

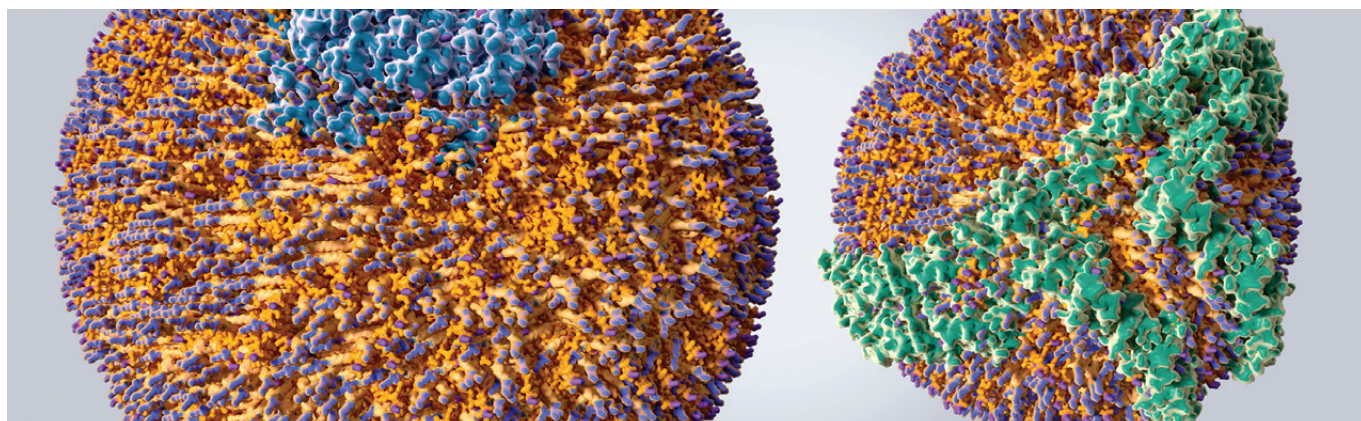


Le cholestérol non-HDL: état des lieux et pratique clinique

Michel P. Hermans¹, Fabian O. Lurquin¹, Sylvie A. Ahn², Michel F. Rousseau²

1. Endocrinologie & Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles; Residual Risk Reduction Initiative (R3i)

2. Département de Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles



Le cholestérol non-HDL (non-HDL-C) émerge comme un indicateur crucial et indépendant dans l'évaluation du risque cardiovasculaire (CV) et comme cible thérapeutique lipidique. Alors que le LDL-C reste la cible thérapeutique majeure, un risque résiduel lipidique persiste malgré qu'il soit à l'objectif, principalement attribuable aux autres lipoprotéines porteuses d'apoB100. Ce risque résiduel existe en particulier chez les patients atteints de diabète de type 2 ou de syndrome métabolique. Ce surrisque est imputable au cholestérol transporté par les lipoprotéines riches en triglycérides, notamment VLDL et IDL. Le rôle des lipoprotéines non-LDL dans la formation des plaques d'athéromatose est sensiblement semblable à celui des LDL, mais quelques caractéristiques propres soulignent leur singularité. Des directives mondiales reposant sur des études solides recommandent le non-HDL-C comme cible thérapeutique secondaire, soulignant son importance dans la gestion des dyslipidémies. Des essais cliniques montrent que les médicaments ciblant le non-HDL-C, tels les fibrates et acides gras oméga-3, réduisent le risque CV. L'inclusion du non-HDL-C dans le calcul de SCORE-2 confirme son intérêt dans le calcul du risque CV. Des différences régionales dans les taux de non-HDL-C soulignent en outre la nécessité d'adapter au plan national la gestion des lipides. En conclusion, le non-HDL-C se positionne comme un marqueur essentiel, offrant une mesure précise et globale du risque lipidique. Son utilisation devient indispensable dans l'évaluation du risque CV, en particulier chez les patients présentant des comorbidités telles que le T2DM. Adopter le non-HDL-C comme un indicateur indépendant du risque CV lié aux lipides est primordial pour une gestion optimale des dyslipidémies.



Michel P. Hermans



Introduction

Le LDL-C est le facteur de risque principal pour l'évaluation du risque cardiovasculaire (CV) lipidique et la cible thérapeutique principale du traitement des dyslipidémies. Cependant, un risque substantiel de maladies CV (MCV), appelé **risque résiduel (RR)**, persiste sous traitement hypolipémiant, même avec un LDL-C à l'objectif. Ce RR de MCV est surtout lié à des lipoprotéines non-LDL porteuses d'apoB100. Ces **lipoprotéines riches en triglycérides (TG-rich lipoproteins)** ou TRLs, comprennent les **VLDLs** (très basse densité), les **IDLs** (densité intermédiaire) et les chylomicrons (**CM**). Ces derniers ne sont présents qu'en période post-prandiale car vite métabolisés en CM remnants, rapidement captés par le foie. Alors que les HDLs (hépatopètes) ramènent le cholestérol athérogène de la périphérie vers le foie, les lipoprotéines hépatofuges (VLDL et dérivées) jouent un rôle majeur dans la formation des plaques d'athéromatose (1). Le **cholestérol non-HDL (non-HDL-C)** représente la charge en cholestérol de toutes les lipoprotéines athérogènes porteuses d'apolipoprotéine [apo] B48/B100 (CM, CM remnants, VLDLs, VLDL remnants, IDLs et lipoprotéine(a) – Lp(a)). Il est calculé comme suit:

$$\text{non-HDL-C} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-C}$$

Des études épidémiologiques et des essais cliniques ont montré la **supériorité prédictive du non-HDL-C sur le LDL-C pour les MCV, en particulier chez les patients avec syndrome métabolique &/ou diabète de**

Un risque substantiel de maladies CV (MCV), appelé risque résiduel (RR), persiste sous traitement hypolipémiant, même avec un LDL-C à l'objectif. Ce RR de MCV est surtout lié à des lipoprotéines non-LDL porteuses d'apoB100. Ces lipoprotéines riches en triglycérides, comprennent les VLDLs, les IDLs et les chylomicrons.

type 2 (T2DM). Ces patients, même aux taux recommandés de LDL-C, présentent un RR plus élevé de MCV du fait de la composante non-LDL majorée au sein du non-HDL-C. Cette composante liée aux TRLs est appelée **cholestérol résiduel (CR)**. Le CR représente l'ensemble du cholestérol des TRLs. Il se calcule ainsi (**Figure 1**):

$$\text{CR} = \text{cholestérol total} - \text{HDL-C} - \text{LDL-C} \\ (\text{ sujet à jeun ou non})$$

$$\text{CR} = \text{non-HDL-C} - \text{LDL-C} \\ (\text{ sujet à jeun ou non})$$

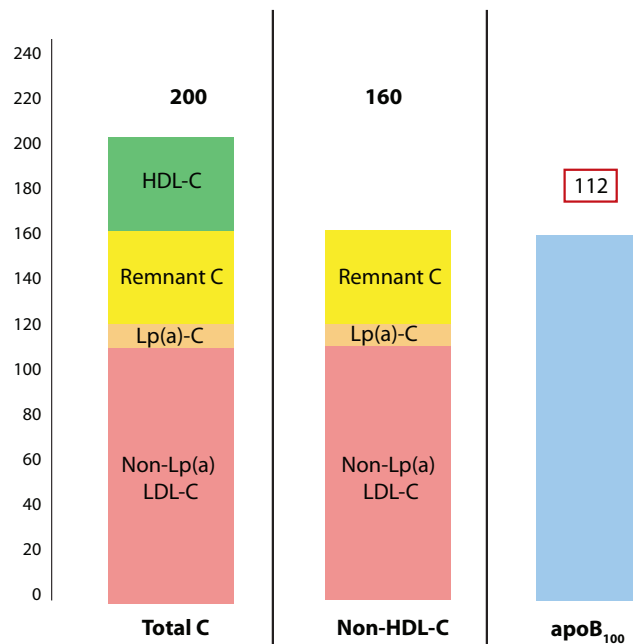
$$\text{CR} = \text{TG} / 5 \\ (\text{ sujet à jeun})$$

$$\text{par conséquent,} \\ \text{non-HDL-C} = \text{LDL-C} + \text{CR}$$

De nombreuses études ont établi le CR comme facteur de risque CV (FRCV) indépendant du LDL-C dans la survenue d'événements CV (ECV) (1-3). Le non-HDL-C et l'apoB100 sont des FRCV modifiables dans les recommandations et consensus mondiaux, soulignant l'importance de réduire le RR de MCV chez les patients bénéficiant d'une thérapie hypolipémiante optimale ciblant le LDL-C, mais présentant des TG élevés, reflet de TRL et de CR augmentés. **L'apoB100 est un marqueur robuste et fiable de l'ensemble des particules athérogènes, et est étroitement corrélé au non-HDL-C. Toutefois, la mesure de l'apoB100 est plus coûteuse qu'un profil lipidique conventionnel permettant le calcul du non-HDL-C.** Ce dernier, ne nécessitant pas de prélèvement à jeun, est de facto le

Figure 1:

Profil lipidique avec cholestérol total (CT) 200mg/dL, HDL-C 40mg/dL et TG 200mg/dL. Le non-HDL-C est calculé comme le CT - HDL-C, soit 160mg/dL. Le CR est calculé comme le CT - LDL-C - HDL-C, soit 40mg/dL. Le CR correspond aux TG à jeun (200mg/dL) divisés par 5. Le taux d'apoB100 de l'ensemble des lipoprotéines athérogènes correspondant à la charge totale en cholestérol athérogène du non-HDL-C est de 112mg/dL dans l'exemple ci-dessus



paramètre de choix de mesure des hypercholestérolémies [4-10].

Physiopathologie

La physiopathologie de l'athérosclérose repose sur l'accumulation de LDL-C. Néanmoins, les lipoprotéines non-LDL contribuant au non-HDL-C interviennent directement dans le développement des plaques athéromateuses [4]. La formation de celles-ci commence par la translocation dans la paroi artérielle de lipoprotéines porteuses d'apoB100 de diamètre < 70nm (LDLs, Lp(a), TRLs et TRL remnants) [10]. Ces lipoprotéines sont retenues dans l'intima par des interactions entre apoB100 et matrice extracellulaire. Les lipoprotéines piégées déclenchent des réponses métaboliques et immuno-inflammatoires, attirant des monocytes et favorisant leur différenciation en macrophages éboueurs. Les LDLs piégées subissent des modifications oxydatives avant d'être phagocytées par les macrophages. Les TRLs et leurs remnants peuvent être phagocytés sans altération enzymatique [3, 10]. Ces remnants sont aussi athérogènes que les LDLs. La présence d'apoCIII et apoE les rend pro-inflammatoires et pro-coagulants. Enfin, un(e) TRL/remnant de TRL contient davantage de cholestérol qu'une particule LDL, et ont en outre des propriétés immuno-modulatrices délétères. Les particules phagocytées transforment les macrophages en cellules spumeuses, dont la lyse stimule le dépôt de cholestérol intra-plaque, la prolifération de cellules musculaires lisses, et la fibrose/nécrose/instabilité des plaques [1, 10].

non-HDL-C: FRCV indépendant

Le RR lipidique persistant avec un LDL-C à l'objectif est modifiable et doit donc être ciblé. Une méta-analyse de 14 études a montré que même avec un LDL-C bas sous statines, un RR à 5 ans de 14% persistait. Les études de patients sous statine avec LDL-C contrôlé et non-HDL-C élevé ont montré un surrisque d'ECV appréciable, et le non-HDL-C est désormais reconnu comme un FRCV indépendant [11-15]. Ainsi, les élévations du non-HDL-C et de l'apoB100 sont considérées comme FRCV additionnels [5]. Bien que l'apoB100 semble avoir un meilleur pou-

voir prédictif de MCV, son utilisation clinique reste limitée [9]. Les directives EAS et EFLM recommandent le non-HDL-C comme cible thérapeutique secondaire en raison de l'absence d'avantages pharmaco-économiques d'interventions pharmacologiques visant à réduire l'apoB100 en présence de niveaux très bas de LDL-C [4,5].

Les récentes directives de l'ESC pour la prévention des MCV incluent le non-HDL-C dans le calcul de risque SCORE-2 & ses variantes pour le diabète &/ou la personne âgée [13]. **L'Initiative de Réduction du Risque Résiduel (R3i)**, une organisation scientifique multidisciplinaire internationale, a également souligné la pertinence de cibler le non-HDL-C. Elle recommande d'**ajouter un fibraté, des acides gras oméga-3 &/ou de l'ézétimibe** au schéma thérapeutique standard pour abaisser le non-HDL-C et le RR de MCV chez les patients présentant une dyslipidémie athérogène (www.r3i.org/) [14].

Le RR lipidique persistant avec un LDL-C à l'objectif est modifiable et doit donc être ciblé.

Le non-HDL-C représente la charge totale en cholestérol athérogène. Sa limite supérieure est la **valeur-cible du LDL-C majorée de 30mg/dL**. La raison d'ajouter 30mg/dL en sus du taux-cible du LDL-C est basée sur le rapport compositionnel de 5:1 des TG par rapport au cholestérol des VLDL, correspondant à un seuil de normalité des **TG à jeun < 150mg/dL**, et donc un taux normal de VLDL-C est **< 30mg/dL en sus de l'objectif de LDL-C**. Bien que le non-HDL-C ait émergé comme une cible tangible pour réduire le RR de MCV chez les individus ayant des niveaux de LDL-C contrôlés, son estimation n'est pas sans faille [15, 16].

non-HDL-C: facteur pronostique et cible thérapeutique

Une méta-analyse d'études de suivi à long terme a révélé que les patients avec non-HDL-C élevé à l'inclusion ont un RR élevé de

mortalité CV. Ce risque accru était retrouvé en cas d'hypercholestérolémie légère à modérée (cholestérol total 220-270mg/dL) chez des patients sous statines en prévention primaire, notamment chez les sujets <45 ans [2,17]. Les interventions ciblant d'autres constituants du non-HDL-C que le LDL-C réduisent le RR persistant sous dose maximale de statines par ailleurs inefficaces à baisser les TRL [16, 17]. La mortalité toutes causes confondues et le risque d'infarctus du myocarde à 8 ans de patients sous statines avec un non-HDL-C supéro-médian et un LDL-C inféro-médian à l'inclusion étaient majorés, contrairement à ceux de patients avec un LDL-C supéro-médian mais un non-HDL-C et une apoB100 inféro-médians à l'inclusion [11].

Les études examinant l'effet de médicaments ciblant des constituants du non-HDL-C autres que le LDL-C des LDL ordinaires ont rapporté des résultats encourageants. Une analyse pré-spécifiée de FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) a montré que la réduction de la concentration de Lp(a) par inhibiteurs PCSK9 conduisait à une réduction accrue du risque CV chez les patients avec Lp(a) élevée à l'inclusion. De même, plusieurs essais cliniques de fibrates ont révélé que la réduction des TG est associée à une diminution du risque CV chez les patients avec hypertriglycéridémie ou dyslipidémie athérogène à l'inclusion, soit avec CR élevé [18,19]. L'ajout de fenofibrate à la statine a entraîné une réduction de non-HDL-C et d'apoB100 indépendamment du niveau initial de TG dans une analyse post-hoc de l'étude *Simvastatin plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia* [20]. L'étude REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Interventional Trial*) a montré que les acides gras oméga-3 (EPA) réduisaient les ECV de 25% chez des patients T2DM avec MCV [17], confirmant le rôle du non-HDL-C dans le RR.

L'abaissement des niveaux de non-HDL-C a d'ailleurs été utilisé comme critère secondaire par la FDA/EMA pour l'autorisation de mise sur le marché de plusieurs agents pharmaceutiques. De plus, la plupart de ces médicaments approuvés ont également fait l'objet d'essais de phase 4 ou de phases 3 étendues pour évaluer



la réduction du non-HDL-C comme objectif primaire supplémentaire. Des essais cliniques de traitements hypolipémiants approuvés ont également évalué le non-HDL-C en objectif primaire, notamment avec l'inclisiran.

Perspectives

Un argument supplémentaire pour l'utilisation du non-HDL-C est que plusieurs études et méta-analyses ont montré qu'alors que le non-HDL-C tend à diminuer dans les pays à revenus élevés, il a augmenté substantiellement dans les pays à revenus faibles/moyens avec un excès de mortalité imputable à l'excès de non-HDL-C, soulignant d'adapter régionalement la gestion des lipides [21]. Il existe des différences mineures dans les directives de gestion de la MCV ou de la dyslipidémie entre les pays développés tels que les États-Unis/l'Union européenne et les grandes zones émergentes du monde. Mais **toutes s'accordent à inclure le non-HDL-C dans leurs recommandations de bonne pratique et certaines mettent l'accent sur les patients présentant une dyslipidémie athérogène** (coexistence de HDL-C et d'hypertriglycéridémie à jeun) dans un contexte

Le non-HDL-C constitue la mesure la plus précise et globale du risque lipidique lié à la charge totale en cholestérol de toutes les lipoprotéines athérogènes.

de syndrome métabolique [15]. Rappelons les **objectifs du non-HDL-C** recommandés

par l'ESC/EAS 2021: **< 130mg/dL, < 100mg/dL et < 85mg/dL** pour les individus à risque CV modéré, élevé et extrêmement élevé, respectivement [22]. Le choix de déterminer le seuil de normalité du non-HDL-C comme ne pouvant excéder 30mg/dL de plus que les valeurs recommandées de LDL-C fait encore l'objet de discussions, justifiant ainsi la nécessité de poursuivre les études d'optimisation de l'ensemble des objectifs lipidiques.

Conclusion

Le non-HDL-C est devenu un paramètre biologique incontournable pour l'évaluation du risque CV lié aux lipides et comme cible thérapeutique. C'est un marqueur de dépistage fiable, cohérent et facile en raison de sa simplicité de calcul, de son indépendance par rapport à l'état de jeûne et de sa valeur pronostique. Il constitue la mesure la plus précise et globale du risque lipidique lié à la charge totale en cholestérol de toutes les lipoprotéines athérogènes. Le calcul du non-HDL-C est particulièrement utile chez les patients avec T2DM, syndrome métabolique et/ou obèses pour apprécier leur RR, même lorsque les taux de LDL-C sont contrôlés selon leurs catégories de risque. Le non-HDL-C permet également de quantifier la composante de risque CV résiduel non-LDL liée au CR chez les patients traités efficacement par hypolipémiants. Ce résumé souligne l'importance d'adopter le non-HDL-C comme un marqueur indépendant d'évaluation du risque CV lié aux lipides.

Bibliographie

1. Sturzebecher PE, Katzmann JL, Laufs U. What is 'remnant cholesterol'? Eur Heart J. 2023.
2. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Lancet. 2019;394(10215):2173-83.
3. Boren J, Packard CJ. Keeping remnants in perspective. Eur Heart J. 2021;42(42):4333-5.
4. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. Clin Chem Lab Med. 2020;58(4):496-517.
5. Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.
6. Stone NJ, Lloyd-Jones D. Tracking Residual Risk: Time for a Change? J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1451-3.
7. Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, Park JG, Morrill V, Blazing MA, et al. Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals With and Without Atherosclerosis: Distinguishing Between Particle Concentration, Type, and Content. JAMA Cardiol. 2022;7(3):250-6.
8. Hermans MP, Sacks FM, Ahn SA, Rousseau MF. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. Cardiovasc Diabetol. 2011;10:20.
9. Welsh P, Sattar N. To ApoB or Not to ApoB: New Arguments, but Basis for Widespread Implementation Remains Elusive. Clin Chem. 2023;69(1):3-5.
10. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2020;41(24):2313-30.
11. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1439-50.
12. Su X, Kong Y, Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. Lipids Health Dis. 2019;18(1):134.
13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337.
14. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarencio P, Assmann G, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? Cardiovasc Diabetol. 2014;13:26.
15. Vikrama R, Aguiar C, Alsayed N, Chibber Y, ElBadawi H, Ezhov M, et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. Atherosclerosis 2023;383:117312.
16. Sone H, Nakagami T, Nishimura R, Tajima N, Group MS. Comparison of lipid parameters to predict cardiovascular events in Japanese mild-to-moderate hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes: Subanalysis of the MEGA study. Diabetes Res Clin Pract. 2016;113:14-22.
17. Boden WE, Andersson C. Optimizing Dyslipidemic Cardiovascular Residual Risk Reduction With Icosapent Ethyl in Post-MI Patients. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):1672-4.
18. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Study G, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59.
19. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care. 2009;32(3):493-8.
20. Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, Tereshakovec AM. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B during simvastatin + fenofibrate therapy in patients with combined hyperlipidemia (a subanalysis of the SAFARI trial). Am J Cardiol. 2009;104(4):548-53.
21. Collaboration NCDRF. Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. Nature. 2020;582(7810):73-7.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.