

THÉRAPEUTIQUE

Qu'il s'agisse de physiopathologie, d'indications de dosage ou de traitement dans les maladies cardiovasculaires, la Nouvelle Société francophone d'athérosclérose a publié une déclaration de consensus centrée sur la lipoprotéine (a). Pourquoi ce regain d'intérêt ?

Lipoprotéine(a) : consensus de la NSFA 2021

Vincent Durlach*
Eduardo Anglés-Cano**
au nom du groupe
d'experts de la NSFA
sur la Lp(a) comme
facteur de risque
cardiovasculaire.

* Université de
Champagne-Ardenne,
UMR CNRS 7369
MEDyC, pôle
thoracique et
cardiovasculaire de
Reims, CHU de Reims,
Reims, France

** Université de Paris,
Inserm, Innovative
Therapies in
Haemostasis, Paris,
France

eduardo.angles-
cano@inserm.fr

Les maladies cardiovasculaires comprennent les atteintes coronariennes, cérébrovasculaires et artérielles périphériques. Si certains risques qui leur sont associés (alimentation inadaptée, sédentarité, tabagisme) sont inhérents au mode de vie, ce n'est pas le cas des facteurs de risque biologiques, comme la lipoprotéine (a), ou Lp(a), qui sont déterminés génétiquement. Découverte en 1963 par Kåre Berg, la Lp(a) a rapidement été reconnue comme un facteur de risque de maladie cardiovasculaire, et sa mesure est devenue accessible au praticien vers 1990. Cependant, en l'absence de traitement spécifique capable de corriger des concentrations élevées, son intérêt a progressivement diminué, et son dosage n'est plus remboursé. Le regain d'intérêt pour ce facteur de risque est motivé par le développement et l'arrivée de traitements médicamenteux spécifiques dans un avenir proche. Le groupe d'experts de la Nouvelle Société francophone d'athérosclérose (NSFA) démontre que la Lp(a) est un facteur de risque reconnu de maladie cardiovasculaire et propose des recommandations applicables en prévention cardiovasculaire. Une version élargie en langue anglaise peut être consultée.¹

La lipoprotéine(a) contient 30 à 45 % de cholestérol

La structure de la Lp(a) est complexe. Cette particule associe la lipoprotéine LDL et une glycoprotéine de taille variable, l'apolipoprotéine(a) [(apo(a)], liée à l'Apo B-100 de la LDL par un pont disulfure (fig. 1). Chez l'humain, le gène codant pour l'apo(a) est situé sur le chromosome 6.² Ce gène a évolué par duplications, délétions et mutations ponctuelles de certaines parties du gène du plasminogène chez les primates. Le plasminogène est une molécule à chaîne unique constituée d'une région N-terminale, de cinq domaines «kringle» (K, structures hélicoïdales en forme de bretzel) et de la région protéinase (SP). Les K₁ et K₄ contiennent chacun un site qui assure la liaison du plasminogène à la fibrine (appelé site de liaison à la lysine, ou LBS) où il est transformé en plasmine, l'enzyme fibrinolytique. L'apo(a) présente de nombreuses séquences homologues (de 75 à 94 %) du K₄ du plasminogène et des copies uniques du K₅ et de la région sérine-protéinase n'ayant pas d'activité profibrinolytique (fig. 2). Il existe dix types de copies du K₄ du plasminogène dans l'apo(a). La copie

KIV de type 9 permet la formation du complexe avec l'Apo B-100; la copie de type 10 contient un LBS de liaison à la fibrine, et la copie de type 2, présente en nombre variable (de 2 à 40), est à l'origine des isoformes dont la taille et la masse moléculaire varient entre 250 et 800 kDa, selon les individus (polymorphisme de taille).

La taille de l'apo(a) inversement liée à la concentration plasmatique de Lp(a)

Chez les patients qui expriment de petites isoformes d'apo(a) avec un faible nombre de copies de K₄ de type 2, on trouve régulièrement une concentration plasmatique élevée de Lp(a), associée au risque athérotrombotique et à ses manifestations cliniques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, calcifications et sténose de la valve aortique).³ Les mécanismes impliqués dans l'augmentation du risque d'athérotrombose par la Lp(a) sont liés à sa structure unique (fig. 3). Les phospholipides oxydés du noyau lipidique interviennent directement dans sa pathogénicité. Ils se colocalisent spécifiquement avec la Lp(a) dans les lésions des artères et de la valve aortique et favorisent ➤

THÉRAPEUTIQUE LIPOPROTÉINE(a)

E. Anglés-Cano déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

V. Durlach déclare avoir participé à des essais cliniques pour Amgen, Sanofi, Bioprojet, à des conférences, colloques ou actions de formation pour Amgen, Sanofi, Servier, MSD et Preuves et Pratiques ; avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès, par Servier, Amgen, Sanofi, Novo Nordisk.

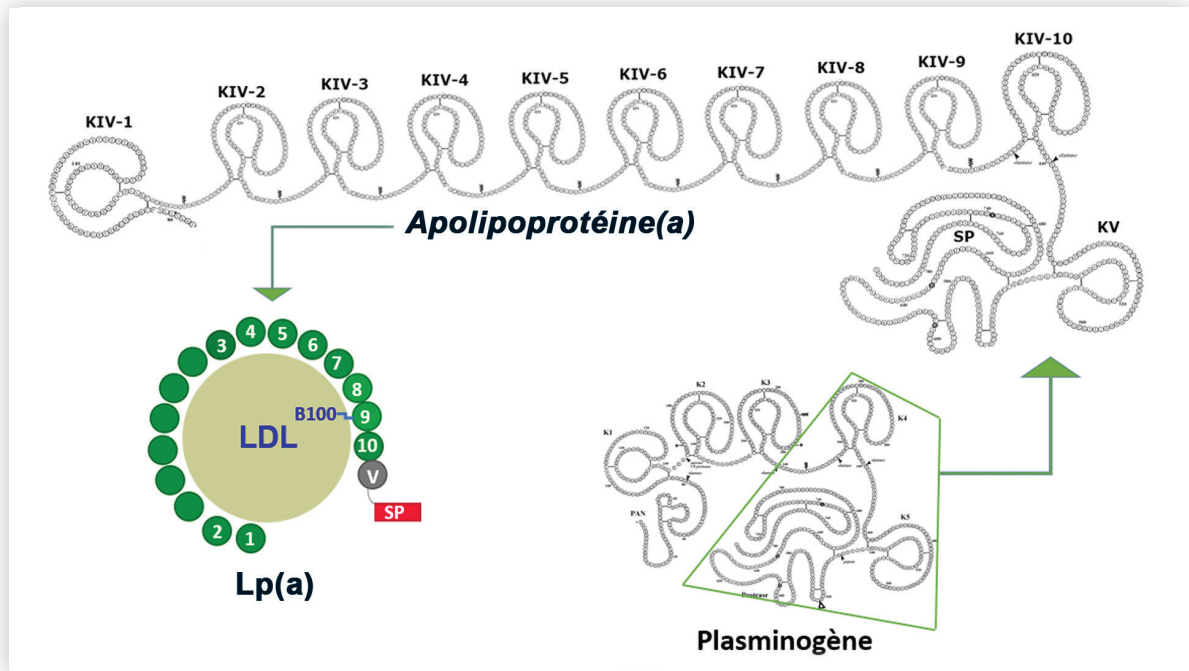
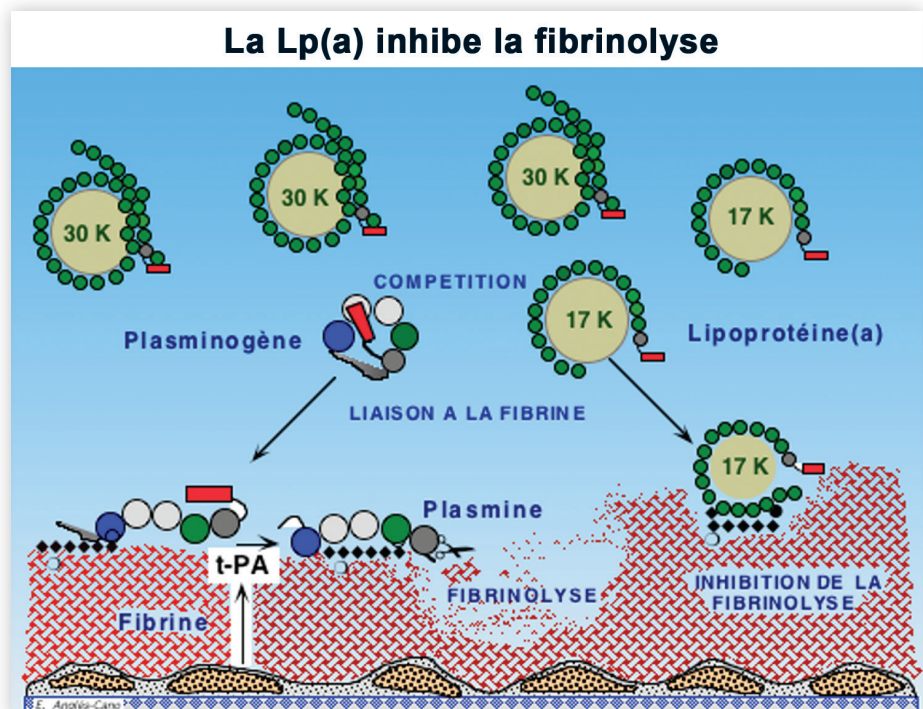


Figure 1. Structure de la lipoprotéine(a)/apolipoprotéine(a) [Lp(a)/Apo(a)]. La Lp(a) est une particule complexe composée d'un noyau lipidique et de deux apolipoprotéines liées par un pont disulfure : l'apolipoprotéine B-100 (de la lipoprotéine de basse densité [LDL]) et l'apo(a). La glycoprotéine apo(a) possède un degré élevé d'homologie avec le plasminogène, le précurseur de la plasmine, l'enzyme fibrinolytique. L'analyse de la séquence des acides aminés et le clonage de l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc) ont permis d'établir que l'apo(a) est constituée de 10 types différents de répétitions de *kringle IV* (KIV) (cercles verts), dont l'un, le KIV de type 2 (KIV-2), est présent en nombre variable. En outre, l'apo(a) partage des copies uniques du *kringle V* du plasminogène (KV) et un domaine sérine-protéinase inactif (SP).

Figure 2. Contribution du polymorphisme de l'apolipoprotéine(a) [Lp(a)/Apo(a)] à l'inhibition de la fibrinolyse, un mécanisme qui peut favoriser le développement du thrombus.

La lipoprotéine(a) [Lp(a)] entre en compétition avec le plasminogène pour la liaison à la fibrine et aux récepteurs cellulaires du plasminogène. L'inhibition de la liaison et de l'activation du plasminogène entrave la fibrinolyse/protéolyse péricellulaire. Ce mécanisme est lié à des concentrations élevées de Lp(a) et aux petites isoformes d'apo(a) (moins de 22 *kringles* [K], 17 K dans la figure).



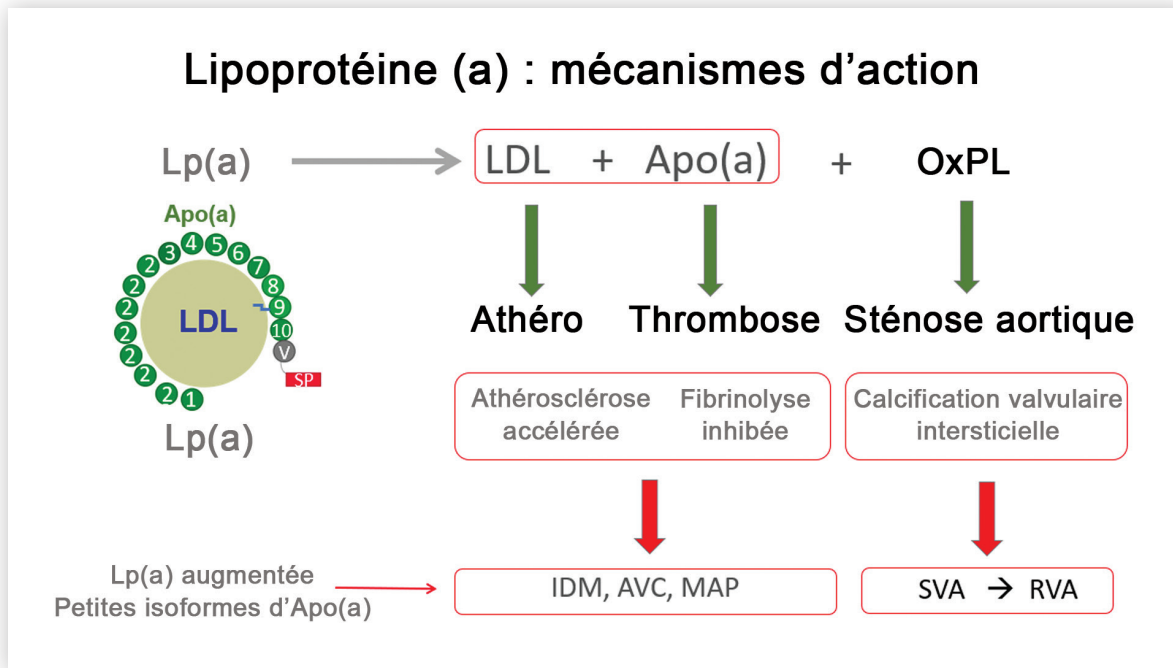


Figure 3. Voies physiopathologiques établissant un lien de causalité entre des concentrations plasmatiques élevées de Lp(a) et la maladie vasculaire athérosclérotique et la sténose de la valve aortique (SVA). Les accidents cliniques sont liés à une sténose athérosclérotique compliquée d'une thrombose (IDM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral), à une maladie artérielle périphérique (MAP) ou au remplacement de la valve aortique (RVA) en raison de sa calcification et de la sténose aortique. OxPL : phospholipides oxydés.

➤ ainsi le dysfonctionnement endothélial, le dépôt de lipides, l'inflammation et la différenciation ostéogénique.⁴

Une action prothrombotique et antifibrinolytique

Outre les mécanismes précédents, la similitude structurale de l'apo(a) et du plasminogène est considérée comme un facteur clé expliquant la relation causale entre la Lp(a) et son effet prothrombotique et antifibrinolytique. En effet, l'apo(a) ne possède pas d'activité fibrinolytique, à l'opposé du plasminogène. Ainsi, une compétition entre le plasminogène et l'apo(a) pour la liaison à la fibrine limite la quantité de plasminogène lié, diminue la formation de plasmine et inhibe la fibrinolyse, contribuant à la consolidation du thrombus (fig. 2).⁵ L'accumulation de Lp(a) à la place du plasminogène à la surface de la fibrine pourrait non seule-

ment interférer avec la lyse du caillot mais aussi favoriser l'accumulation de cholestérol dans les thrombus de la paroi vasculaire ; la diminution de la fibrinolyse aux sites de lésions vasculaires pourrait expliquer le lien entre des niveaux élevés de Lp(a) et le développement de l'athérotrombose. Enfin, l'interaction de l'apo(a) et d'un récepteur spécifique à la surface des plaquettes pourrait moduler la fonction plaquettaire et contribuer à l'action prothrombotique de la Lp(a).

La Lp(a) impliquée dans différentes maladies

Risque cardiovasculaire, calcification et rétrécissement aortique, insuffisance rénale et syndrome néphrotique, diabète, hypercholestérolémie familiale et maladie thromboembolique veineuse sont autant d'affections liées à la Lp(a).

Quels liens avec athérotrombose et sténose aortique ?

Des études expérimentales, épidémiologiques et génétiques soutiennent le fait que la Lp(a) est liée de manière causale au risque athérotrombotique et également à la sténose calcifiante de la valve aortique (fig. 3). Ainsi, deux grandes études, *Emerging Risk Factors Collaboration* et *Copenhagen City Heart Study*, ont mis en évidence le lien qui existe entre l'élévation de la concentration circulante de Lp(a) et les risques d'infarctus du myocarde (IDM), d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de rétrécissements aortiques, après ajustement sur l'âge et le sexe (fig. 4).^{6,7} Le lien de causalité entre élévation de la Lp(a) et l'augmentation du risque cardiovasculaire a été confirmé par l'évaluation des isoformes d'apo(a) dans de larges cohortes et les études de randomisation mendélienne. En

THÉRAPEUTIQUE LIPOPROTÉINE(a)

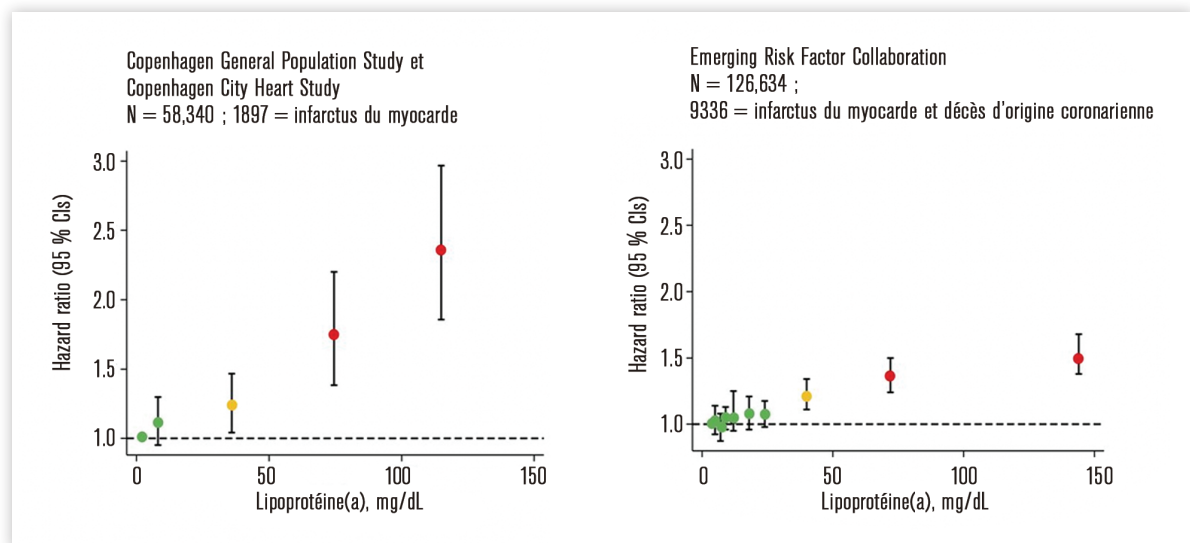


Figure 4. Associations observationnelles entre des concentrations plasmatiques élevées de lipoprotéine(a) et le risque de maladie cardiovasculaire : *Copenhague City Heart Study* et *Copenhague General Population Study* combinées (panneau de gauche) et l'étude *Emerging Risk Factors Collaboration* (panneau de droite).

effet, plus la proportion d'isoformes de faible masse moléculaire est importante, plus la concentration de Lp(a) est élevée et plus le risque de maladie cardiovasculaire augmente (isoformes de petite taille *versus* isoformes de grande taille, le risque relatif de maladie cardiovasculaire et d'AVC est respectivement de 2,06 et 2,14).³

Les données de prévention primaire ont aussi été validées en prévention secondaire ; ainsi, chez les patients victimes d'IDM précoce, la prévalence des valeurs de Lp(a) dépassant 125 nmol/L (environ 0,50 g/L) est significativement supérieure à celle de la population générale (20 % *vs* 30 % ; $p < 0,001$).⁸ Des données récentes (*UK Biobank* et *Jackson Heart Study*) montrent qu'une élévation de 120 nmol/L de la Lp(a) s'associe à une augmentation de 42 % du risque de maladie coronarienne.

Enfin, il est intéressant de noter que les mutations ponctuelles de la séquence d'ADN (SNP, pour *single nucleotide polymorphisms*) les plus fréquemment associées aux isoformes d'apo(a) de petite taille (rs 10455872 et rs 3798220) sont également associées à une augmentation du risque d'IDM beaucoup plus marquée chez les porteurs des deux polymorphismes.

La sténose aortique, maladie valvulaire la plus fréquente, est le plus souvent due à une calcification dégénérative de la valve aortique liée à l'âge.⁹ Chez les sujets âgés, ayant des concentrations de Lp(a) élevées (225 nmol/L, soit environ 0,9 g/L), Lp(a) et apo(a) sont observées dans les lésions intimes des sténoses aortiques valvulaires. Le degré de sténose aortique est en rapport avec la quantité de phospholipides oxydés liés à l'Apo B-100 au sein de la Lp(a).

D'autres risques dépendent de la concentration de Lp(a) et des mécanismes en jeu

La Lp(a) augmente en proportion de la dégradation de la fonction rénale ; ceci est probablement dû à des anomalies de son catabolisme et participe de l'augmentation du risque athérotrombotique chez ces patients.

De nombreuses publications ont évalué la relation entre Lp(a) et diabète de type 2. Elles objectivent un lien probable entre des concentrations très basses de Lp(a) (inférieures ou égales à 25 nmol/L [soit environ 0,1 g/L]) et le risque de diabète de type 2, sans que les mécanismes puissent en être précisés. À l'opposé,

les concentrations élevées s'associent à un surcroît de risque cardiovasculaire, tant chez le diabétique de type 2 que chez le diabétique de type 1. Chez les patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale (HF) homo (HoF) ou hétérozygote (HeF), l'élévation associée des concentrations plasmatiques de Lp(a) majore le risque cardiovasculaire déjà très élevé. Elle doit donc être systématiquement dosée. Le niveau de risque cardiovasculaire des patients dont la Lp(a) est supérieure à 1,8 g/L (environ 450 nmol/L) est comparable à celui des patients qui ont une hypercholestérolémie familiale, mais ils sont probablement deux fois plus nombreux. Enfin, malgré le rôle avéré des isoformes de Lp(a) dans l'athérotrombose, les études de randomisation mendélienne ou cliniques considérant l'élévation de Lp(a) n'objectivent pas de lien clair avec la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez l'adulte, sinon en présence d'une thrombophilie. En réalité, le mécanisme de formation des thrombus artériels et veineux est différent. La paroi vasculaire lésée caractérise l'athérotrombose alors que, dans la veine, la stase sanguine joue un rôle prépondérant.

Comment mesurer la Lp(a) ?

La concentration de Lp(a) étant quasi exclusivement déterminée par des facteurs génétiques, l'âge, l'alimentation et l'hygiène de vie ne l'influencent pas, et elle reste stable tout au long de la vie d'un individu. Dans certaines circonstances physiologiques, comme la ménopause, on peut cependant observer une augmentation. Des variations transitoires peuvent aussi se produire dans certaines situations telles que l'insuffisance rénale (augmentation) et l'insuffisance hépatique ou l'hyperthyroïdie (diminution).

La concentration de Lp(a) doit être mesurée par un test immunologique qui ne soit pas affecté par la variation de taille de l'apo(a). Cette concentration est actuellement exprimée en termes de masse, en g/L (ou mg/dL). Des travaux sont en cours afin d'exprimer la concentration en nombre de particules de Lp(a) par unité de volume : en nmol/L.¹⁰

Un seuil provisoire

Les valeurs de référence pour les concentrations plasmatiques de Lp(a) dosées par immunoturbidimétrie ont été rapportées comme étant inférieures à 75-125 nmol/L (ou à environ 0,30-0,50 g/L), mais elles peuvent varier de 2,5 à plus de 750 nmol/L (ou de environ 0,01 à plus de 3 g/L). Cependant, la distribution des concentrations de Lp(a) diffère selon les groupes ethniques, et leur interprétation doit donc tenir compte de seuils de risque spécifiques au sein d'une population donnée. Pour identifier des personnes à risque de maladie cardiovasculaire ou pour attribuer un traitement, un seuil provisoire de 125 nmol/L (environ 0,50 g/L) a été proposé à partir de méta-analyses dans diverses populations. Il est raisonnable d'utiliser ce seuil car ces niveaux suggèrent un risque cardiovasculaire accru chez les patients européens.

Des concentrations plasmatiques élevées de Lp(a) peuvent également influencer la valeur du LDL-cholestérol. En effet, les équations utilisées pour calculer le LDL-cholestérol incluent

le contenu en cholestérol de la Lp(a), ce qui est également vrai pour la plupart des dosages de LDL-cholestérol. Si l'on considère qu'une particule de Lp(a) est composée d'environ 30 à 45 % de cholestérol en poids, une surestimation de la concentration de LDL-cholestérol est observée chez les sujets dont les concentrations de Lp(a) sont élevées.

Lorsque les valeurs de Lp(a) sont exprimées en g/L, la correction simplifiée empirique est la suivante : LDL-cholestérol corrigé pour la Lp(a) (g/L) = LDL-cholestérol (g/L) - [Lp(a) (g/L) × 0,30].

Le paramètre le plus puissant pour prédire le risque cardiovasculaire associé à la Lp(a) reste sa concentration circulante.

De nouveaux espoirs thérapeutiques

Selon la majorité des études publiées, les traitements habituels des dyslipidémies, qu'ils soient hygiéno-diététiques ou médicamenteux (statines, fibrates, ézétimibe), ne réduisent que peu ou pas la concentration de Lp(a). Une élévation de la Lp(a) de 11 à 22 % sous simvastatine seule ou en association avec l'ézétimibe a même été décrite, dont le mécanisme est inconnu. Actuellement, aucun traitement pharmacologique disponible n'abaisse spécifiquement les concentrations de Lp(a), mais de nouveaux médicaments sont en cours d'étude. Ces médicaments pourraient faire l'objet d'une utilisation future, si les

POINTS ESSENTIELS

- ◆ La lipoprotéine(a) est constituée d'une lipoparticule LDL athérogène et d'une apolipoprotéine(a) potentiellement thrombogène.
- ◆ Sa concentration plasmatique est génétiquement déterminée, très constante pour un individu donné mais décrivant une variation interindividuelle de 1 à 1 000.
- ◆ L'augmentation de sa concentration circulante est liée à celle du risque d'athéromatose chez l'adulte, de sténose valvulaire aortique chez le sujet âgé et de maladie thromboembolique chez l'enfant.
- ◆ Son dosage présente un intérêt dans la stratification du risque cardiovasculaire en prévention primaire et l'explication d'un surcroît de risque en prévention secondaire. Le praticien doit être suffisamment informé de ces indications.
- ◆ En cas de Lp(a) élevée, le LDL-cholestérol doit être calculé comme suit :
$$\text{LDL-cholestérol corrigé par la Lp(a) (g/L)} = \text{LDL-cholestérol (g/L)} - [\text{Lp(a) (g/L)} \times 0,30].$$
- ◆ La Lp(a) doit être mesurée une fois dans les situations suivantes : sujets à haut risque cardiovasculaire ou ayant des antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée, hypercholestérolémie familiale, diabète de type 1 ou de type 2 et insuffisance rénale chronique.
- ◆ Chez les patients d'origine caucasienne, une concentration de Lp(a) supérieure ou égale à 125 nmol/L (environ 0,5 g/L) suggère une augmentation du risque de maladie athéromatose.
- ◆ Si la Lp(a) est supérieure à 250 nmol/L (environ 1 g/L), le traitement hypolipémiant doit être intensifié, et un traitement antiagrégant plaquettaire mérite d'être considéré si l'on suspecte une athérosclérose infraclinique (*i.e.* score calcique coronarien supérieur à 400 UA [unités Agatston], sténose carotidienne supérieure à 50 %).
- ◆ L'indication de son dosage ainsi que son remboursement devraient être reconsidérés : d'une part du fait de l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapies susceptibles de réduire significativement sa concentration circulante (inhibiteurs de PCSK9, oligonucléotides antisens et siARN anti-apo(a)) car une réduction de 0,7 à 1 g/L (environ 164 à 250 nmol/L) de la Lp(a) pourrait produire un effet équivalent à celui d'une diminution de 0,4 g/L (environ 1,0 mmol/L) de LDL-cholestérol ; d'autre part à long terme, pour améliorer l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire et leur prise en charge.

THÉRAPEUTIQUE LIPOPROTÉINE(a)

résultats de ces essais confirment que la réduction de la Lp(a) diminue les événements cardiovasculaires.¹¹

Les Inhibiteurs de PCSK9 (proprotein convertase subtilisine/kexine type 9)

Ces puissants médicaments, utilisés par voie injectable tous les quinze ou trente jours (évolocumab et alirocumab), réduisent le LDL-cholestérol de l'ordre de 60 %. Ils sont maintenant sur le marché avec, en France, des conditions de remboursement encadrées, chez les patients porteurs d'une HoF et/ou candidats potentiels à la LDL-aphérèse, en prévention secondaire chez des patients dont le LDL-cholestérol reste supérieur à 0,7 g/L sous traitement hypolipémiant maximal toléré. Ils réduisent également la concentration de Lp(a) de 20 à 30 %. Cette diminution n'est pas corrélée à celle du LDL-cholestérol et ses mécanismes restent discutés, pouvant impliquer d'autres voies cataboliques que celles du récepteur LDL. Des analyses complémentaires de l'étude ODYSSEY, portant sur l'alirocumab, montrent pour la première fois que la réduction constatée de la Lp(a) (0,15 g/L) s'associe à une diminution, non seulement des événements cardiovasculaires majeurs (de 14 %), indépendamment de la réduction concomitante du LDL-cholestérol, mais également de

la prévalence des artériopathies des membres inférieurs et des accidents thromboemboliques veineux.

Inhibiteurs de la Lp(a): des résultats spectaculaires

Les oligonucléotides anti-sens (ONAS) anti-apo(a) et les siARN sont de petites molécules qui peuvent se lier à l'ARN messager de l'Apo B-100 (mipomersen) ou de l'apo(a) [AKCEA-APO(a) Rx] et réduire la synthèse hépatique de la protéine correspondante. Les ONAS anti-apo(a) diminuent de manière spectaculaire la concentration de Lp(a) (de 67 à 80 %), et des études de phase III sont en cours (Lp(a)HORIZON avec le pelacarsen), qui pourraient laisser espérer des bénéfices significatifs sur le plan cardiovasculaire chez des patients dont les concentrations de Lp(a) sont élevées. Les siARN, aux performances comparables, sont en phase II de développement.

La LDL-aphérèse pour des indications très spécifiques

La LDL-aphérèse, technique invasive, utilise un système d'épuration extracorporelle comparable à celui de la dialyse. Elle permet l'extraction sélective des lipoprotéines athérogènes, en particulier des LDL et de la Lp(a), et une réduction de 60 à 75 % de la concentration de Lp(a). C'est une technique onéreuse (1 400 euros/séance)

et contraignante, qui concerne moins de 150 patients en France mais semble réduire le risque coronarien de manière notable, comme nous le montrent deux études rétrospectives¹, avec peu d'effets secondaires (de l'ordre de 5 %). Les indications spécifiques de la Lp(a) aphérèse restent discutées.

LA VALEUR CIBLE DE LP(A) RESTE À DÉFINIR

Les données récentes de la littérature montrent un lien causal clair entre l'élévation de la Lp(a) circulante, le risque athéromotique, la sténose aortique calcifiante et l'intérêt du dosage de la Lp(a) pour stratifier ce risque.

L'arrivée récente (inhibiteurs de PCSK9) ou prochaine (ONAS et siARN) de nouvelles thérapeutiques anti-apo(a), susceptibles d'en diminuer spécifiquement et significativement la concentration circulante, véhicule de grands espoirs pour les sujets à haut risque cardiovasculaire insuffisamment contrôlés. En termes de diminution de sa concentration, la valeur cible reste à préciser, en gardant à l'esprit que les études récentes de randomisation mendélienne montrent qu'une réduction de 0,7 à 1 g/L (164 à 250 nmol/L) de la Lp(a) pourrait produire un effet équivalent à celui d'une diminution 0,4 g/L (1,0 mmol/L) de LDL-cholestérol. 

Groupe de consensus de la NSFA sur la Lp(a) comme facteur de risque cardiovasculaire.

Vincent Durlach^a, Dominique Bonnefont-Rousselot^b, Franck Boccard^c, Mathilde Varret^d, Mathilde Di-Filippo Charcosset^e, Bertrand Cariou^f, René Valero^g, Sybil Charrière^h, Michel Farnierⁱ, Pierre E. Morange^j, Olivier Meilhac^k, Gilles Lambert^l, Philippe Moulin^m, Philippe Gilleryⁿ, Sophie Belliard-Lasserre^o, Eric Bruckert^p, Alain Carrie^q, Jean Ferrières^r, Xavier Collet^s, M. John Chapman^t, Eduardo Anglès-Cano^u.

^a Champagne-Ardenne University, UMR CNRS 7369 MEDyC & Cardio-Thoracic Department, Reims University Hospital, 51092 Reims, France.

^b Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris; université de Paris, CNRS, INSERM, UTCBS, 75006 Paris, France/

^c Sorbonne University, GRC n°22, C3MV, Inserm UMR_S 938, centre de recherche Saint-Antoine, IHU ICA, 75571 Paris; service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 75012 Paris, France

^d Laboratory for Vascular Translational Science (LVTS), INSERM U1148, centre hospitalier universitaire

Xavier-Bichat, 75018 Paris; université de Paris, 75018 Paris, France.

^e Hospices civils de Lyon, UF dyslipidémies, 69677 Bron; Laboratoire CarMen, INSERM, INRA, INSA, université Claude-Bernard Lyon 1, 69495 Pierre-Bénite, France.

^f Université de Nantes, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'Institut du Thorax, 44000 Nantes, France

^g Endocrinology Department, La Conception Hospital, AP-HM, Aix-Marseille University, INSERM, INRAE, C2VN, 13005 Marseille, France

^h Hospices Civils de Lyon, INSERM U1060, Laboratoire CarMeN, Université Lyon 1, 69310 Pierre-Bénite, France

ⁱ PEC2, EA 7460, University of Bourgogne Franche-Comté, 21079 Dijon; Department of Cardiology, CHU Dijon Bourgogne, 21000 Dijon, France

^j Aix-Marseille University, INSERM, INRAE, C2VN, 13385 Marseille, France

^k INSERM, UMR 1188 DêTROl, Université de La Réunion, 97744 Saint-Denis de La Réunion; CHU de La Réunion, CIC-EC 1410, 97448 Saint-Pierre, France

^l Inserm, UMR 1188 DêTROl, université de La Réunion, 97490 Sainte-Clotilde, La Réunion, France.

^m Laboratory of Biochemistry-Pharmacology-Toxicology, Reims University Hospital, University of Reims Champagne-Ardenne, UMR CNRS/URCA n°7369, 51092 Reims, France.

ⁿ Service d'endocrinologie-métabolisme, hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris; IHU ICA, Sorbonne University, 75013 Paris, France.

^o Sorbonne University, UMR Inserm 1166, IHU ICA, Laboratory of Endocrine and Oncological Biochemistry, Obesity and Dyslipidaemia Genetic Unit, hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France.

^p Department of Cardiology and INSERM UMR 1295, Rangueil University Hospital, TSA 50032, 31059 Toulouse, France.

^q INSERM U1048, Institute of Metabolic and Cardiovascular Diseases, Rangueil University Hospital, BP 84225, 31432 Toulouse, France.

^r Sorbonne University, hôpital La Pitié-Salpêtrière and National Institute for Health and Medical Research (Inserm), 75013 Paris, France.

^s Inserm UMR_S1140, faculté de pharmacie, Université de Paris, 75006 Paris, France.

THÉRAPEUTIQUE LIPOPROTÉINE(a)

RÉSUMÉ LIPOPROTÉINE(a) : CONSENSUS DE LA NSFA 2021

La lipoprotéine (a) ou Lp(a), initialement décrite en 1963 par Kåre Berg, est constituée d'une lipoprotéine de basse densité (LDL) associée à l'apolipoprotéine (a) [apo(a)]. L'apo(a) est structurellement similaire au plasminogène, mais ne possède pas l'activité fibrinolytique caractéristique de la plasmine formée à partir de celui-ci. En raison de cette structure complexe, les concentrations élevées de Lp(a) peuvent favoriser la progression des plaques d'athérome grâce à son composant LDL, riche en cholestérol et en phospholipides oxydés, et exercer une action antifibrinolytique et prothrombotique grâce à son composant apo(a). La Lp(a) se caractérise par une gamme spectaculairement large de concentrations plasmatiques (de 0.01 à plus de 3 g/L, c'est-à-dire de 2.5 à plus de 750 nmol/L), qui sont principalement influencées par des facteurs génétiques et non par l'âge, le sexe ou le mode de vie.

L'augmentation de sa concentration circulante est liée à celle du risque athéromotique. Dans ce contexte, le dosage de la Lp(a) présente un intérêt considérable non seulement pour la stratification du risque cardiovasculaire chez les sujets à haut risque mais également pour le suivi clinique des patients traités par de nouvelles thérapies hypolipémiantes. Ces nouveaux médicaments, inhibiteurs de PCSK9, oligonucléotides antisens ou ONAS anti-apo(a), seraient susceptibles d'en réduire significativement la concentration circulante et, à terme, d'améliorer la prise en charge des sujets à haut risque cardiovasculaire.

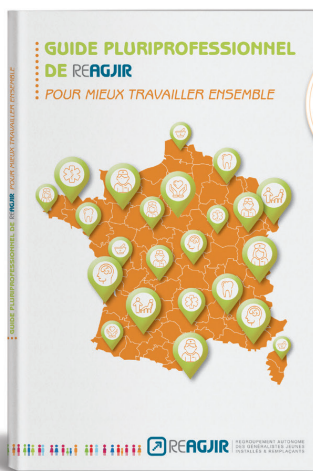
SUMMARY LIPOPROTEIN(a) : NSFA CONSENSUS

Lipoprotein(a), first described in 1963, consists of a low-density lipoprotein (LDL) associated with apolipoprotein(a) [apo(a)] which has a structural similarity with plasminogen but does not have fi-

brinolytic activity. This complex structure determines the prothrombotic and antifibrinolytic action of high concentrations of Lp(a) and promotes the progression of atherosclerosis. Lp(a) has a propensity to remain in the arterial intima and to deposit its load of cholesterol and oxidized phospholipids at the sites of plaque formation. Lp(a) is characterized by a dramatically wide range of plasma concentrations (from 0.01 to > 3 g/L, or from 2.5 nmol/L to > 750 nmol/L) that are mainly influenced by genetic factors and not by age, gender or lifestyle. The increase in its circulating concentration is related to the increase in atherothrombotic risk. In this context, Lp(a) assays, although currently insufficiently standardized, are of considerable interest not only for cardiovascular risk stratification in high-risk subjects, but also for the clinical follow-up of patients treated with new lipid-lowering therapies likely to significantly reduce its circulating concentration, PCSK9 inhibitors, anti-apo(a) antisense oligonucleotide «ONAS» and, ultimately, to improve the management of subjects at high cardiovascular risk.

RÉFÉRENCES

1. Durlach V, Bonnefont-Rousselot D, Boccara F, Varret M, Di-Filippo Charcosset M, Cariou B, et al. Lipoprotein(a): pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société francophone d'athérosclérose (NSFA). Arch Cardiovasc Dis 2021;114:828-47.
2. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. Cardiovasc Drugs Ther 2016;30:87-100.
3. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. J Lipid Res 2016;57:1953-75.
4. Boffa MB, Koschinsky ML. Oxidized phospholipids as a unifying theory for lipoprotein(a) and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2019;16:305-18.
5. Angles-Cano E, de la Pena Diaz A, Loyau S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). Ann N Y Acad Sci 2001;936:261-75.
6. Emerging Risk Factors Collaboration; Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, Ian R White, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA 2009;302:412-23.
7. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 2010;31:2844-53.
8. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459-72.
9. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. J Am Coll Cardiol 2014;63:470-7.
10. IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Apolipoproteins by Mass Spectrometry (WG-APO MS) [en ligne]. 2021 [cité le 8 décembre 2021] Disponible sur : www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-working-groups/wg-apo-ms/
11. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. N Engl J Med 2020;382:244-55.



NOUVEAUTÉ

Au prix de
15€
+ Frais de port

Guide pluriprofessionnel de REAGJIR pour mieux travailler ensemble

Découvrez 29 professions de santé
et leurs compétences pour mieux
partager la charge et le temps de
travail dans notre système de soins

En vente sur larevuedupraticien.fr/boutique