes les recommandations) reste à démontrer dans le cadre des dyslipidémies, de diabète ou de syndrome métabolique.

IV. CONCLUSION

Au total, d'après l'analyse critique de la littérature et la position argumentée du groupe de travail, la HAS a considéré qu'il n'y a pas d'utilité clinique actuellement démontrée de ce dosage dans la prise en charge des dyslipidémies courantes ; ce dosage ne conserve qu'une utilité dans des indications médicales très restreintes et dans une indication technique.

IV.1 Dosage de l'apolipoprotéine A1

Indications médicales

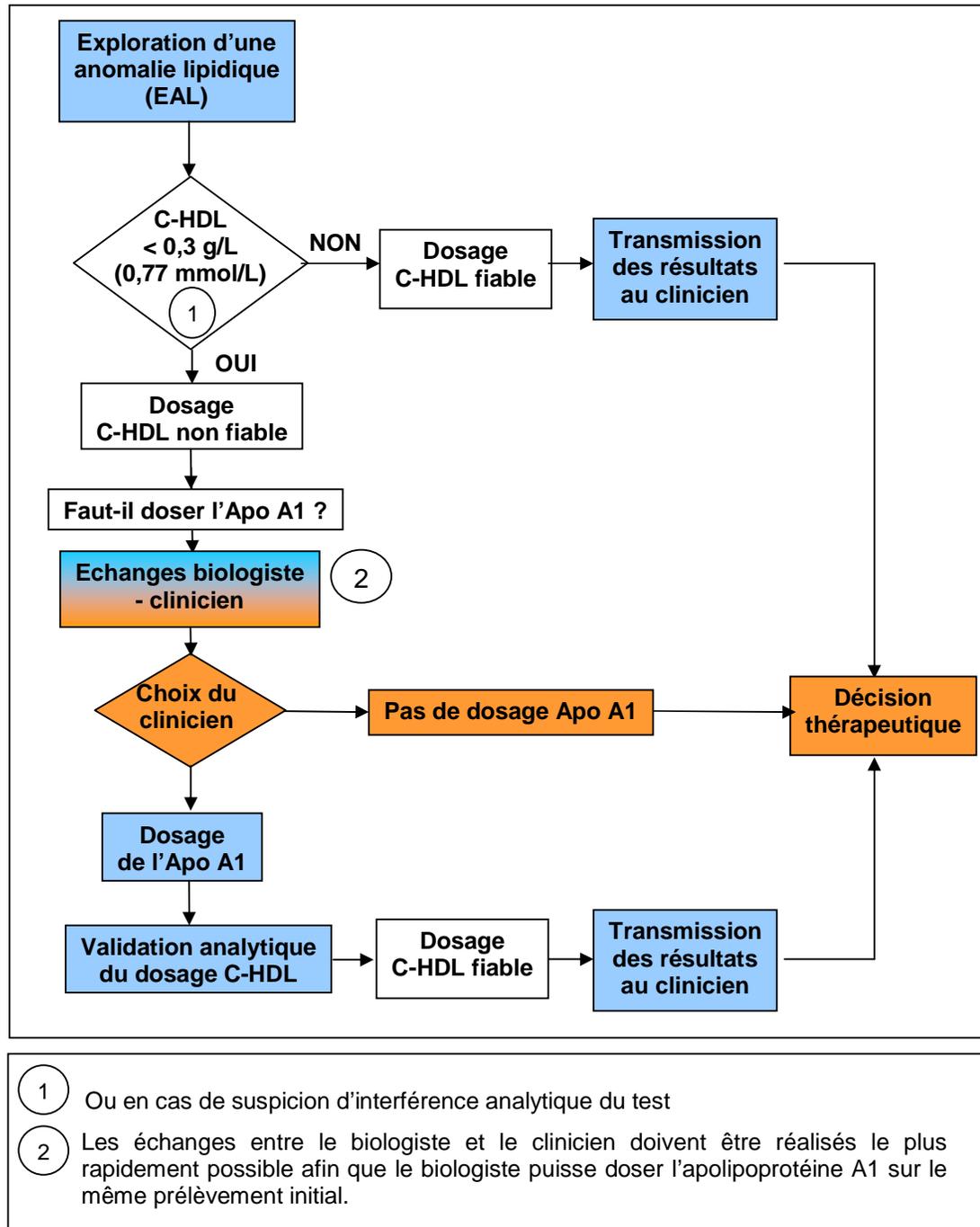
Le dosage de l'apolipoprotéine A1 ne présente un impact sur la prise en charge thérapeutique que dans le cadre quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique, ...) ainsi que pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes. Le dosage ne doit être réalisé que sur prescription médicale et dans le cadre de consultations spécialisées. Il vient en complément de l'EAL.

Indication technique

Le dosage de l'apolipoprotéine A1 doit être réalisé sur prescription médicale si la concentration en C-HDL de l'EAL est inférieure à 0,30 g/L (0,77 mmol/L), afin d'assurer la validité analytique du dosage C-HDL précédemment réalisé. Le

biologiste pourra proposer au clinicien la réalisation de ce dosage en cas de concentration en C-HDL inférieure à 0,30 g/L ou en cas de suspicion d'interférence analytique lors du dosage.

Le logigramme ci-dessous résume la place du dosage de l'apolipoprotéine A1 dans le cadre d'une EAL.



IV.2 Dosage de l'apolipoprotéine B

Indications médicales

Le dosage de l'apolipoprotéine B ne présente un impact sur la prise en charge thérapeutique que dans le cadre quelques maladies génétiques rares (dyslipidémies d'origine génétique, ...) ainsi que pour des formes extrêmes de dyslipidémies complexes. Le dosage ne doit être réalisé que sur prescription médicale et dans le cadre de consultations spécialisées.

Dans les cas de diabète, de syndrome métabolique, de résistance à l'insuline, de dyslipidémies génétiques, l'intérêt potentiel de l'utilisation du dosage de l'apolipoprotéine B chez les patients est suggéré ; il reste néanmoins à démontrer l'utilité de ce dosage grâce à des études cliniques adaptées ; le dosage de l'apolipoprotéine B reste donc dans le domaine de la recherche clinique dans ce contexte.

Indication technique

Le dosage de l'apolipoprotéine B ne peut être réalisé que si la concentration en triglycérides de l'EAL est supérieure à 3,4 g/L (3,9 mmol/L), et sur prescription médicale.

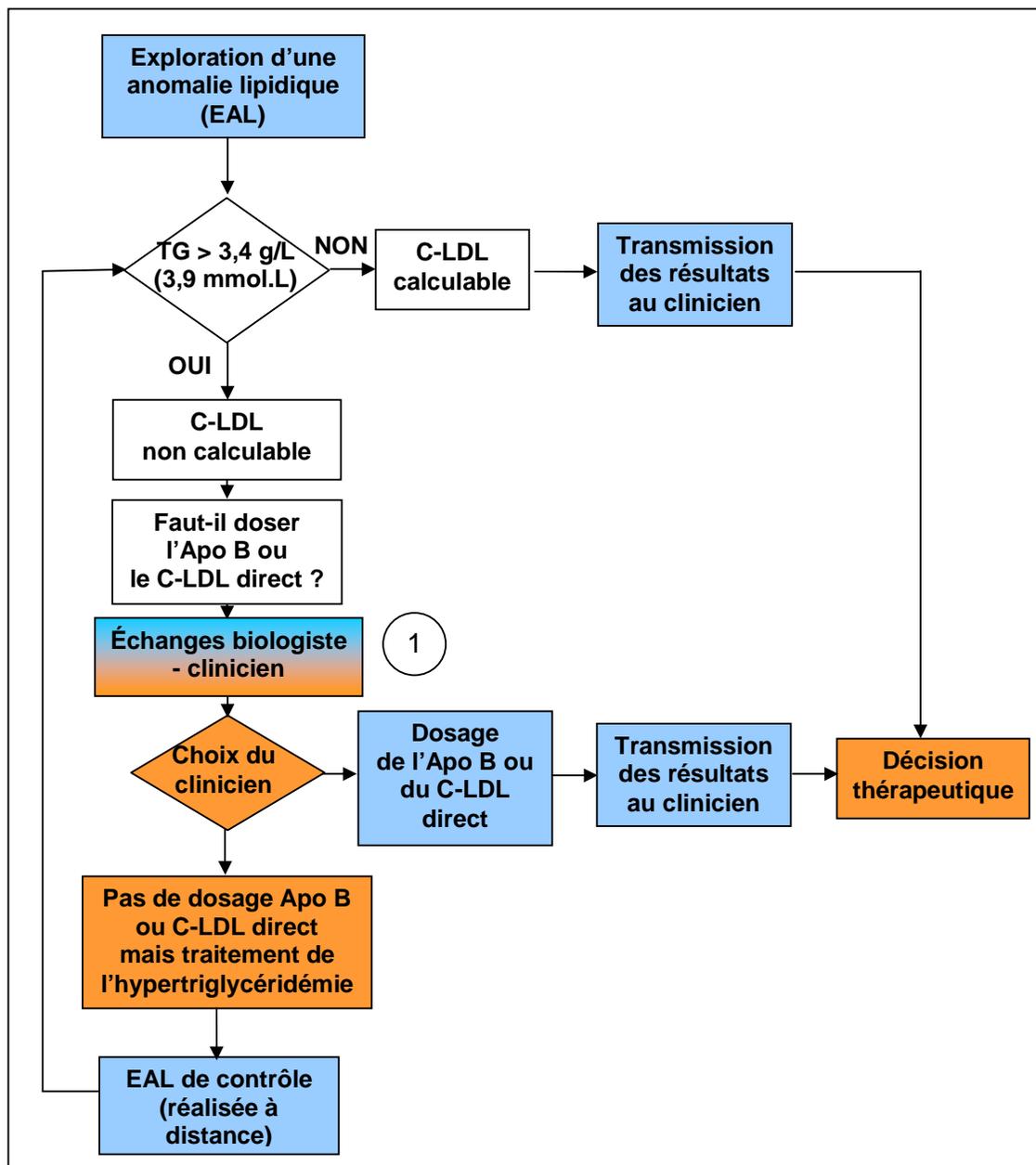
Face à une concentration en triglycérides de l'EAL supérieure à 3,4 g/L, le clinicien peut :

- soit traiter directement le patient afin de faire diminuer sa concentration en triglycérides en dessous du seuil de 3,4 g/L, ce qui lui permettra de connaître la concentration de C-LDL calculée après une seconde EAL et d'adapter ensuite la conduite thérapeutique ; dans cette option, un dosage d'apolipoprotéine B ou de LDL direct n'est pas nécessaire ;
- soit demander un dosage de l'apolipoprotéine B ou le dosage direct du C-LDL après cette première EAL pour obtenir une estimation de la concentration en particules pro-athérogènes.

Dosage direct du C-LDL

La HAS, en accord avec l'analyse critique de la littérature et la position du groupe de travail, a remarqué l'impossibilité actuelle de conclure quant à l'utilisation préférentielle du dosage de l'apolipoprotéine B et du dosage direct du LDL dans l'indication technique décrite ci-dessus. C'est pourquoi, la HAS considère que ces deux techniques peuvent être alternativement utilisées. Toutefois, afin de ne pas favoriser une technique plus que l'autre (le dosage direct du C-LDL pouvant actuellement être réalisé à l'initiative du biologiste), il apparaît opportun de modifier l'indication du dosage direct du C-LDL en la calculant sur celle de l'apolipoprotéine B (prescription médicale après analyse de l'EAL, la concentration en triglycérides > 3,4 g/L).

Le logigramme ci-dessous résume la place du dosage de l'apolipoprotéine B (et celle du dosage direct de C-LDL) dans le cadre d'une EAL.



① Les échanges entre le biologiste et le clinicien doivent être réalisés le plus rapidement possible afin que le biologiste puisse doser l'apolipoprotéine B ou le C-LDL direct sur le même prélèvement initial.

IV.3 Perspectives

Validité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B, du HDL et du LDL

La HAS, en accord avec l'analyse critique de la littérature et la position du groupe de travail a noté les améliorations réalisées au niveau de la validité analytique des dosages des apolipoprotéines A1 et B, du C-HDL et du C-LDL. Toutefois, la variabilité de ces dosages pourrait encore être diminuée.

Par ailleurs, la HAS insiste sur la nécessité de la réalisation d'étude permettant de définir clairement quelle stratégie diagnostique doit être utilisée lorsque la concentration en triglycérides est supérieure à 3,4 g/L (3,88 mmol/L).

Réflexion sur les facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients présentant un diabète ou un syndrome métabolique

La HAS, en accord avec la proposition du groupe de travail, propose que soit mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire chargé de se prononcer sur les facteurs de risques cardiovasculaires dans la population générale et chez les patients présentant un diabète ou un syndrome métabolique (et la mise en place éventuelles d'études). Une méta-analyse pourrait être réalisée dans ce contexte.

Ce groupe de travail pourrait notamment examiner l'utilisation de l'apolipoprotéine B comme facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire afin de l'incorporer ou non dans la qualification et quantification du risque de ces patients.

Cholestérol non-HDL

D'après l'analyse critique de la littérature et la position du groupe de travail, la HAS ne peut conclure quant à l'utilisation du dosage du cholestérol non-HDL en pratique clinique. Il pourrait éventuellement être utilisé comme objectif secondaire. Des études cliniques complémentaires seraient souhaitables.