

Synthèse établie par le conseil recommandations de la Société Française de Médecine Vasculaire d'après un

## **Consensus de la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA)**

### **Lipoprotéine(a) : physiopathologie, dosage, indication et traitement dans les pathologies cardiovasculaires.**

Source : V. Durlach, D. Bonnefont-Rousselot, F. Boccarda et al. Archives des maladies cardiovasculaires 114 (2021) 828—847.

<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.10.009>

Dans cette déclaration de consensus, nous présentons des preuves d'un rôle causal de la Lp(a) dans la physiopathologie de l'athérombose à partir d'études épidémiologiques et génétiques prospectives, ainsi que l'homologie partielle de l'apo(a) avec le plasminogène, qui sous-tend sa capacité à atténuer la fibrinolyse et favoriser le développement de la thrombose

Mots clé : Lipoprotéine (a) ; athérombose ; maladies cardiovasculaires ; apolipoprotéine(a) ; plasminogène.

Membres du conseil recommandations : C. Bonnin, L. Bressollette, K. Ezzaki, G. Gladu, M. Gras, FX Himpens, R. Jacquet, J Laffont (joy.laffont@wanadoo.fr ), G. Mahé, S. Zuily.

**Résumé** La lipoprotéine(a) est une lipoprotéine de basse densité riche en cholestérol, contenant de l'apolipoprotéine B100, associée à une deuxième protéine majeure, l'apolipoprotéine(a). L'apolipoprotéine(a) présente une similitude structurelle avec le plasminogène mais n'a pas d'activité fibrinolytique. En raison de sa structure composite, la lipoprotéine(a) peut : (1) exercer une action prothrombotique/antifibrinolytique favorisant la stabilité du caillot ; et (2) favoriser la progression de l'athérosclérose par sa propension à la rétention dans l'intima artérielle avec dépôt de sa charge en cholestérol aux sites de formation de la plaque. De même, la lipoprotéine(a) peut induire une inflammation et une calcification dans l'interstitium de la valve du feuillet aortique, entraînant une sténose calcifiante de la valve aortique. Des preuves expérimentales, épidémiologiques et génétiques contiennent l'affirmation selon laquelle des niveaux élevés de lipoprotéine(a) sont liés de manière causale au risque athérotrombotique et également à la sténose calcifiante de la valve aortique.

La concentration plasmatique de lipoprotéine(a) est principalement déterminée par des facteurs génétiques, n'est pas influencée par les habitudes alimentaires, reste essentiellement constante tout au long de la vie pour un individu donné et constitue le paramètre le plus puissant pour prédire le risque cardiovasculaire associé à la lipoprotéine(a). Cependant, des variations interindividuelles majeures (jusqu'à 1000 fois) sont caractéristiques des niveaux de lipoprotéine(a). Dans ce contexte, les dosages de la lipoprotéine(a), bien qu'actuellement insuffisamment standardisés, présentent un intérêt considérable non seulement pour la stratification du risque cardiovasculaire, mais également pour le suivi clinique des patients traités par de nouvelles thérapies hypolipémiantes ciblées sur la lipoprotéine(a) (par exemple les oligonucléotides antisens anti-apolipoprotéine(a) et les petits acides ribonucléiques interférents) qui réduisent fortement les concentrations circulantes de la lipoprotéine(a).

Nous recommandons de doser une seule fois la lipoprotéine(a) chez les sujets à haut risque cardiovasculaire présentant une maladie coronarienne précoce, dans l'hypercholestérolémie familiale, chez ceux ayant des antécédents familiaux de maladie coronarienne et chez ceux présentant une maladie coronarienne récidivante malgré un traitement hypolipidémiant. En raison de sa pertinence clinique, le coût du test lipoprotéine(a) devrait être couvert par la sécurité sociale et les autorités sanitaires.

**Abréviations** : apo(a), apolipoprotéine(a) ; ASO, oligonucléotide antisens ; RAC rétrécissement aortique calcifié ; CETP, protéine de transfert des esters de cholestérol ; IC, intervalle de confiance; MCV, maladies cardiovasculaires; CHD, maladie coronarienne; GWAS, étude d'association pangénomique ; HR, hazard ratio ; KIV2-CNV, kringle IV type 2 variation du nombre de copies; LDL, lipoprotéine de basse densité ; LDLR, récepteur LDL; Lp(a), lipoprotéine(a); LOE/Classe, niveau de preuve et classe de recommandation ; OxPL, phospholipides oxydés ; PAD, artériopathie périphérique ; PCSK9, proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 ; ARN, acide ribonucléique ; SNP, polymorphisme mononucléotidique ; TEV, thromboembolie veineuse.

### Recommandations pour la mesure de Lp(a) dans la pratique clinique.

*Remarque du Conseil Recommandations : il n'est pas nécessaire de faire ce prélèvement à jeun.*

Utiliser des dosages exprimant la concentration de Lp(a) en nmol/L	<b>I B</b>
En l'absence de standardisation Lp(a), utiliser un étalonnage en 5 points par rapport à la référence secondaire OMS/IFCC	<b>I B</b>
Ne pas utiliser un seul facteur de conversion entre les dosages.	<b>III C</b>
Utiliser un seuil provisoire de $\geq 125$ nmol/L ( $\approx \geq 0,5$ g/L), car ces concentrations suggèrent un risque accru de MCV athéroscléreuse chez les patients caucasiens	<b>IIa B</b>
Ne pas mesurer la Lp(a) en cas d'inflammation ou de maladie intercurrente ; si la concentration de Lp(a) a été déterminée en l'absence d'inflammation ou de maladie intercurrente, une seconde détermination n'est pas recommandée	<b>III C</b>
<i>MCV : maladie cardiovasculaire ; IFCC : Fédération internationale de chimie clinique et de médecine de laboratoire ; Lp(a) : lipoprotéine(a) ; OMS : Organisation mondiale de la santé.</i>	

### Recommandations pour la réalisation des dosages familiaux de lipoprotéine(a), hypercholestérolémie et autres maladies.

Chez tout patient diagnostiqué avec une hypercholestérolémie familiale (HF), il est impératif d'effectuer un dosage de la Lp(a)	<b>I B</b>
L'association hypercholestérolémie familiale et Lp(a) > 125 nmol/L ( $\approx 0,5$ g/L) nécessite un traitement hypocholestérolémiant agressif ; un traitement par inhibiteurs de PCSK9 et/ou aphérèse des LDL doit être discuté	<b>IIb C</b>
Effectuer un dosage de la Lp(a), au moins une fois, chez tout patient suspecté de dyslipidémie athérogène	<b>IIb C</b>

Effectuer un test de Lp(a), au moins une fois, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou 2	<b>IB</b>
Effectuer un dosage de la Lp(a) au moins une fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique	<b>IIbB</b>
La mesure de la Lp(a) n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique	<b>IIIB</b>
<i>LDL : lipoprotéines de basse densité ; Lp(a) : lipoprotéine(a) ; PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine/ Kexine de type 9</i>	

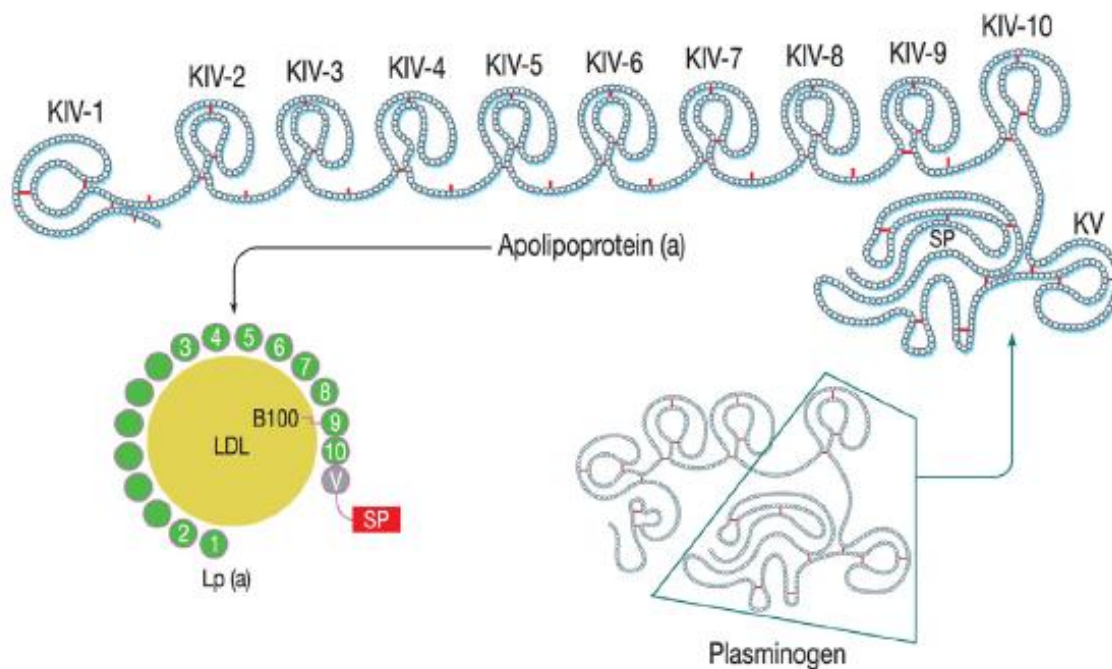
<b>Recommandations pour le traitement des patients ayant une concentration élevée en lipoprotéine(a).</b>	
Chez les patients avec Lp(a) > 250 nmol/L ( $\approx 1$ g/L)), le risque cardiovasculaire est élevé, et donc le traitement hypolipémiant doit être intensifié	<b>IIbB</b>
Une augmentation discrète de la Lp(a) sous traitement par statines ne limite pas l'utilisation des statines, compte tenu du bénéfice cardiovasculaire global net du traitement, même chez les patients ayant une Lp(a) élevée	<b>IA</b>
En prévention primaire, un traitement par aspirine doit être envisagé chez les patients ayant une Lp(a) > 250 nmol/L ( $\approx 1$ g/L) et une athérosclérose subclinique (exemple score calcique coronarien > 400 unités d'Agatston) ou une sténose carotidienne significative > 50 %	<b>IIaB</b>
<i>Lp(a) : lipoprotéine(a).</i>	

Messages clé.	
<b>Qu'est-ce que la Lp(a) ?</b>	La Lp(a) est une particule de type LDL associée à l'apo(a), une apolipoprotéine structurellement similaire au plasminogène qui interfère avec la fibrinolyse
	La concentration de Lp(a) est déterminée génétiquement et n'est pas influencée par l'alimentation
<b>Pourquoi la Lp(a) doit-elle être mesurée ?</b>	La concentration de Lp(a) est liée à l'activité antifibrinolytique, au risque athérombotique et au rétrécissement aortique calcifié (RAC)
	La variable la plus puissante pour la prédiction du risque associé à la Lp(a) reste sa concentration circulante
<b>Quand et comment mesurer la Lp(a) ?</b>	La Lp(a) doit être dosée une fois chez les sujets à haut risque cardiovasculaire ou ayant des antécédents familiaux de coronaropathie précoce, d'hypercholestérolémie familiale, de diabète de type 1 ou 2 ou d'insuffisance rénale chronique
	Les concentrations de Lp(a) doivent être déterminées par un dosage immunologique non affecté par la variation de la taille de l'apo(a) en utilisant un anticorps monoclonal spécifique d'un épitope unique de l'apo(a)
	Ne pas mesurer la Lp(a) en cas d'inflammation ou maladie intercurrente
<b>Quelle concentration de Lp(a) est considérée comme élevée ?</b>	Un seuil $\geq 125$ nmol/L ( $\approx \geq 0,5$ g/L) suggère un risque accru de maladie athérombotique chez les patients caucasiens
	En cas de Lp(a) élevée, le taux de LDLc est modifié et doit être calculé comme suit : $LDL-c \text{ Lp(a) corrigé} = LDL-c \text{ (g/L)} - [Lp(a) \text{ (g/L)} \times 0.30]$
	Chez les patients avec Lp(a) $> 250$ nmol/L ( $\approx 1$ g/L), le traitement hypolipémiant doit être intensifié
<i>apo(a) : apolipoprotéine A ; CHD : maladie coronarienne ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; Lp(a) : lipoprotéine(a).</i>	

**ANNEXE. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES SUR Lp(A)** - A PARTIR D'UN WEBINAIRE PRODUIT PAR LA NSFA.

*Tous nos remerciements au Professeur Vincent DURLACH pour sa relecture.*

Découverte en 1963 par Kare Berg, la lipoprotéine (a) ou Lp(a) est une glycoprotéine synthétisée dans le foie, formée d'une molécule analogue aux lipoprotéines de basse densité (LDL), comprenant une partie lipidique riche en esters de cholestérol et une partie protéique (apoB100), associée à une molécule d'apolipoprotéine (a). L'apo(a) est liée à l'apoB100 par un pont disulfure.



La Lp(a) est associée aux risques de coronaropathie et d'AVC, de sténose valvulaire aortique et d'anévrisme de l'aorte abdominale.

**Le gène LPA** qui code pour l'apo(a) est situé sur le bras long du chromosome 6. Il a évolué chez les primates par duplication, délétion, conversion et mutation de certaines parties du gène du plasminogène (PLG). Les deux gènes LPA et PLG ne sont séparés que par 50.000 bases.

L'apo(a) présente de nombreuses séquences homologues au plasminogène, comme les « kringles » (structures moléculaires en forme de bretzel) de types 4 (KIV) et 5 (KV), tandis que les types 1, 2 et 3 ont été perdus et le fragment « protéase » a été inactivé.

*A noter que les kringles de types 1 et 4 du plasminogène contiennent un site de fixation de la lysine qui permet la fixation du plasminogène sur la fibrine. Dans l'apo(a), le kringle de type 4 (KIV) s'est diversifié en 10 différents sous-types, parmi lesquels le sous-type 2 (KIV-2) se répète en nombre extrêmement variable selon les individus (entre 2 et plus de 40). A noter que le KIV<sub>o</sub> contient un site de fixation de la lysine. Les KIV-1 et KIV-3 à 10 sont présents en une seule copie.*

La masse moléculaire dépendant du nombre de domaines « kringle », la Lp(a) présente un important polymorphisme de taille. Il existe ainsi plus de 40 isoformes de masse moléculaire comprise en 250.000 et 800.000 daltons. Ce polymorphisme de taille a un effet important sur la concentration de Lp(a). Si l'apo(a) présente donc une grande homologie de séquence avec le plasminogène (75-94%), non seulement elle n'a pas d'activité fibrinolytique (fragment sérine protéase inactivé), mais elle altère la qualité de la fibrinolyse et favorise le processus de thrombose. La présence de phospholipides oxydés liés à l'apo(a) et à l'apoB favorise la production de calcifications valvulaires, notamment au niveau de la valve aortique.

La plupart des sujets (> 95%) sont porteurs de deux allèles d'apo(a) de taille différente, mais comme les allèles ne sont pas tous exprimés (les isoformes de petite taille sont exprimés trois fois plus que les isoformes de grande taille), le degré d'hétérogénéité au niveau de la protéine est moins important (70-80%). Il a également été décrit des polymorphismes de nucléotides uniques (SNP) de KIV-2 qui peuvent expliquer les importantes variations de concentrations de la Lp(a) (jusqu'à 200 fois), même pour des allèles de même taille.

D'autres SNP du LPA ont été décrits comme pouvant influencer la concentration de Lp(a) dans le sens d'une diminution (ex : absence d'expression de l'apo(a)) ou d'une augmentation.

**La concentration de Lp(a)** varie de 0.01 à plus de 3 g/L (2.5 à 750 nmol/L), la médiane se situant entre 0.10 et 0.20 g/L. Les isoformes de taille expliquent 30 à 70% de sa variabilité. On observe une corrélation inverse entre le taux et le nombre de domaines KIV-2 présent sur le gène LPA : moins il y a de KIV-2, plus le taux de Lp(a) est élevé dans le sang. Ceci est lié au fait que le taux de production hépatique d'isoformes d'apo(a) de petite taille est plus important que celui d'isoformes de grande taille.

Les isoformes de petite taille (<23 KIV) sont associées à des concentrations moyennes plus élevées ( $\approx$  100 nmol/L, 0,4 g/L) que les isoformes de grande taille (>23 KIV) ( $\approx$  25 nmol/L, 0,1 g/L).

Par ailleurs, même chez les porteurs d'isoforme de même taille, les concentrations peuvent varier d'un facteur > 100, excepté dans les familles (facteur 2 à 3).

Il existe enfin des variations intra-individuelles de concentration de la Lp(a) dans le temps, de l'ordre de 7 à 10 %.

**Ces caractéristiques uniques de la Lp(a) sont le principal obstacle à des dosages précis de Lp(a).**

Les concentrations de Lp(a) devraient être déterminées par une méthode immunologique (immuno essai) non affectée par les variations de taille de l'apo(a), utilisant un anticorps monoclonal spécifique d'un unique épitope apo(a).

Dans les méthodes où l'anticorps est dirigé contre un épitope répété présent dans KIV-2, il y a sous-estimation de la concentration des isoformes apo(a) de petite taille et surestimation des isoformes de grande taille. Ces méthodes sensibles à l'isoforme d'apo(a) présente dans l'échantillon ne peuvent donner des résultats qu'en masse (g/L).

Dans les méthodes où l'anticorps est dirigé contre un épitope non répété, quel que soit le nombre de KIV-2, un seul anticorps se fixera par molécule d'apo(a). Dans ces méthodes non sensibles à l'isoforme apo(a) (« gold standard »), l'expression des résultats se fera en nombre de molécules (nmol/L).

Dans les laboratoires de biologie médicale, les kits réactifs utilisés sont composés d'anticorps polyclonaux dont l'immunogénicité est peu connue et qui sont probablement des mélanges d'anticorps contre des épitopes répétés et non répétés.

Par ailleurs, il n'y a pas de standardisation concernant la calibration des techniques de dosage. Les calibrants fournis par les fabricants peuvent être non traçables et dans ce cas les résultats sont exprimés en g/L, ou bien traçables contre un étalon de référence (PRM-2B) et dans ce cas les résultats sont exprimés en nmol/L (recommandé). L'absence de standardisation est une source de biais significatifs de résultats. L'IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) travaille actuellement sur une standardisation de ces méthodes.

Certains kits disponibles dans le commerce minimisent ce biais en utilisant une calibration en 5 points (5 calibrants correspondant à une gamme de différents isoformes).

Enfin, le ratio de conversion des unités n'est pas unique. Il dépend de la quantité de types d'isoformes présents dans l'échantillon. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser de ratio pour convertir en nmole/L les valeurs obtenues en g/L et vice versa.

*A noter que le dosage de Lp(a) n'est plus remboursé depuis 2005 en France (17-20 euros).*

La concentration de Lp(a) n'est pas influencée par l'âge, le sexe ou le mode de vie. Outre le nombre de copies de KIV-2 et la méthode de dosage, elle dépend de la population.

Les concentrations les plus élevées sont rencontrées dans les populations africaines, suivies par les populations d'Asie du Sud, du Caucase, hispaniques et d'Asie de l'est. Il faut donc interpréter les résultats donnés en fonction de l'origine des patients. Pour les patients d'origine caucasienne, il est recommandé d'utiliser le seuil de 125 nmol/L.

Les concentrations de Lp(a) sont relativement stables car génétiquement déterminées. Il n'est pas recommandé de contrôler un dosage s'il a été déterminé en l'absence de facteurs influençant la concentration : augmentation en cas d'inflammation, d'insuffisance rénale ou de syndrome néphrotique ; diminution en cas d'insuffisance hépato-cellulaire.

La masse de la L(a) étant composée de 30-45% de cholestérol, il peut être nécessaire de corriger le LDL-C [LDL-C corrigé (g/L) = LDL-C – Lp(a) x 0.30] chez les patients avec des taux élevés de Lp(a), dont les taux de LDL-C peuvent être surestimés.

[En résumé \(commentaire du conseil recommandations\).](#)



« A pot-pourri of problems » voilà ce qui faisait le titre d'une communication du Pr Florian Kronenberg abordant le thème de la Lp(a) et son dosage. Nous ne pouvons le nier, de part la structure répétitive KIV de l'apo(a), réaliser le dosage de la Lp(a) se révèle complexe.

Néanmoins nous pouvons retenir que les techniques immunologiques (*immunonéphélométrie*, *immunoturbidimétrie*, ...) sont recommandées et utilisées pour la stratification du risque cardio-vasculaire et il est souhaitable d'exprimer les résultats en nmol/L plutôt qu'en g/L ou mg/dL.

Les experts de l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory medicine) travaillent sur un gold standard reposant sur une technique de spectrométrie de masse.

*Articles à consulter :*

Vincent Durlach, Eduardo Anglés-Cano au nom du groupe d'experts de la NSFA sur la Lp(a) comme facteur de risque cardiovasculaire. « Lipoprotéine(a) : consensus de la NSFA 2021. » la Revue du Praticien Vol. 72 \_ Février 2022 ; 123-129. [Lipoprotéine\(a\) : consensus de la NSFA 2021 | La Revue du Praticien](#)

Florian Kronenberg « Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? » *Atherosclerosis* 349 (2022) 123–135  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.008>