

LA LIPOPROTÉINE (A) RENAISSANCE D'UN FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

O. S. Descamps

Lipoprotein (a)

A revival in interest as cardiovascular risk factor

Fifty years after the discovery of lipoprotein (a) (Lp(a)), the clinical interest in this marker has returned to the forefront for three different reasons. First of all, genetics based on Mendel's scientific approach has established a clear causal link between genetic polymorphisms responsible for high LP(a) levels and cardiovascular disease. Secondly, new associations between LP(a) levels and aortic valvular stenosis in the elderly, and thromboembolic diseases in children have recently been revealed. Thirdly, in the coming years, new treatments able to reduce Lp(a) levels, which could not be decreased by statins, will be made available. Finally, new recommendations about the use of this marker have now been published. Given this context, the relevance of introducing more precise methods for determining Lp(a) levels in our laboratories appears more than evident.

What is already known about the topic?

- The levels of Lp(a) are genetically determined and remain relatively stable throughout life.
- Cause and effect relationships are now well established between high levels of Lp(a) and cardiovascular disease but also the aortic valve stenosis in the elderly and thromboembolic disease in children.

What does this article bring up for us?

- Lp(a) measurement should be considered in patients with cardiovascular disease or aortic valve stenosis and among family members but also in case of familial hypercholesterolemia or statins resistance suspicion.
- The discovery of high levels must lead to an increase in cardiovascular risk in a more intensive treatment of other risk factors and family screening.
- The dosage of Lp(a) requires methods insensitive to the high variability of its composition.

Cinquante ans après sa découverte, l'intérêt clinique pour la Lipoprotéine (a) (Lp(a)) renaît. Et ceci pour trois raisons. Tout d'abord, la génétique avec ses approches par randomisation mendélienne ont permis d'établir un lien clair de cause à effet entre des polymorphismes génétiques responsables de taux élevés de Lp(a) et les maladies cardiovasculaires. D'autre part, de nouvelles associations avec les sténoses valvulaires aortiques de la personne âgée et les maladies thrombo-emboliques de l'enfant ont été découvertes. Enfin, dans les trois prochaines années, seront disponibles de nouveaux traitements capables de réduire le taux de la Lp(a) jusqu'ici irréductibles aux statines. Sur cette base, de nouvelles recommandations à propos de l'utilisation de ce paramètre ont été publiées. Ces perspectives font entrevoir aussi l'importance d'introduire dans nos laboratoires des méthodes plus précises de dosage de la Lp(a).

Que savons-nous à propos ?

- Les concentrations de Lp(a) sont déterminées génétiquement et restent relativement stables au cours de la vie.
- Les relations de cause à effet sont maintenant bien établies entre un taux élevé de Lp(a) et la maladie cardiovasculaire mais aussi la sténose valvulaire aortique chez la personne âgée et la maladie thromboembolique chez l'enfant.

Que nous apporte cet article ?

- Un dosage de Lp(a) doit être envisagé chez des patients atteints de maladie cardiovasculaire ou de sténose valvulaire aortique et chez les membres de leurs familles mais aussi en cas d'hypercholestérolémie familiale ou de suspicion de résistance aux statines.
- La découverte d'un taux élevé doit conduire à une majoration du risque cardiovasculaire, à un traitement plus intensif des autres facteurs de risque et à un dépistage familial.
- La mesure de la Lp(a) requiert des méthodes de dosage en laboratoire qui soient insensibles à la grande variabilité de sa composition.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (CV) restent une cause importante de mortalité en Belgique. Si certains facteurs de risque sont actuellement bien identifiés et font l'objet d'effort de correction, comme le tabac, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies, d'autres facteurs tels que la lipoprotéine (a) (Lp(a)) sont souvent moins bien connus.

Découverte en 1963 par Kåre Berg (1), la Lp(a) est rapidement reconnue comme un facteur de risque potentiel pour les maladies CV et son dosage devient accessible dans nos laboratoires fin des années 1980. Pourtant, dix ans plus tard, comme pour certains autres marqueurs du risque CV (ex : homocystéine), son intérêt se perd et son dosage n'est plus remboursé par l'INAMI. Et pour causes ! Certaines études mettent en doute son association avec le risque CV. Les dosages pèchent par un manque de standardisation entre laboratoires. Surtout l'absence de médicaments capables de corriger les taux élevés, laisse le médecin sans moyen de réduire le risque CV potentiellement associé à ce facteur.

Dans cet article, nous faisons une revue des découvertes récentes qui relancent l'intérêt pour ce facteur de risque et précisons quelques recommandations pour son utilisation en prévention cardiovasculaire.

LA LIPOPROTÉINE (A), QU'EST-CE QUE C'EST ?

La lipoprotéine (a) a une structure voisine de la lipoprotéine de basse densité « LDL », (particule formée de cholestérol et autres lipides et de l'apolipoprotéine B) associée par une liaison disulfure sur l'apolipoprotéine B avec une glycoprotéine appelée apolipoprotéine (a) [apo(a)] (2). Comme la particule LDL, la Lp(a) est donc une lipoprotéine riche en cholestérol, contenant en terme de masse entre 30 et 45% de cholestérol (3,4).

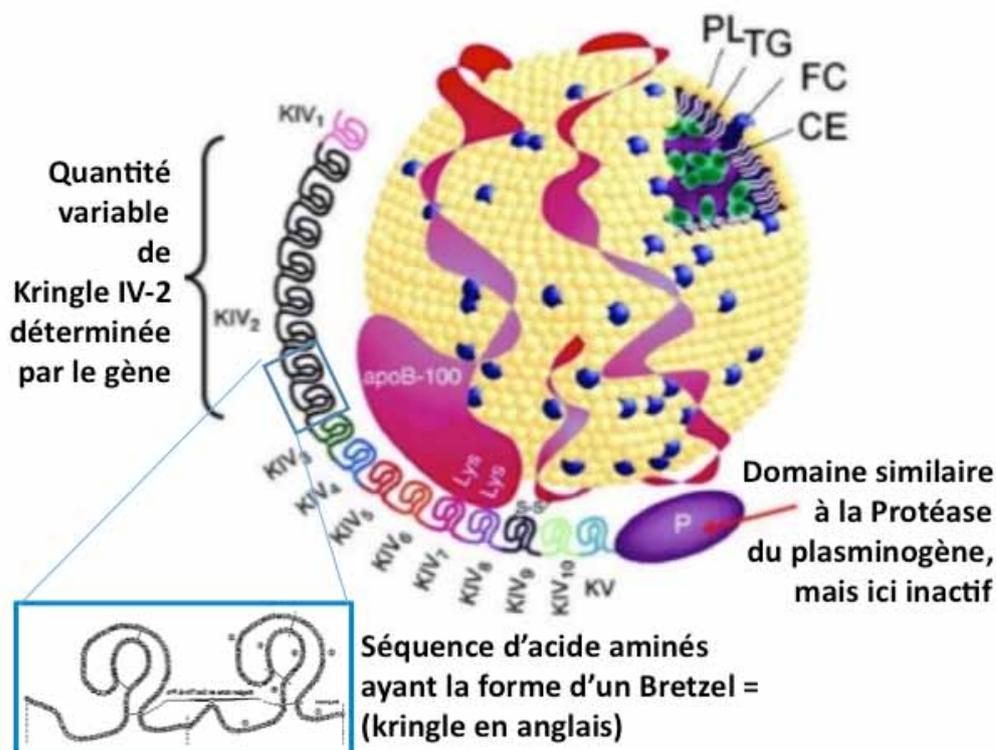


Figure 1. Représentation artistique de la lipoprotéine (a) (Lp(a)) avec ses composants protéiques (ApoB : apolipoprotéine B et apo(a) : apolipoprotéine (a)) et lipidiques (PL : phospholipides ; CE : esters de cholestérol ; FC : cholestérol libre ; TG : triglycérides)

Le gène « LPA » codant pour l'apolipoprotéine (a), situé sur le chromosome 6 humain, a évolué chez les primates (40 millions d'années) par duplication et excision de certaines parties du gène du plasminogène. L'apo(a) présente ainsi de nombreuses séquences homologues au plasminogène, comme les « kringles »¹ de types 4 et 5, tandis que les types 1, 2 et 3 ont été perdus et le fragment « protéase » a été inactivé. Le kringle de type 4 s'est diversifié en 10 différents sous-types, parmi lesquels le sous-type 2 se répète en nombre extrêmement variable selon les individus (entre 2 et 40). L'apo(a) varie ainsi considérablement en taille et en poids moléculaire (entre 300 et 800 kDa). Ce polymorphisme aura un effet important sur la concentration de Lp(a).

POURQUOI LES TAUX DE LP(A) VARIENT CONSIDÉRABLEMENT ENTRE INDIVIDUS ?

Les taux plasmatique de Lp(a) varient de manière extrême dans la population : entre 0,1 mg/dL et plus de 200 mg/dL (soit un rapport de plus de 1000 fois) avec une distribution très asymétrique puisque la majorité ont des taux bas (figure 2). Exceptionnellement dans le monde des lipoprotéines plasmatiques, les taux de Lp(a) sont déterminés quasi exclusivement par la génétique. Ceci explique l'absence d'influence de l'âge, du sexe (5), de l'alimentation et de l'hygiène de vie ainsi que le peu d'effet des médicaments (y compris les hypolipémiants classiques) ou des situations cliniques en général.

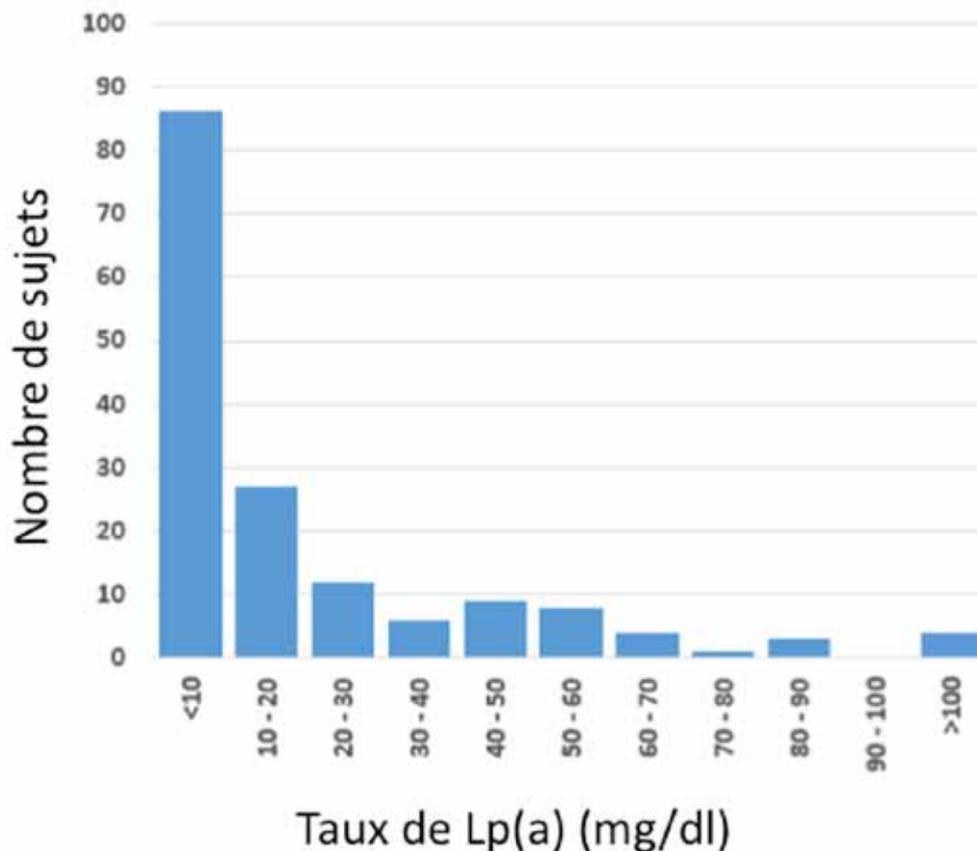


Figure 2. Distribution asymétrique de la concentration de Lp(a) au sein d'une cohorte de 160 sujets belges (Descamps OS, Hondekijn JC, Heller FR, observation personnelle 1997)

1 Sous-unités protéiques typiques dont la structure a la forme des « bretzels » danois (ou « kringles » en anglais)

Détermination génétique

Le taux de Lp(a) est dépendant de la structure de l'apo(a). On observe une corrélation inverse entre ce taux et le nombre de domaines kringle-IV-2 présent sur le gène LPA : moins il y a de kringles-IV-2, plus le taux de Lp(a) est élevé dans le sang (6) (figure 3). Ceci est la conséquence du fait que les sujets héritant d'isoformes d'apo(a) de petite taille ont une sécrétion plus importante d'apo(a) que les sujets ayant des isoformes de grande taille (7).

Ce polymorphisme de taille ainsi que d'autres variations de séquences du LPA expliquent 70 à 90% de la variabilité des concentrations de Lp(a) dans la population.

Quelques dyslipidémies génétiques peuvent altérer les taux de Lp(a) : élévation dans l'hypercholestérolémie familiale, et plutôt diminution dans les maladies où le taux de cholestérol est très réduit (tel que abétalipoprotéïnémie) ou le taux de triglycérides très élevé (hyperchylomicronémie).

Enfin, il existe de fortes variations interethniques. Ainsi les sujets noirs ont en moyenne un taux 100% supérieur en comparaison des sujets caucasiens.

Quelques influences acquises

Il n'y a que peu de situations acquises susceptibles de modifier le taux de Lp(a). De telles modifications seront toutefois indétectables chez des personnes dont le taux de base est très bas (<10 mg/dl), mais chez les autres, elles seront perceptibles et pourront contribuer à augmenter le risque cardio-vasculaire.

L'**insuffisance rénale** accroît le taux de Lp(a) et l'**insuffisance hépatique** le décroît. En effet, la Lp(a) est produite uniquement dans le foie et est majoritairement éliminée par la filtration glomérulaire dans le rein. Les taux de Lp(a) sont encore plus élevés en cas de **syndrome néphrotique**, résultat d'une augmentation de synthèse de la lipoprotéine (a), à l'instar de ce qui se passe pour les autres lipoprotéines.

La relation entre le diabète de type 2 et le taux de Lp(a) n'est pas claire et sera traitée plus loin.

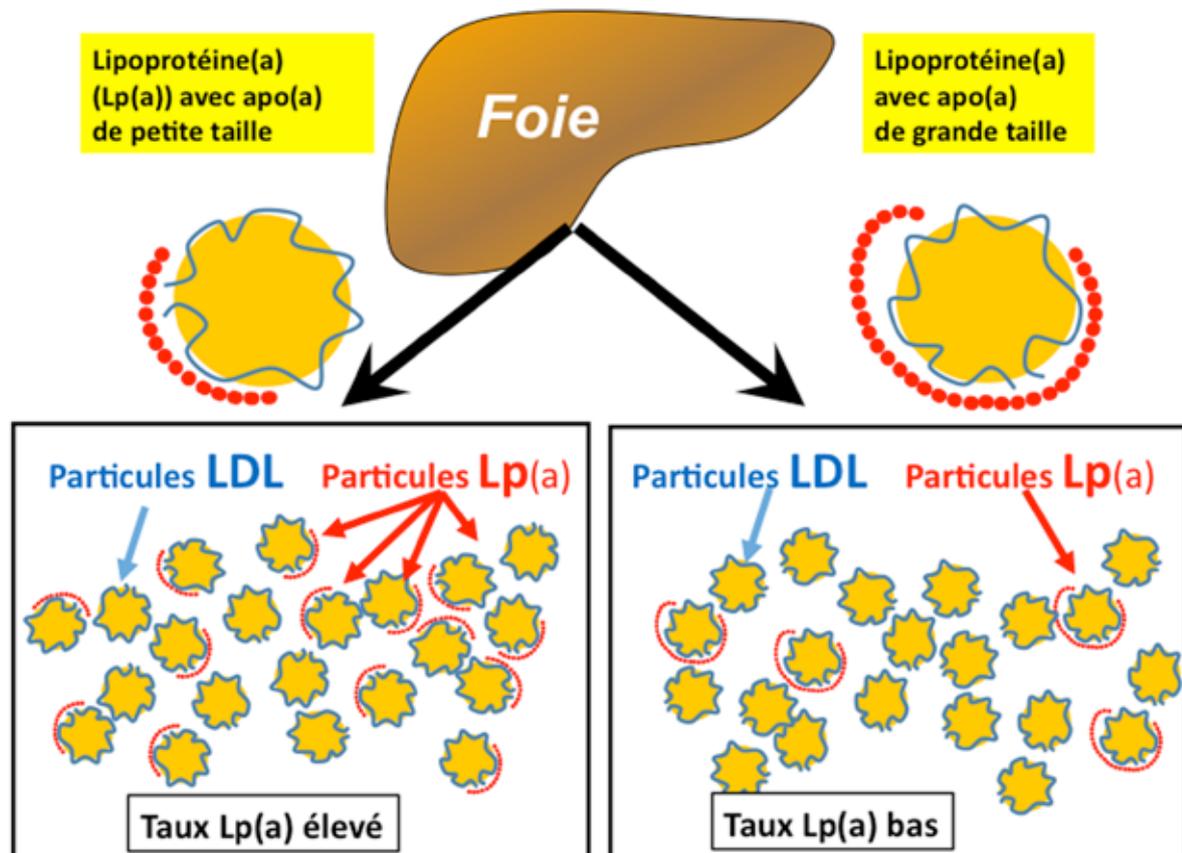


Figure 3. Relation entre le nombre de Kringles IV-2 et le taux de lipoprotéine (a) (Lp(a))

Un excès (ou un traitement par) d'hormones sexuelles (œstrogènes, androgènes) peut diminuer la concentration de Lp(a), tandis que la ménopause (mais aussi la grossesse), l'hypothyroïdie et les traitements par hormones de croissance peuvent l'augmenter.

L'ASSOCIATION DE LA LIPOPROTÉINE (A) AVEC LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES ET D'AUTRES

Du fait de l'homologie de l'apo(a) avec le plasminogène, procoagulant, et de son association avec les particules LDL, athérogènes, de nombreuses études épidémiologiques ont examiné l'association entre le taux de Lp(a) et les maladies thromboemboliques ou athéroscléroseuses. Mais c'est surtout les études génétiques dites de « randomisation mendélienne » (Figure 4.) analysant les polymorphismes du locus LPA sur de larges populations qui ont permis de confirmer la relation causale de la Lp(a) dans des maladies aussi complexes que les maladies cardiovasculaires ainsi que d'autres (tableau 1).

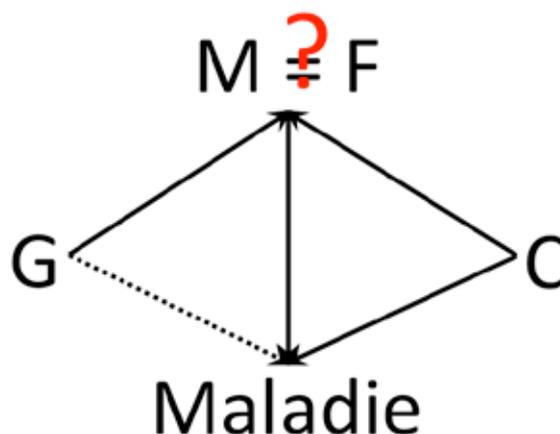


Figure 4. La randomisation mendélienne offre une opportunité intéressante pour établir le rôle d'un marqueur (« M ») comme Facteur causal (« F ») d'une maladie. En effet, les études de cohorte d'observation qui établissent une association entre un marqueur (ici les concentrations de Lp(a)) et une maladie (ici les maladies cardiovasculaires), ne suffisent pas à prouver que cette association est causale. De telles études sont en effet vulnérables à l'existence d'un autre facteur confondant inconnu (« C ») qui causerait à la fois la présence du marqueur et de la maladie. Dans une étude de randomisation mendélienne, les auteurs examinent l'association entre la maladie comme critère d'évaluation et un génotype « G » comme variable instrumentale. Il faut que le génotype n'affecte que la présence du marqueur et rien d'autre. Comme le génotype hérité des parents dès la naissance ne peut pas être affecté par d'autres facteurs acquis, la présence d'une association génétique est un très bon argument pour incriminer le marqueur déterminé par ce génotype comme cause à la maladie.

Tableau 1 Association d'un taux élevé de lipoprotéine (a) (Lp(a)) ou des variations génétiques du gène LPA avec diverses maladies

Maladies examinées	Effet d'une augmentation de du taux de Lp(a)	Polymorphisme de l'apo(a)
Maladie coronarienne	+ 13% par 3,5 x Lp(a)*	+++ (doublement du risque !!!).
Accident vasculaire cérébral ischémique	+ 10% par 3,5 x Lp(a)*	+++
Artérite oblitérante périphérique et/ou anévrisme aortique	+	+++
Sténose valvulaire aortique	+200% si Lp(a)>90 mg/dL	++
Thrombo-embolies	Oui chez l'enfant	++ (enfant)
Diabète	Pas clair	+

* Chaque augmentation de 3,5 fois du taux de Lp(a) est associée à une augmentation de 10 ou 13% (selon la méta-analyse d'Erqou S *et al.* JAMA 2009)

Association avec les maladies cardio-vasculaires

Il ne fait plus aucun doute actuellement qu'un taux élevé de Lp(a) est corrélé avec une augmentation du risque CV (8,9,10). La dernière méta-analyse de 2009 rassemblant 36 études épidémiologiques prospectives (126634 participants; 1.3 million personnes-années de suivi) (11) démontre clairement que le risque de **maladie coronarienne** était 27 % plus élevée dans le tertile supérieur par rapport au tertile le plus bas. Exprimé autrement, pour chaque augmentation de 3,5 fois de Lp(a), les risques de maladie coronarienne et **d'accident vasculaire cérébral ischémique** étaient augmentés respectivement de 13% et de 10% sans modification de la mortalité non vasculaire et de la mortalité par cancer.

Une association **entre les polymorphismes du gène LPA** (tel le nombre de copie de kringle IV-2) **et le risque CV** a aussi été démontrée dans des nombreuses études génétiques et méta-analyses de grande envergure (35 études), utilisant une approche de randomisation mendélienne (12,13) : un nombre faible de copies du kringle IV-2 est associé à un doublement du risque relatif. Cette association gène-phénotype plaide en faveur d'un rôle véritablement causal de la Lp(a). Ce risque relatif exceptionnel en fait un des facteurs génétiques les plus puissants pour les maladies CV (14).

Un taux élevé de Lp(a) ou les polymorphismes du locus LPA apparaissent aussi en cause dans l'**artériopathie obli-térante périphérique**, l'**anévrisme aortique abdominal** (15,13) ainsi que dans le **risque résiduel chez des patients traités par une statine** (démontré dans l'étude JUPITER) (16).

Les mécanismes par lequel Lp(a) augmente le risque de maladies cardiovasculaires ne sont pas encore bien connus. Ils peuvent inclure un effet prothrombotique en raison de la similitude de l'apo(a) avec le plasminogène (fibrinolytique) et un effet athérogène médié par les phospholipides facilement oxydés des particules Lp(a) mais aussi le dépôt de particules Lp(a) dans la paroi artérielle (17, 18).

Les maladies valvulaires cardiaques

Une sténose valvulaire aortique peut être présente chez près de 3 % des adultes de plus de 75 ans et 10 % des adultes de plus de 80 ans. Non traitée, elle résulte en une mortalité de 50 % à 2 ans. Outre l'âge, ses facteurs de risque sont génétiques (valves bicuspidés) et ou ceux classiques du risque cardiovasculaire (âge, sexe masculin, taux élevé de LDL-C, hypertension, tabagisme, diabète et syndrome métabolique). Un taux de Lp(a) >90 mg/dL est associé à un risqué trois fois plus élevé de sténose valvulaire aortique (19). De même, certains polymorphismes du locus LPA (comme le variant rs10455872 intronique associé à une petite taille des apo(a)) sont associés à une incidence plus élevée de sténose valvulaire aortique (20, 21, 22).

Association avec les thrombo-embolies ?

Chez **l'adulte**, les nombreuses études épidémiologiques (10) et une méta-analyse (13) n'ont pas confirmé d'association entre taux élevé de Lp(a), les polymorphismes du locus LPA et le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Toutefois chez **l'enfant**, plusieurs études et méta-analyses ont démontré une telle association, non seulement avec MTEV, mais aussi avec les accidents ischémiques cérébraux et les thromboses du sinus caverneux (23). A cet âge, ces maladies sont extrêmement rares (incidence 0,7/100000/an de MTEV et 6,4/100000/an d'AVC) mais les conséquences sont dramatiques.

Association diabète et lipoprotéine (a)

La relation entre le diabète de type 2 et le taux de Lp(a) n'est pas très clair. Les résultats de nombreuses petites études dans les années 1990 étaient contradictoires ou semblaient pointer une élévation en association avec la micro-et la macro-albuminurie (24). Curieusement, de récentes études prospectives (25, 26, 27) ont démontré une association inverse entre le taux de Lp(a) et l'apparition de nouveaux diabètes : dans la cohorte de la *Women's Health Study*, l'incidence de diabète était 20% plus élevé chez les participantes ayant le taux le plus bas de Lp(a) (quintile 1) que chez les autres (quintiles 2-5). Considérant que le diabète de type 2 est un risque majeur de MCV, ces résultats contrastent avec la bien connue association entre taux élevés de Lp(a) et le risque CV. Dans deux de ces études (26, 27), l'approche par randomisation mendélienne a montré que le nombre élevé de Kringle IV-2 semblait associé à l'apparition d'un diabète. Affaire à suivre, donc !

DES TRAITEMENTS QUI ABAISSENT LES TAUX ÉLEVÉS DE LP(A) ?

Traitements actuels ?

Les statines et l'ézétimibe qui réduisent très bien le taux de cholestérol LDL et les fibrates qui réduisent les taux de triglycérides ne diminuent pas significativement les concentrations de Lp(a). Une récente meta-analyse suggère toutefois que l'atorvastatine peut réduire légèrement le taux de Lp(a) (28)

Jusqu'il y a peu, la **niacine (acide nicotinique)** apparaissait comme un bon candidat pour traiter l'élévation de la Lp(a). La niacine diminue le taux de Lp(a) d'environ 25 à 30 % (29) (surtout chez les patients portant des apo(a) de petite taille (30)). La niacine réduit aussi dans la même proportion les taux de C-LDL et de triglycérides tandis qu'elle augmente de 20% le taux de C-HDL. Toutefois, deux larges études cliniques chez des patients coronariens où la niacine avait été ajoutée à une statine n'ont pas montré de bénéfice cardiovasculaire (31, 32). Ces études étaient toutefois critiquables à plus d'un point. Entre autres, dans le contexte ici, elles ne

visaient pas à examiner l'effet clinique chez les patients présentant des taux élevés de Lp(a). À défaut des deux formes bien tolérées de niacine qui, suite à ces études, n'ont pas été commercialisées (NIASPAN® et TREDAPTIVE®) (33), seule la forme générique reste prescriptible mais celle-ci cause des *flush* cutanés très gênants limitant l'adhérence.

D'autres stratégies médicamenteuses n'ont pas démontré leur efficacité: aspirine (34), L-carnitine (35), Gingko biloba (36), Coenzyme Q-10 (37) et des extraits d'écorce de pin (38) et les œstrogènes. Pour cette dernière, l'effet sur les taux de Lp(a) reste controversé. D'une part, l'œstrogénothérapie substitutive chez les femmes ménopausées s'associe avec des taux inférieurs de Lp(a) (études observationnelles). D'autre part, cette diminution reste paradoxalement associée au risque plus important de maladie CV observée durant la ménopause. À l'heure actuelle, on ne peut pas considérer les œstrogènes comme une indication pour le traitement des taux élevés de Lp(a) (39). Le tamoxifène et le raloxifène ne réduisent pas les taux de Lp(a).

Enfin, la **LDL aphérèse**, une technique semblable à la plasmaphérèse mais qui filtre les particules LDL, permet de réduire de manière efficace le taux de Lp(a) (40). Cette technique a montré aussi son efficacité dans la réduction des lésions coronariennes (41). Malheureusement, bien qu'utilisé depuis longtemps en Allemagne en cas de taux très élevés de Lp(a) et d'hypercholestérolémie familiale très sévère (surtout les homozygotes, mais aussi certains hétérozygotes), ce procédé très coûteux n'est pas remboursé en Belgique.

Traitements futurs ?

Des futurs candidats pour abaisser les concentrations de Lp(a) sont en voie de commercialisation (tableau 2). Citons **les anticorps monoclonaux humains contre la protéine PCSK9** (anti-PCSK9) (42). La PCSK9 est synthétisée et sécrétée par les hépatocytes et se lie au récepteur des LDL pour faciliter sa dégradation lysosomale. Plusieurs études avec ces « anti-PCSK9 » ont montré une réduction significative du taux Lp(a) de manière dose-dépendante, corrélée aux pourcentages de réduction en LDL-C et proportionnelle au taux de base de Lp(a) (43,44). Le mécanisme précis par lequel anti-PCSK9 abaisse de Lp(a) reste à élucider. Deux récentes analyses des études en cours avec ces agents ont montré que l'utilisation des anti-PCSK9 en ajout d'une statine à dose maximale tolérée réduisait significativement l'incidence des événements cardiovasculaires (45,46), mais des études cliniques au long cours sont en cours.

D'autres options de traitement sont l'inhibition de la synthèse de l'apoB (le ligand des particules LDL aussi présente sur le Lp(a)) ou de l'apo(a) par des oligonucléotides anti-sens contre l'ARN de l'apoB (mipomersen) (47) ou de l'apo(a) (48), l'usage d'analogues des hormones thyroïdiennes (49), les inhibiteurs de la MTP (50) ou de la CETP (51). Mais les résultats cliniques avec ces agents sont encore actuellement fragmentaires (tableau 2).

Tableau 2 Effets de la LDL aphérèse et de traitements médicamenteux futurs sur le taux de lipoprotéine (a) et des autres lipoprotéines ainsi que sur les événements cardiovasculaires

	Changement des lipides (%)					Etude(s) démontrant une réduction des événements
	Lp(a)	LDL-C	HDL-C	TG	apoB	
LDL aphérèse toutes les 2 semaines	-73%	-65%	-15%	-15%	-60%	86% réduction des événements coronariens majeurs
Anticorps monoclonaux contre la protéine PCSK9 (anti-PCSK9)	-30%	-55%	NS	NS	-50%	36 - 54 % réduction (étude ODYSSEY Long Term et OSLER)
Niacine : 1500-2000 mg	-25%	-12%	25%	-29%	-14%	Pas d'effet ()
Anacetrapib (Inhibiteur de la CETP): 100 mg	-36%	-40%	138%	-7%	-21%	Etude en cours
Mipomersen (oligonucléotide antisense ciblant l'ARN message de l'apoB) : 200 mg/sem sous-cutané	-31%	-25%	15%	-17%	-27%	Pas d'étude
Eprotirome (analogue de l'hormone thyroïdienne) : 100 µg	-43%	-32%	n.d.	-33%	-33%	Etude en cours
Lomitapide (inhibiteur de la MTP) : 10 mg	-16%	-46%	-9%	-15%	-24%	Pas d'étude

MTP, microsomal triglyceride transfer protein; CETP, cholesteryl ester transfer protein

Tous ces agents réduisent le taux de Lp(a) d'environ 30 %, ce qui peut paraître peu étant donné les taux parfois extrêmement élevés observés. Toutefois, en raison de la distribution très asymétrique des concentrations de Lp(a), cette perspective de 30 % peut également être trompeuse. En effet, un abaissement des Lp(a) de 15 mg/dL (le taux moyen dans nos populations) à 10 mg/dL n'est certainement à comparer à une réduction de 100 à 70 mg/mL. On peut supposer donc que, chez certains patients, la réduction de Lp(a) par ces agents pourra apporter un bénéfice additionnel à celui apporté par la réduction du C-LDL.

QUELQUES RECOMMANDATIONS POUR L'UTILISATION DE LA LP(A)

La Société Européenne de l'athérosclérose (EAS) a récemment publié un *consensus* (52) au sujet de la Lp(a) que nous reprenons ici en le nuanciant avec les découvertes plus récentes.

Chez qui faut-il doser la Lipoprotéine (a) ?

Selon le consensus de l'EAS, le dépistage de concentrations élevées de Lp(a) devrait se réaliser chez tous les sujets qui ont souffert de **maladies cardiovasculaires prématurées ou récurrentes** malgré un traitement par statine (tableau 3). Ajoutons à cette liste **les maladies valvulaires aortiques**. C'est en effet dans ces groupes qu'il y a le plus de risque de détecter un taux de Lp(a) très élevé. Ce dosage permettra ainsi d'apporter une explication à leur maladie.

Le dosage de Lp(a) est aussi utile en prévention primaire pour nuancer l'estimation du risque chez les patients qui ont un **risque intermédiaire de maladies cardiovasculaires** ($\geq 3\%$ 10 ans de risque de MCV fatale) selon le SCORE belge calculé sur base du taux des sexe, âge, tabac, cholestérol et tension artérielle (53). Une étude récente a bien montré que ce dosage permettait de reclasser jusque 20% de patients à risque intermédiaire dans une catégorie plus correcte (plus basse ou plus haute) de risque (54).

Comme illustré dans une autre publication de ce journal (55), un taux très élevé de Lp(a) peut expliquer **une faible réponse aux statines** (tableau 3). Il s'agit en réalité d'une **pseudo-résistance** due à la conjonction de la contribution de la Lp(a) à une partie du taux de cholestérol-LDL mesuré et l'absence d'effet des statines sur cette fraction de cholestérol associée à la Lp(a).

Non seulement le dosage de la Lp(a) doit faire partie du bilan systématique en cas **d'antécédents cardiovasculaires prématurés dans la famille**, mais la découverte d'un taux élevé de Lp(a) doit motiver le dosage de la Lp(a) et l'évaluation du risque cardiovasculaire (en identifiant les autres facteurs de risque) **chez tous les membres de la famille** (tableau 3) (55).

Sinon, il n'y a pas d'intérêt à le doser dans les rares situations acquises où il peut être modifié (hypothyroïdie, insuffisance rénale, ...) sauf peut-être en cas de **syndrome néphrotique** ou d'**hypercholestérolémie familiale** où le taux peut être très élevé (comme le taux de cholestérol) et induire une pseudo-résistance aux statines (55).

Tableau 3 Chez qui faut-il doser la lipoprotéine (a) ou Lp(a)

Chez le sujet avec ...	Intérêt
1. Une maladie cardiovasculaire prématurée, 2. Une maladie cardiovasculaire récurrente malgré un traitement par statine 3. Une maladie valvulaire aortique	Explique la cause de la prématurité et motive un dépistage familial (dosage Lp(a) chez les membres de la famille)
4. Un antécédent familial de maladie cardiovasculaire prématurée ou de maladie valvulaire 5. Un antécédent familial de taux élevé de Lp(a)	Motive à évaluer le risque cardiovasculaire
6. Un risque intermédiaire de maladies cardiovasculaires : SCORE belge $\geq 3\%$ à 10 ans de risque de MCV fatale 7. Une hypercholestérolémie familiale, même en prévention primaire 8. Un diabète (surtout si jeune et sans autre facteur de risque)	Nuance le risque cardiovasculaire et donc la cible de LDL-C
9. Une apparente résistance aux statines (réduction du LDL-C inférieure à celle attendue malgré une bonne adhérence au traitement)	Dépiste une pseudo-résistance aux statines (55) et permet d'évaluer le « C-LDL vrai » avec formule de Friedewald modifiée
10. Syndrome néphrotique (taux Lp(a) souvent très élevé)	Nuance le risque cardiovasculaire et la cible thérapeutique et permet de mieux évaluer la réponse aux statines

Quel taux faut-il considérer comme pathologique ?

Bien que, comme le cholestérol, le risque CV augmente de façon continue et sans seuil avec la concentration de Lp(a), une valeur de seuil arbitraire de 50 mg/dL (correspondant au percentile 85) a été recommandée dans le *consensus* de l'EAS (10). Par rapport au seuil préconisé antérieurement (30 mg/dL), ce nouveau seuil permet de limiter le nombre de patients à risque. Toutefois, pour tenir compte du vaste spectre de concentrations de Lp(a), on peut intégrer l'ancien seuil de 30 mg/dL dans une échelle de risque de différents niveaux (tableau 4) (56)

Comment réduire le risque cardiovasculaire chez un patient qui a un taux très élevé de Lp(a) ?

Actuellement, aucune intervention diététique ou thérapeutique ne permet de réduire effectivement les taux de Lp(a). Par conséquent, la stratégie thérapeutique chez les patients à risque élevé et atteints d'une « hyperLp(a) »

reste indirecte. La découverte d'une concentration élevée de Lp(a) doit surtout faire exercer un contrôle plus rigoureux du taux de C-LDL et des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

On peut toutefois rassurer le patient sur l'arrivée prochaine de nouveaux traitements permettant de réduire le taux de Lp(a). Ainsi par exemple, en cette fin de juillet 2015, les agences européenne (EMA²) et américaine (FDA³) des médicaments ont approuvé respectivement l'Evolocumab ou Repatha® (Amgen) et l'Alirocumab ou Praluent® (Regeneron/Sanofi), deux médicaments de la nouvelle classe des anticorps antiPCSK9 (42) dans les indications d'hypercholestérolémie familiale, de taux insuffisamment corrigés de C-LDL en prévention secondaire et d'intolérance aux statines. On peut espérer que certains patients avec des taux très élevés de Lp(a) et/ou pseudo-résistants aux statines en bénéficieront.

PROBLÈME DU DOSAGE ET DE L'EXPRESSION DU TAUX EN MG/DL OU NANOMOL/L (NMOL/L)

Le dosage de la Lp(a) souffre toujours d'une manque de standardisation en ce qui concerne la manière de le doser et d'exprimer les résultats (en masse [mg/dL] ou en molaire [nmol/L] (57). Ce qui rend difficile la transposition des valeurs proposées dans les recommandations (voir plus haut). Il faut donc souvent se référer aux valeurs de référence pour la méthode utilisée.

Tableau 4 Différents niveaux de risque qui tiennent compte de l'ancien seuil de 30 mg/dL et du nouveau seuil de 50 mg/dL proposé par l'EAS

Niveaux de risque	Lp(a) exprimée en masse	Lp(a) exprimée en molaire
Taux désirable:	< 14 mg/dL	< 35 nmol/l
Risque "Borderline":	14 - 30 mg/dL	35 - 75 nmol/l
Risque modéré :	31 - 50 mg/dL	75 - 125 nmol/l
Risque élevé: (HyperLp(a))	> 50 mg/dL	> 125 nmol/l

² European Marketing Authorization

³ Food and Drug Administration

Expression en mg/dL ou en nmol/L

Historiquement, le taux de Lp(a) est exprimé en mg/dL comme la masse totale incluant composants protéiques (apo(a) et apoB) et lipidiques (cholestérol, triglycérides, phospholipides, ...). Cette pratique se poursuit encore actuellement alors même que c'est l'apolipoprotéine (a) qui est spécifiquement dosée par des anticorps. Le risque d'erreur ici est que l'on suppose que la masse de l'apo(a) et le rapport de masse entre l'apo(a) et les autres composants restent constants. Ce qui est faux. L'expression molaire de la quantité d'apo(a) (en nmol/L ou $\mu\text{mol/L}$) serait d'un grand intérêt pour le dosage de Lp(a) car, comme chaque particule de Lp(a) ne contient qu'une molécule d'apo(a), cela exprimerait mieux le nombre de particules Lp(a) circulantes. C'est d'ailleurs, ce à quoi encouragent les dernières recommandations de l'IFCC⁴ (58). Remarquons que cette hétérogénéité des Lp(a) rend aussi la conversion d'une unité à l'autre (mg/dL versus nmol/L) quelque peu imprudente même si des facteurs de conversion sont parfois proposés.

Méthode idéale ?

La méthode idéale de dosage en terme molaire serait une méthode insensible aux isoformes qui mesurerait un épitope spécifique de l'apo(a) et unique, c'est-à-dire qui ne se répète pas comme le kringle IV-9 (4) plutôt que des épitopes hautement répétitifs que sont les kringles IV-2. En effet, le résultat obtenu avec des anticorps qui reconnaissent la structure répétitive de l'apo(a) sous-estimerait le taux de Lp(a) en cas d'isoformes d'apo(a) de petite taille (faible nombre de répétitions du kringle-IV-2) et surestimerait le taux en cas d'isoformes de grande taille (grand nombre de répétitions du kringle-IV-2). Toutefois, pour la plupart des essais qui utilisent des anticorps polyclonaux, on ignore contre quels épitopes ils sont dirigés.

Récemment, la firme Roche a commercialisé un essai de nouvelle génération (méthode LPA2 Tina-quant Lipoprotein(a) Gen.2) utilisant des anticorps reconnaissant

une seule copie d'apo(a) par particule et validé par rapport à des valeurs de référence internationale de l'IFCC (4). Un tel essai permet un dosage de la Lp(a) indépendant de la taille de l'apo(a) et exprimé en nmol/L.

Pourquoi pas alors une analyse génétique ?

D'une part, les techniques d'analyses génétiques pour examiner la taille des isoformes ne sont pas simples. D'autre part, la détermination génétique n'ajoute pas d'information par rapport à la mesure, si elle est correcte, du taux de Lp(a) : bien que les patients avec un petit nombre de Kringle IV-2 aient un risque deux fois plus grand de maladies coronariennes en comparaison des patients avec un grand nombre de Kringle IV-2, cette association n'était plus significative lorsqu'on l'ajustait pour le taux de Lp(a). Ainsi, c'est bien le taux de Lp(a) et non la variation de taille de la protéine apo(a) qui est le déterminant principal du risque cardiovasculaire (59).

CONCLUSION

Cette revue bibliographique montre clairement la relation entre Lp(a) et athérosclérose, et l'utilité d'inclure la Lp(a) dans le bilan lipidique pour mieux évaluer le risque cardiovasculaire. La découverte d'une concentration élevée de Lp(a) doit surtout conduire à exercer un contrôle plus rigoureux sur les autres facteurs de risque cardiovasculaires pour retarder la survenue d'une coronaropathie.

Les difficultés de mesure ne doivent certainement pas décourager le médecin à prescrire le dosage de Lp(a) quand cela est nécessaire. Souvent, l'imprécision observée n'aura pas d'effet dans la prise de décision pour les très hautes ou les très basses concentrations de Lp(a). Mais il faudra rester vigilant pour les concentrations de Lp(a) près des seuils définissant des concentrations élevées de Lp(a). L'avenir est aux tests immunologiques utilisant des anticorps insensibles aux isoformes. Ils permettront entre autres de déterminer la concentration (le nombre) des particules de Lp(a) et de l'exprimer en nmol/L.

4 International Federation of Clinical Chemistry

RÉFÉRENCES

1. Berg K. A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-382.
2. Kassner U, Schlabs T, Rosada A, Steinhagen-Thiessen E. Lipoprotein(a) – An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 263-267.
3. Serman LJ, Breeckenridge WC. Isolation and partial characterization of apolipoprotein(a) from human lipoprotein(a). *Biochem Cell Biol* 1986; 64: 999-1009.
4. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM *et al.* Use of reference material proposed by the international Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem* 2000; 46: 1956-1967.
5. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S *et al.* Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. *Circulation* 1993; 87: 1135-1141.

RÉFÉRENCES

6. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458 – 466.
7. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher A, et al. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; 93: 2758–2763.
8. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Circulation* 2000;102:1082-1085.
9. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2518-2528.
10. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(7):1732-41.
11. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–23.
12. Kamstrup PR, Lipoprotein(a) and ischemic heart disease—a causal association? *Atherosclerosis* 2010; 211: 15-23.
13. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Holm H, Patel RS, Gudnason T, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(8): 722-9.
14. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013; 273: 6–30.
15. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res* 2014; 103(1): 28-36.
16. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP et al. Lipoprotein(a) concentrations, Rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014; 129: 635–642.
17. Kang C, Dominguez M, Loyau S, Miyata T, Durlach V, Angles-Cano E. Lp(a) particles modifies fibrin-binding properties of apo(a) in size-dependent manner: a study with different-length recombinant apo(a), native Lp(a), and monoclonal antibody. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1232 – 1238.
18. simikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 27: 2094–2099.
19. 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: 470–477.
20. Rashed N, Otto CM. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J Cardiovasc Ultrasound* 2015; 23(2): 59-69.
21. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al; for the CHARGE Extra-coronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013; 368: 503–512.
22. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhéaume E, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7: 304–310.
23. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008; 118: 1373-82.
24. Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner GM, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33: 495–543.
25. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, Nordestgaard BG, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes. *Clin Chem* 2010; 56: 1252–60.
26. Ye Z, Haycock PC, Gurdasani D, et al. The association between circulating lipoprotein(a) and type 2 diabetes: is it causal? *Diabetes* 2014; 63: 332–342.
27. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3): 220-7.
28. Takagi H, Umemoto T. Atorvastatin decreases lipoprotein(a): a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2012. 154 (2): 183-6.
29. Descamps OS. La niacine ou acide nicotinique, une riposte du passé face aux défis modernes de la prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2009; 128(9): 295-307.
30. Artemeva NV, Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, Dmitrieva OA, Pokrovsky SN. Lowering of lipoprotein(a) level under niacin treatment is dependent on apolipoprotein(a) phenotype. *Atheroscler Suppl* 2015 ; 18 : 53-57.
31. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-67.
32. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203-12.
33. Descamps OS, Hermans MP, Persu A. Renaissance de la niacine sous une nouvelle forme galénique, le TREDAPTIVE. *Louvain Med* 2009; 128(9): 308-318.
34. Chasman DI, Shiffman D, Zee RY, Louie JZ, Luke MM, Rowland CM et al. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atheroscler* 2009; 203(2): 371-6.
35. Parhofer KG. Lipoprotein(a): medical treatment options for an elusive molecule. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (9): 871-6.
36. Rodríguez M, Ringstad L, Schäfer P, Just S, Hofer HW, Malmsten M et al. Reduction of atherosclerotic nanoplaque formation and size by Ginkgo biloba (EGb 761) in cardiovascular high-risk patients. *Atheroscler* 2007; 192(2): 438-44.

RÉFÉRENCES

37. Lee YJ, Cho WJ, Kim JK, Lee DC. Effects of coenzyme Q10 on arterial stiffness, metabolic parameters, and fatigue in obese subjects: a double-blind randomized controlled study. *J Med Food* 2011; 14(4): 386-90.
38. Drieling RL, Gardner CD, Ma J, Ahn DK, Stafford RS. «No beneficial effects of pine bark extract on cardiovascular disease risk factors». *Arch Intern Med* 2010; 170(17): 1541-7.
39. Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Lobo RA *et al.* Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 2011; 124(3): 199-205.
40. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E *et al.* Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229-39.
41. Berthold HK, Descamps OS, Gouni-Berthold I. Lipoprotein apheresis in isolated hyperlipoproteinemia(a): a validated treatment or an illusion of validity? *Eur J Clin Invest* 2013; 43(1): 108-12.
42. Descamps OS, De Backer G, Balligand JL, Scheen AJ, Persu A, Ducobu J, *et al.*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis. Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle stratégie pour abaisser le LDL-cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2014; 133(8): 566-576.
43. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H *et al.* Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1278-88.
44. Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J *et al.* AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation* 2013; 128: 962-9.
45. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-9.
46. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-99.
47. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 689-99.
48. Kolski B, Tsimikas S. Emerging therapeutic agents to lower lipoprotein (a) levels. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(6): 560-8.
49. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I *et al.* Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 906-16.
50. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 497-505.
51. Cannon CP, Shah S, Danksy HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM *et al.* Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2406-15.
52. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K *et al.* Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844-53.
53. Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132(7): 1-4.
54. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, *et al.* Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(9): 851-60.
55. Descamps OS. Résistance aux statines. *Louvain Med* 2015; in print (octobre 2015)
56. Ryan, George M; Julius Torelli (2005). *Beyond cholesterol: 7 life-saving heart disease tests that your doctor may not give you.* New York: St. Martin's Griffin. p. 91.
57. McConnell JP, Guadagno PA, Dayspring TD, Hoefner DM, Thiselton DL, Warnick GR, *et al.* Lipoprotein(a) mass: a massively misunderstood metric. *J Clin Lipidol* 2014; 8(6): 550-3.
58. Tate JR, Rifai N, Berg K, Couderc R, Dati F, Kostner GM *et al.* International Federation of Clinical Chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein(a). Phase I. Evaluation of the analytical performance of lipoprotein(a) assay systems and commercial calibrators. *Clin Chem* 1998; 44: 1629-40.
59. Hopewell JC, Seedorf U, Farrall M, Parish S, Kyriakou T, Goel A, *et al.*; PROCARDIS Consortium. Impact of lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size on risk of coronary heart disease. *J Intern Med* 2014; 276(3): 260-8.

Correspondance

Dr. OLIVIER S. DESCAMPS

Hôpital de Jolimont
Département de Médecine Interne et Centre de Recherche
Médicale de Jolimont
Rue Ferrer, 159
B-7100 Haine Saint-Paul
olivierdescamps@hotmail.com