

PSEUDO-RÉSISTANCE AUX STATINES. INTÉRÊT DE DOSER LE TAUX DE LA LIPOPROTÉINE (A)

O.S. Descamps

Pseudo-resistance to statins. Usefulness of measuring lipoprotein (a) levels

The response to statins varies highly from one individual to another. Among the causes to explore in the event of a low response (resistance) to statins, the easiest is the measurement of lipoprotein (a) (Lp(a)) levels. For a patient with very high lipoprotein (a) levels, calculating the level of "LDL-cholesterol sensitive to statins" ("true LDL-C") is done by subtracting the "measured level of LDL-cholesterol" by the level of "cholesterol carried by Lp(a)", or 30% of the Lp(a) expressed in mass (mg/dL). High Lp(a) levels, as well as the consistency in the reduction of the "true LDL-C" level with the expected response to the therapeutic regimen, are good arguments in favor of a pseudo-resistance to statins.

What is already known about the topic?

The response to statins differs highly

- from one subject to another.
- Prior to questioning the patient's treatment compliance, it may be useful to explore the biological causes of such a resistance that are independent of the patient's will!

What does this article bring up for us?

- High lipoprotein(a) [Lp(a)] levels may be accounted for by an apparent resistance to statin therapy, also termed pseudo-resistance; this therapy like any other hypolipemic therapy has no effect on the cholesterol carried by Lp(a).
- In such case, the level of "LDL-cholesterol insensitive to statins" is equal to 30% of the Lp(a) expressed in mass (mg/dL). A "normal" effect of statin therapy is to be expected only on the "LDL-cholesterol sensitive to statin" level, meaning the measured LDL-cholesterol level minus the level of "LDL-cholesterol insensitive to statin".
- Should a "true" resistance to statin therapy be present, high Lp(a) levels are likely associated with increased cardiovascular risks.

KEY WORDS

Cardiovascular risk, thromboembolism, diabetes, cardiovascular prevention, lipoprotein, LDL cholesterol, lipoprotein (a), genetics, statins, atherosclerosis, familial hypercholesterolemia

La réponse aux statines est très variable d'un individu à l'autre. Parmi les causes de faible réponse (résistance), la plus facile à explorer est de doser le taux de lipoprotéine (a). Chez un patient chez qui est découvert un taux de lipoprotéine (a) très élevé, le calcul du taux de « cholestérol LDL sensible aux statines » (« C-LDL vrai ») s'obtient en soustrayant le taux de « cholestérol LDL mesuré » par le taux de « cholestérol porté par la Lipoprotéine (a) », soit 30% du taux de Lp(a) exprimé en masse (mg/dL). La présence d'un taux de Lp(a) élevé et la cohérence de la réduction du taux de « C-LDL vrai » avec la réponse attendue selon le régime thérapeutique sont de bons arguments pour suspecter une pseudo-résistance aux statines.

Que savons-nous à propos ?

- La réponse aux statines est très variable d'un individu à l'autre.
- Avant de mettre en cause la bonne adhérence du patient au traitement, il est utile d'explorer les causes biologiques indépendantes de la volonté du patient !

Que nous apporte cet article ?

- Un taux élevé de lipoprotéines (a) [Lp(a)] peut expliquer une apparente résistance aux statines (appelée dans ce cas « pseudo-résistance ») car ce traitement comme tout autre traitement hypolipémiant n'a aucun effet sur le cholestérol transporté par les lipoprotéines (a).
- Dans ce cas, le taux de « cholestérol LDL insensible aux statines » est égal en valeur au tiers du taux de Lp(a) exprimé en masse (mg/dL). On ne peut espérer un effet "normal" de la statine que sur le taux "sensible", c'est à dire le taux mesuré moins le taux insensible.
- Inversement, l'existence d'une telle résistance doit donc faire suspecter un taux élevé de Lp(a) et donc aussi un risque cardiovasculaire plus élevé.

CAS CLINIQUE

Histoire cardiovasculaire du patient

Homme de 53 ans hospitalisé pour un accident vasculaire cérébral.

Ses facteurs de risque sont l'âge, le sexe masculin, un tabagisme (10 cigarettes par jour), une sédentarité et des antécédents familiaux cardiovasculaires prématurés. Son frère est décédé à 62 ans du « cœur » dont il avait été opéré préalablement.

La mise au point étiologique de l'AVC a révélé une athérosclérose des artères carotidiennes mais sans sténose significative et une sclérose de la valvule aortique à l'échographie cardiaque. Il n'y avait pas de troubles du rythme cardiaque.

Le profil lipidique (tableau 1) montre un taux de cholestérol LDL (C-LDL) à 144 mg/dL au moment de l'accident vasculaire cérébral. Les taux de cholestérol HDL et de triglycérides sont normaux. Des taux de C-LDL du même ordre de grandeur ont été retrouvés dans des rapports biologiques antérieurs: 155 mg/dL en 2013 et 141 en 2012.

Évolution sous traitements hypolipémiants.

Le taux de C-LDL est jugé trop élevé, puisque selon les recommandations de 2011 en matière de prévention cardiovasculaire (1), la cible en cas d'accident vasculaire cérébral ischémique (maladie cardiovasculaire) est « moins de 70 mg/dL ». L'alimentation est rééquilibrée pour corriger l'excès de graisses saturées qu'il mangeait sous la forme de viandes hachées et fromage gras et un traitement par statine est immédiatement instauré durant son hospitalisation. *L'atorvastatine 40 mg* prescrite devrait réduire le C-LDL de 50% (tableau 2) pour atteindre un taux de C-LDL de 72 mg/dL.

Curieusement, lors du contrôle deux mois plus tard (tableau 1), le taux de C-LDL n'est descendu qu'à 104 mg/dL, soit une réduction de seulement -27%. Le contrôle suivant sous le même traitement est tout aussi décevant. Le patient assure pourtant à chaque fois qu'il a bien suivi le traitement et le régime. Le médecin propose alors d'augmenter la dose d'*atorvastatine* à 80 mg dont on peut espérer une réduction de 55%. Mais après 3 mois, le C-LDL n'a été réduit que de -29% et n'atteint toujours pas l'objectif de « moins de 70 mg/dL ». Pensant à une résistance spécifique à l'*atorvastatine*, il propose de la *rosuvastatine* à la dose maximale de 40 mg. L'effet est peu convaincant (tableau 1).

Tableau 1 Évolution du profil lipidique sous l'effet du traitement

Visites	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Traitement (R/)	<i>Basal</i>	<i>Atorva 40 mg</i>	<i>Atorva 40 mg</i>	<i>Atorva 80 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>
							<i>+ eze 10 mg</i>	<i>+ Eze 10 mg</i>
Poids (kg) pour une taille de	95	91,3	93,1	91,8	92,3	91,7	92,1	91
Index de masse corporelle (Kg/m ²)								
Pression artérielle (mmHg)	135/75	130/75	140/85	135/70	140/75	135/75	140/75	130/80
Tabac	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholestérol total (mg/dL)	221	178	182	174	172	178	162	163
Cholestérol-HDL (mg/dL)	46	47	49	47	46	48	46	47
Triglycérides (mg/dL)	157	135	131	126	151	137	151	129
Cholestérol-LDL (mg/dL)	144	104	107	102	96	103	86	90
Lipoprotéine (a) (nmol/L)								464
Lipoprotéine (a) (mg/dL)								193
Réductions observées (calculées) du C-LDL		-27%	-26%	-29%	-33%	-29%	-41%	-38%
Réductions espérées (théoriques) du C-LDL		-50%	-50%	-55%	-52%	-52%	-70%	-70%
Taux de C-LDL espérés par ce R/ (mg/dL)	144	72	72	65	69	69	43	43
Différence C-LDL observés - espérés (mg/dL)		32	35	37	27	34	42	47

RÉSISTANCE AUX STATINES ?

Il existe une variabilité interindividuelle considérable dans la réponse aux statines (2, 3). Les valeurs de réduction du C-LDL exposées dans le tableau 2 ne représentent en effet que des moyennes. En général la variation (exprimée par la déviation standard) est de l'ordre de 20 à 30 % de cette moyenne.

Les facteurs responsables de telles variations sont génétiques et/ou acquises. Il existe plus de 30 gènes pouvant contribuer via des mutations ou des polymorphismes à cette variabilité ; les autres facteurs sont l'âge, l'ethnie, le sexe, les niveaux de hsCRP et divers facteurs métaboliques (2, 3).

Deux causes de variabilité valent la peine d'être explorées.

Tableau 2 Pouvoir de réduction des statines et estimation de l'effet attendu dans différents scénarios de concentrations mesurées de C-LDL. Cette table est d'application dans la population générale sans tenir compte de la Lp(a). En effet, la distribution en taux de Lp(a) est telle que seulement 15% des patients ont un taux supérieur à 50 mg/dL qui serait celui au-delà duquel la contribution du cholestérol des Lp(a) (au moins 18 mg/dL) commence à influencer sur la mesure du C-LDL et donc d'affecter l'effet mesuré des statines.

MÉDICAMENT	DOSE (mg)	RÉDUCTION MOYENNE	TAUX BASAL DE CHOLESTEROL-LDL							
			220	200	180	160	140	120	100	80
			TAUX ATTEINT DE CHOLESTÉROL SOUS L'EFFET DU TRAITEMENT							
Ezetimibe	10	17%	183	167	150	133	117	100	83	67
Atorvastatine	10	38%	138	125	113	100	88	75	63	50
	20	44%	122	111	100	89	78	67	56	44
	40	50%	110	100	90	80	70	60	50	40
	80	55%	100	91	82	73	64	55	45	36
Atorvastatine + ezetimibe 10 mg	10	50%	110	100	90	80	70	60	50	40
	20	55%	100	91	82	73	64	55	45	36
	40	60%	88	80	72	64	56	48	40	32
	80	63%	81	74	67	59	52	44	37	30
Fluvastatine	10	17%	183	167	150	133	117	100	83	67
	20	23%	169	154	138	123	108	92	77	62
	40	29%	157	143	129	114	100	86	71	57
	80	33%	147	133	120	107	93	80	67	53
Fluvastatine + ezetimibe 10 mg	10	33%	147	134	121	107	94	80	67	54
	20	38%	136	124	112	99	87	74	62	50
	40	43%	124	113	102	90	79	68	57	45
	80	48%	114	103	93	83	72	62	52	41
Pravastatine + ezetimibe 10 mg	10	17%	183	167	150	133	117	100	83	67
	20	23%	169	154	138	123	108	92	77	62
	40	33%	147	133	120	107	93	80	67	53
Pravastatine + ezetimibe 10 mg	10	33%	147	133	120	107	93	80	67	53
	20	38%	138	125	113	100	88	75	63	50
	40	41%	129	118	106	94	82	71	59	47
Rosuvastatine	10	44%	122	111	100	89	78	67	56	44
	20	47%	116	105	95	84	74	63	53	42
	40	52%	105	95	86	76	67	57	48	38
Rosuvastatine + ezetimibe 10 mg	10	60%	88	80	72	64	56	48	40	32
	20	63%	81	74	67	59	52	44	37	30
	40	70%	67	61	55	48	42	36	30	24
Simvastatine	10	29%	157	143	129	114	100	86	71	57
	20	38%	138	125	113	100	88	75	63	50
	40	41%	129	118	106	94	82	71	59	47
	80	47%	116	105	95	84	74	63	53	42
Simvastatine + Ezetimibe 10 mg	10	47%	116	105	95	84	74	63	53	42
	20	50%	110	100	90	80	70	60	50	40
	40	57%	96	87	78	70	61	52	43	35
	80	58%	92	83	75	67	58	50	42	33

Tableau 3 Estimation du taux de C-Lp(a) et du taux de "vrai" C-LDL dans différents scénarios de concentrations mesurées de C-LDL et de Lp(a)

LDL-C mesuré (mg/dL)	Lp(a) mesuré en nmol/L	Lp(a) mesuré en mg/dL (masse)	Cholestérol associé au Lp(a) [C-Lp(a)]	«Vrai» LDL-C
<i>Calcul :</i>		<i>nmol/L x 0.4167 = mg/dL</i>	<i>30% de masse de Lp(a) (en mg/dL)</i>	<i>[LDL-C mesuré] - [C-Lp(a)]</i>
70	350	146	44	26
70	250	104	31	39
70	150	62	19	51
70	50	21	6	64
70	15	6	2	68
100	350	146	44	56
100	250	104	31	69
100	150	62	19	81
100	50	21	6	94
100	15	6	2	98

1ère piste. Le patient est-il hypo-synthétiseur ?

Schématiquement, en dehors de l'hypercholestérolémie familiale où le défaut d'élimination explique indubitablement le taux élevé de C-LDL, on peut imaginer que l'hypercholestérolémie chez une personne peut être le fait soit d'une synthèse augmentée de cholestérol (par le foie), soit d'une absorption excessive du cholestérol intestinal : pour un taux de cholestérol donné, si pour certains patients, la synthèse est augmentée, pour d'autres, c'est l'absorption qui est augmentée. Par conséquent, on peut dire aussi que chez les premiers, l'absorption est relativement plus faible que chez les seconds, et inversement, chez les seconds, la synthèse est relativement plus faible que chez les premiers. Les premiers sont dits « hypersynthétiseurs » (et donc aussi « relativement » hypoabsorbants) et les seconds sont dits « hyperabsorbants » (et donc aussi « relativement » hypo-synthétiseurs). Chez les patients « hyper-absorbants/hypo-synthétiseurs » de cholestérol, la réponse aux inhibiteurs de synthèse (les statines) sera donc relativement plus faible. Mais par contre, la réponse aux inhibiteurs d'absorption (ézétimibe) sera amplifiée. Bien que logique en théorie, la littérature reste très controversée pour supporter clairement l'existence d'un tel scénario (2). Mais, même si cela reste spéculatif, il est très facile de le tester en prescrivant l'ézétimibe en combinaison avec la statine et en observant si cette addition rattrape le manque d'effet de la statine.

2ème piste. Un taux élevé de lipoprotéine (a)

La lipoprotéine (a) est l'assemblage d'une particule LDL sur laquelle est fixée, par un pont disulfure à l'apolipoprotéine B, une molécule d'apolipoprotéine (a) (4). La lipoprotéine (a) est donc, comme la particule LDL, une lipoprotéine riche en cholestérol : on estime qu'en terme de masse, et vu la variabilité en taille de l'apolipoprotéine (a), la Lp(a) peut contenir de 30 à 45% de cholestérol (4).

Or, ni la méthode conventionnelle d'estimation du C-LDL (basée sur la formule de Friedewald¹), ni la mesure dite directe du C-LDL² ne tiennent compte du fait qu'une fraction des particules « LDL » est en réalité composée de particules Lp(a). Ainsi, la mesure du C-LDL inclut aussi le cholestérol des Lp(a). Et donc, la présence de Lp(a) induit un risque de surestimation de la mesure du taux de cholestérol des particules LDL nues, en proportion d'autant plus importante que le taux de Lp(a) est très élevé (tableaux 3 et 4).

Un tel scénario peut induire une « fausse résistance aux statines » ou pseudo-résistance. En effet, seules les particules LDL « nues » ou « vraies » (et donc le cholestérol transporté par ces particules) sont sensibles aux statines. Pour rappel, par leur inhibition de la *synthèse de cholestérol intrahépatique* et la chute de la *concentration intracellulaire en cholestérol*, les statines induisent une *surexpression compensatrice des « récepteurs aux LDL »* sur les surfaces des

1 Formule de Friedewald basée sur trois dosages indépendants : cholestérol total (CT), cholestérol-HDL (HDL-C) et triglycérides(TG) : [C-LDL] = [TC] - [HDL-C] - [TG]/5

2 Elles sont basées sur l'action consécutive de deux réactifs, le premier est destiné à bloquer ou solubiliser sélectivement certaines classes de lipoprotéines, le second permet le dosage spécifique enzymatique du C-LDL dans la même cuvette.

Tableau 4

[C-LDL] mesuré = [C-LDL vrai] + [C-Lp(a)].

[C-LDL vrai] ou [C-LDL sensible aux statines] = [C-LDL mesuré] – [C-Lp(a)]

Avec

[C-LDL vrai] : taux de cholestérol transporté par les particules LDL

[C-Lp(a)] : taux de cholestérol transporté par les particules Lp(a)

[C-Lp(a)] = 30%* de [Lp(a)]_{masse (mg/dL)}

[Lp(a)]_{masse (mg/dL)} = [Lp(a)]_{molaire (nmol/L)} x facteur de conversion**

* Prenons 30 % plutôt que 45% pour être conservateur et ne pas trop sous-estimer le taux de « C-LDL vrai ».

** Le facteur de conversion est fourni par la firme qui commercialise les kits de dosage. Pour le kit de ROCHE (méthode LPA2 Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2), il est de 0,4167.

cellules hépatiques, d'où l'augmentation de *clairance des particules LDL* et la réduction du cholestérol (C-LDL) plasmatique. Le régime et la plupart des autres hypolipémiants agissent de la même façon, en réduisant d'une façon ou d'une autre (réduction de l'apport ou de l'absorption alimentaire, augmentation du turnover de conversion du cholestérol en acides biliaires ...) la concentration intracellulaire en cholestérol, mettant en branle la surexpression des récepteurs aux LDL. Par contre, **les particules Lp(a) ne peuvent pas être captées par le récepteur au LDL (4) et donc sont insensibles à l'action des statines.**

Le « C-LDL vrai » sur lequel peut agir une statine peut être estimé en soustrayant le cholestérol des Lp(a), soit 30 à 45% de la masse de Lp(a) de la mesure du C-LDL (tableau 4).

Chez un patient avec un taux de Lp(a) très élevé, il peut en résulter l'apparence d'une réponse moindre aux statines, soit une « pseudo-résistance ». En effet, la statine réduit le taux de cholestérol des particules de C-LDL (« C-LDL vrai »), mais c'est la mesure du C-LDL sur lequel elle agit qui est incorrecte (figure 1).

Un tel phénomène n'est pas rare et se retrouve même fréquemment chez des patients avec un syndrome néphrotique dont les taux de Lp(a) dépassent parfois plus de 300 mg/dL (5). Cette idée a aussi été confirmée chez des patients hypercholestérolémiques associant aussi des concentrations élevées de Lp(a) (> 60 mg/dL) : sous traitement par statines, la réduction du C-LDL était proportionnelle au rapport C-LDL/Lp(a) avant traitement (6). Même observation chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (HF) puisque l'HF s'accompagne souvent de concentrations élevées de Lp(a) (7).

Une récente étude à la recherche des causes génétiques à la résistance aux statines (8) en identifia deux : le gène APOE (codant pour l'apolipoprotéine E) dont l'effet est clairement pharmacogénétique et le gène LPA (codant pour la Lp(a)) dont l'effet sera dit plutôt « pseudo-pharmacogénétique ».

ÉPILOGUE CHEZ NOTRE PATIENT

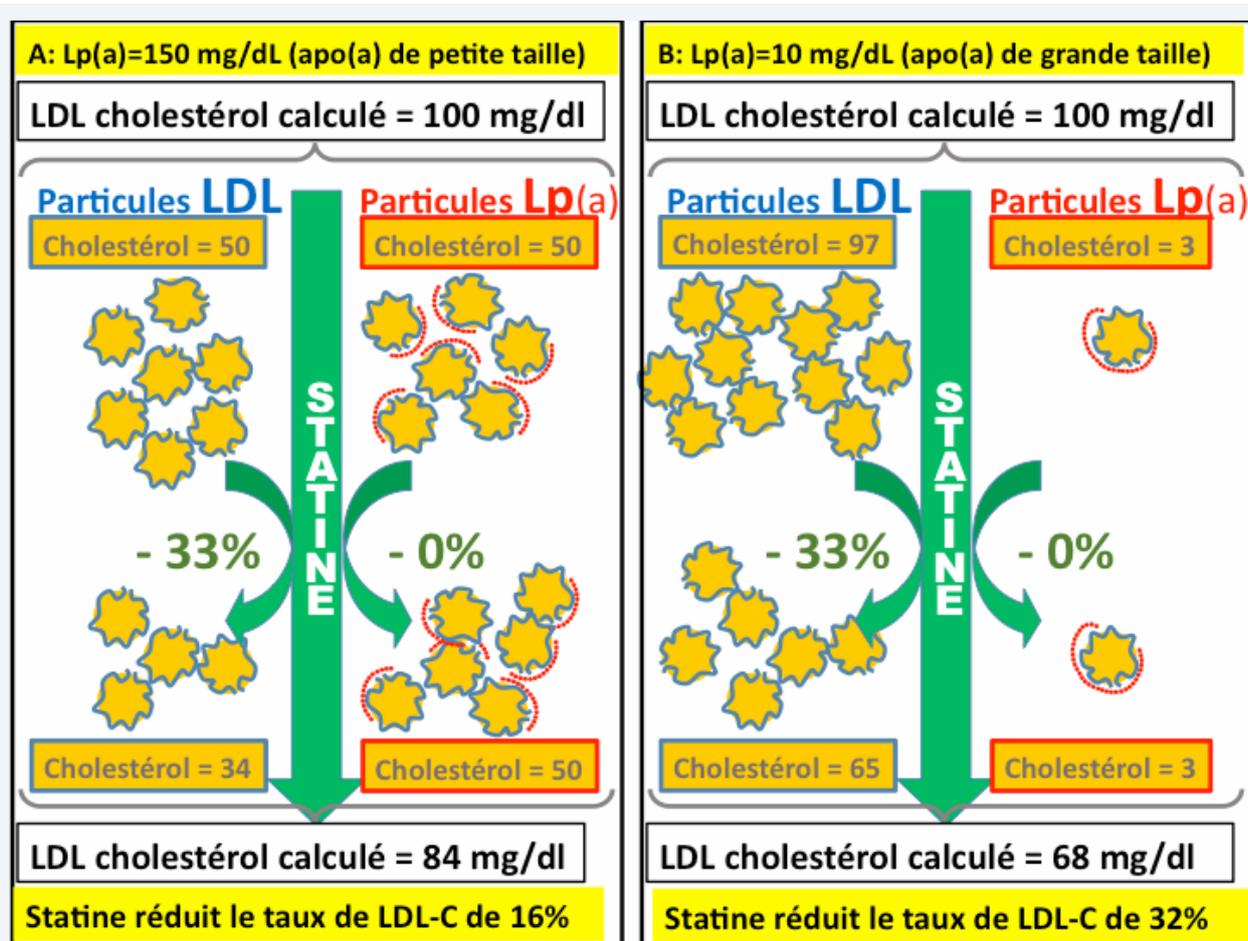
Chez notre patient, l'hypothèse d'une « hyperabsorption/hyposynthèse » a été explorée mais rejetée : la prescription de 10 mg d'Ezetrol® (ézétimibe) ajoutée à la rosuvastatine 40 mg n'a donné qu'une faible réduction additionnelle (-3%), peu compatible avec la réduction habituelle additionnelle de l'ézétimibe (-18 à -25%) et encore moins compatible avec la réduction espérée chez un patient « hyperabsorbeur » (qui devrait dépasser largement les -25%)

Le dosage de lipoprotéine (a) réalisé en laboratoire (méthode LPA2 Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2 de Roche) a révélé par contre un taux extrêmement élevé : 464 nmol/L soit, en masse 193 mg/dL (on multiplie par le facteur de conversion de 0,4167 fourni par la firme Roche)

CE TAUX ÉLEVÉ DE LP(A) SUGGÈRE TROIS COMMENTAIRES

1. Une explication à la résistance aux statines

Il s'agit d'ailleurs d'une "pseudo-résistance" plutôt qu'une résistance pharmacologique. Avec un taux de Lp(a) de 464 nmol/L soit, en masse 193 mg/dL, la Lp(a) contribue pour 58 mg/dL (= 30% x 193 mg/dL) du C-LDL mesuré. On peut donc estimer les taux de « C-LDL vrai » (sensible aux statines) en soustrayant 58 des valeurs de



Légende : Compte tenu que la concentration de cholestérol porté par les particules Lp(a) (« C-Lp(a) », soit 30% du taux en masse de la LP(a)), est plus élevée chez A (C-Lp(a) = 50 mg/dL) que chez B (C-Lp(a) = 3 mg/dl), la concentration de cholestérol porté par les LDL « nues » (« C-LDL vrai ») n'est que de 50 mg/dL chez A contre 97 mg/dL chez le patient B. Contrairement aux particules LDL nues, les particules Lp(a) sont insensibles aux statines (voir texte). Ainsi, au départ, la concentration de cholestérol « sensible aux statines » sera plus basse chez A (« C-LDL vrai » = 50 mg/dL) que chez B (97 mg/dL). Et donc, même si les deux patients reçoivent la même statine (ici de puissance théorique de 33% ; ex : simvastatine 20 mg), le médecin ne verra qu'une baisse étonnement modérée de 100 mg/dL à 84 mg/dL (-16%) chez A comparé à une baisse « normale » de 100 mg/dL à 68 mg/dL (-32%) chez B.

Figure 1. Illustration de la résistance aux statines induite par un taux de Lp(a) très élevé chez le patient A (Lp(a) = 150 mg/dL) en comparaison avec la situation plus habituelle d'un patient B ayant un taux de Lp(a) normal (Lp(a) = 10 mg/dL). Chez les deux patients, le taux de C-LDL calculé selon Friedewald (ou mesuré directement) est de 100 mg/dL

Tableau 5 Conséquence du taux très élevé de Lp(a) (464 nmol/L ou 193 mg/dL) chez notre patient : estimation du taux de cholestérol transporté par les particules Lp(a), du taux de « vrai » C-LDL et explication de la pseudo-résistance.

Visites	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Traitement (R/)	<i>Basal</i>	<i>Atorva 40 mg</i>	<i>Atorva 40 mg</i>	<i>Atorva 80 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>	<i>Rosuva 40 mg</i>
							<i>+ eze 10 mg</i>	<i>+ Eze 10 mg</i>
Cholestérol-LDL mesuré (mg/dL)	144	104	107	102	96	103	86	90
cholestérol-Lp(a) calculé (mg/dL)	58	58	58	58	58	58	58	58
Calcul = 30% de 193 mg/dL (inchangé par statine/ezetimibe)								
Cholestérol-LDL "vrai" calculé (mg/dL)	86	46	49	44	38	45	28	32
Calcul : LDL-C mesuré - Lp(a)-cholestérol								
Réduction du C-LDL "vrai" (ou C-LDL sensible aux statines/EZE)		-46%	-43%	-49%	-56%	-48%	-68%	-63%
Réduction espérée (théorique) du "C-LDL		-50%	-50%	-55%	-52%	-52%	-70%	-70%

C-LDL mesurés (Tableau 5). Sur base de ces valeurs, on peut estimer que le taux de « C-LDL vrai » a répondu aux statines et à l'ézétimibe d'une manière tout à fait cohérente avec les réductions théoriques attendues. **Cette observation et la présence d'un taux très élevé de Lp(a) plaident donc en faveur d'une pseudo-résistance liée à la Lp(a)** et non d'une résistance pharmacologique. La statine a bien fonctionné sur la partie sensible à ce traitement, c'est-à-dire les particules « LDL nues ».

2. Faut-il réduire le C-LDL plus bas ?

Chez ce patient qui a un risque très élevé compte tenu de son antécédent cardiovasculaire, les recommandations de 2011 (1) suggèrent de corriger au mieux les facteurs de risque et notamment de réduire le C-LDL en dessous de 70 mg/dl si cela est possible ou sinon, d'au moins 50%. **Mais à quel C-LDL, cela réfère t'il chez notre patient ? « C-LDL vrai » ou C-LDL mesuré ?** S'il est vrai que le taux de « C-LDL vrai » est bien en dessous des taux recommandés pour ce niveau de risque cardiovasculaire, le taux de C-LDL mesuré reste largement au-dessus du taux cible. On peut opposer ici deux conduites différentes basées sur de toutes aussi bonnes argumentations.

Attitude 1. On considère que c'est la somme [C-LDL vrai + C-Lp(a)] soit le taux de C-LDL mesuré qui doit être amenée en dessous de la cible. Après tout, on trouve identiquement des particules LDL nues et Lp(a) au sein des plaques d'athérome, et les unes comme les autres ont une sensibilité à s'oxyder et à produire une réaction inflammatoire susceptible d'enfler la plaque athéromateuse. Si, pour arriver à réduire cette somme en dessous (ou proche) de 70 mg/dL, il faut réduire « C-LDL vrai » à des valeurs très basses, l'étude IMPROVE-IT avec l'ézetimibe (9, 10) et deux autres avec les AntiPCSK9 (11, 12) nous confortent en ce qui concerne l'innocuité des taux extrêmement bas de C-LDL (même <25 mg/dL) et du bénéfice en terme de prévention de réduction largement en dessous de 70 mg/dl.

Attitude 2. On considère que seul le taux de C-LDL vrai doit être amené en dessous de la cible. Dans cette attitude, on considère la Lp(a) comme un facteur de risque comme un autre. D'autre part, les recommandations sont basées sur des études menées sur de larges populations, dont la distribution en taux de Lp(a) est telle que peu d'entre eux ont un taux qui interfère avec la mesure de C-LDL. La règle des 70 mg/dL s'est donc établie sur la base des données d'une majorité des sujets pour lesquels les taux de « C-LDL mesurés » étaient égaux aux taux de « C-LDL vrais » sans trop d'interférence des taux de Lp(a).

Il est difficile de trancher entre ces deux attitudes. Sans doute, la prudence intimerait de réduire le « C-LDL mesuré » (via sa fraction « C-LDL vrai ») au maximum des moyens thérapeutiques disponibles, comme chez notre

patient qui reçoit une dose maximale d'une statine puissante (rosuvastatine) en combinaison avec l'ézétimibe.

Eventuellement, on pourrait y adjoindre 2g/jour de niacine (commencer par des petites doses de 100 M/J et augmenter progressivement). Si elle est bien tolérée, cette addition réduirait de 20% et le taux de « C-LDL vrai », et le taux de Lp(a)_{masse} (et donc aussi de C-Lp(a)) (13).

Le patient sera sans doute un très bon candidat pour les thérapies futures avec les anticorps anti-PCSK9 (4, 14). En attendant, le mieux est de contrôler autant que possible les autres facteurs de risque (poids, alimentation, sédentarité). Leur correction ne changera rien au taux de Lp(a), mais réduira encore le risque cardiovasculaire.

3. Dépister la famille !

Comme le taux de Lp(a) est en grande partie génétiquement déterminé (4), d'autres membres de la famille sont susceptibles de partager un taux semblablement élevé en Lp(a). Un dosage de la Lp(a) s'impose donc chez les enfants du patient mais aussi ceux de son frère très probablement victime aussi d'un taux très élevé de Lp(a) au vu de ses antécédents. Le dépistage devra être étendu autant que possible à tous les autres membres de la famille.

Chez les porteurs d'un taux élevé de Lp(a), le risque cardiovasculaire estimé sur base des facteurs classiques de risque devra être majoré, et le taux de C-LDL devra être corrigé en conséquence. L'intérêt du dosage de la Lp(a) se révèle surtout intéressant chez les personnes dont le risque est intermédiaire (SCORE entre 2 et 5%) et où il peut y avoir une hésitation à commencer une statine. Un taux élevé de Lp(a) fera basculer ces patients dans une catégorie de risque élevé, susceptible de bénéficier d'un traitement par statine.

Chez les porteurs plus âgés d'un taux élevé de Lp(a), il sera raisonnable de corriger plus intensivement le taux de C-LDL. On pratiquera aussi une surveillance échographique du cœur à la recherche de lésions des valves aortiques, puisqu'on sait que des taux élevés de Lp(a) sont la cause de sténose valvulaire aortique.

LIMITATIONS ET PRUDENCE

On ne pourra jamais exclure formellement la possibilité d'une adhérence imparfaite (volontaire ou involontaire) niée par le patient. Disons que la répétition des visites et la cohérence des résultats réduisent le risque d'une telle éventualité. Curieusement (observation personnelle), tous les taux élevés de Lp(a) observés ne s'accompagnent pas nécessairement d'une pseudo-résistance. Ceci est sans doute lié au fait que le dosage de la Lp(a) reste délicat et diverses méthodes donnent des résultats parfois très

3 Organisation Mondiale de la Santé/ International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Cette valeur de référence a été établie à l'aide de deux tests ELISA utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre deux épitopes uniques différents d'apo (a).

divergents (4) : par exemple : 75 mg/dL avec une méthode versus 213 mg/dL avec une autre (observation personnelle). L'idéal est de bénéficier d'une dosage réalisé à l'aide d'une méthode de nouvelle génération qui utilise des anticorps reconnaissant une seule copie d'apo(a) par particule et qui est validée par rapport à des valeurs de référence internationale de l'OMS/IFCC³. Le résultat obtenu avec cette méthode est donc indépendant de la taille d'apo(a) (raison principale de l'hétérogénéité des particules Lp(a)) et peut être exprimé en nanomoles par litre (nmol/L). C'est le cas de la méthode utilisée ici (méthode LPA2 Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2 de Roche).

Aborder le problème de l'adhérence est une des plus grands défis en prévention cardiovasculaire. Une attitude la plus éthique possible est de mise (15). La découverte d'un taux de Lp(a) élevé peut expliquer une certaine résistance aux statines.

Une telle découverte doit aussi appeler à d'autres réflexes tel celui d'abaisser au maximum des possibilités le taux de C-LDL mesuré et celui de pratiquer des dosages de Lp(a) et d'estimer le risque cardiovasculaire chez d'autres membres de la famille (tableau 6).

CONCLUSIONS

Devant tout patient répondant mal aux statines, s'il est utile d'interroger l'adhérence au traitement du patient, des causes plus organiques ne doivent pas être négligées.

Tableau 6 Quelques conseils lorsque l'on découvre un taux très élevé de Lipoprotéine (a) (Lp(a)) chez son patient.

CONSÉQUENCES POSSIBLE	ACTIONS
Pseudo-résistance aux statines	La réponse aux statines est-elle celle attendu ? Calculer $[C\text{-LDL vrai}] = [C\text{-LDL}] - [0,3 \times Lp(a)_{\text{mg/dL}}]$ La réduction du [C-LDL vrai] par la statine est-elle celle attendu ?
Facteur de risque cardiovasculaire (CV) familial	Mesurer la Lp(a) + profil lipidique et autres facteurs classiques de risque CV chez les autres membres de la famille
Facteur de risque cardiovasculaire (CV)	Si le risque CV est intermédiaire (SCORE 2 – 5%), la Lp(a) élevée déplace le risque vers un « risque élevé ». ⇒ Statine pour réduire le LDL < 100 mg/dL Si le risque est élevé (HF, SCORE de 5 – 9%), la Lp(a) élevée déplace le risque vers un « risque très élevé ». ⇒ traitement pour réduire le LDL près de 70 mg/dL Si le risque est très élevé (histoire CV ou SCORE > 10%), ⇒ traitement pour réduire le taux de LDL-C mesuré autant que possible en dessous de 70 mg/dL
Facteur de risque de pathologie valvulaire aortique	Dépister une anomalie valvulaire aortique. Si anomalie, corriger le profil lipidique comme si le patient était en catégorie de risque très élevé (histoire cardiovasculaire)

CV = cardiovasculaire ; HF = Hypercholestérolémie familiale

RÉFÉRENCES

- 1 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ; Belgian Atherosclerosis Society; Belgian Lipid Club. New European guidelines for the management of dyslipidaemia in cardiovascular prevention. *Rev Med Liege* 2012;67(3):118-27.
- 2 Descamps OS, De Sutter J, Guillaume M, Missault L. Where does the interplay between cholesterol absorption and synthesis in the context of statin and/or ezetimibe treatment stand today? *Atherosclerosis* 2011; 217(2):308-21.
- 3 Descamps O, Tomassini JE, Lin J, Polis AB, Shah A, Brudi P, Hanson ME, Tershakovec AM. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2015; 240(2):482-9.
- 4 Descamps OS. Renaissance de la Lipoprotéine (a). *Louvain Med* 2015; XX; XXX-XXX.
- 5 Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K *et al.* Lipoprotein (a)- and low-density lipoprotein-derived cholesterol in nephrotic syndrome: Impact on lipid-lowering therapy? *Kidney Int* 2004; 66: 348-54.
- 6 Scanu AM, Hinman J. Issues concerning the monitoring of statin therapy in hypercholesterolemic subjects with high plasma lipoprotein (a) levels. *Lipids* 2002; 37: 439-44.
- 7 Miltiados G, Saougos V, Cariolou M, Elisaf MS. Plasma lipoprotein (a) levels and C-LDL cholesterol lowering response to statin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 353-5.
- 8 Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T *et al.* Genome-wide association study of genetic determinants of C-LDL response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a). *J Lipid Res* 2012; 53: 1000-11.
- 9 Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, Balligand J-L, Ducobu J, Radermecker RP, *et al.*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézétimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la société belge d'athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med* 2014; 133 (10): 692-701.
- 10 Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézétimibe et statine en prévention cardiovasculaire. *J Cardiol* 2015 ; 27(1): 15-19.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Descamps OS, De Backer G, Balligand J-L, 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 C-LDL cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2014; 133 (8): 566-576.
- 15 Descamps OS. Ethique du quotidien : soigner le dialogue en prévention cardiovasculaire; (p. 27-44). in S. Arslan, W. Hesbeen (coord.), *Soin(s). Perspectives éthiques*, Paris, Seli Arslan 2015.

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