

**La Lp(a): Est-ce une curiosité biochimique, un biomarqueur ou un facteur de risque très important dans la prévention cardiovasculaire?**

**P. Beaucage MD PhD  
Médecin omnipraticien**

**Hôpital de Tracadie-Sheila  
Nouveau-Brunswick**

**3 décembre 2021**

# Conflits d'intérêts

- Consultations: Bayer Canada & Valeant Canada
- Formation médicale: Amgen Canada & HLS Therapeutics

# Objectifs

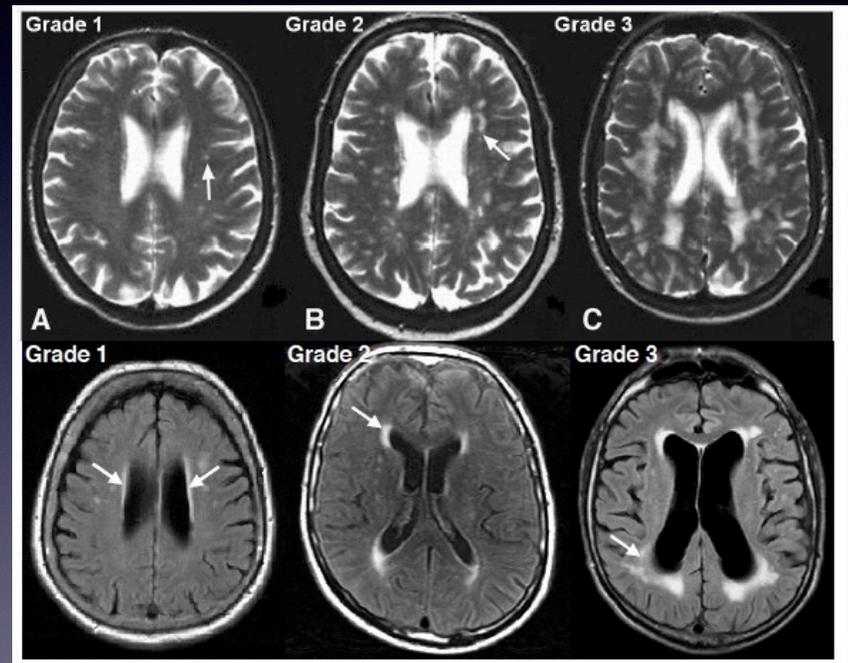
- Comprendre la place de la Lp(a) dans l'analyse du risque cardiovasculaire en prévention primaire & secondaire.
- Discuter des options thérapeutiques lorsque la Lp(a) est augmentée significativement.

# Plan de la présentation

- Présentation d'un cas clinique
- Biochimie de la Lp(a)
- Génétique de la Lp(a)
- Observations physiopathologiques
- Inhibition de la Lp(a) & impact potentiel sur les événements cardiovasculaires
- Retour sur les 2 cas cliniques

# Cas clinique: Démence vasculaire, AVC & Lp(a)

- Patient de 83 ans , hospitalisation pour une perte d'autonomie fonctionnelle.
- En cours d'hospitalisation, présentation de syncope et chute de sa hauteur.
- Hématome important à l'arcade sourcillière de l'œil G. Micro-Fracture d'une paroi sinusale.
- Initialement, pas de lésion ischémique cérébrale aigue. Toutefois, légère atrophie cortico & sous-corticale et légère leucoencéphalopathie ischémique chronique.
- 48 hres plus tard, Tomodensitométrie suggérant un AVC subaigu ischémique à la capsule thalamique D.



# Cas clinique: Démence vasculaire, AVC & Lp(a)

## ATCDs médicaux:

- Obésité (IMC de 32 kg/m<sup>2</sup>)
- Hypertension artérielle
- Hypercholestérolémie (prev primaire)
- Diabète de type 2 - insulino-sensible
- Fibrillation auriculaire paroxystique sous NACO
- Sténose de la valve aortique sévère - TAVI 2020
- Reflux gastro-oesophagien
- Insuffisance veineuse
- Insomnie
- Vessie instable
- Néoplasie du sein gauche en 1980

## Médications:

- Ramipril 2,5 mg PO DIE
- Crestor 10 mg PO DIE
- Metformin 500 mg PO BID
- Eliquis 5 mg PO BID (arrêté suite à la chute)
- Pantoloc 40 mg PO DIE.
- Zopiclone 7,5 mg PO HS
- Toviaz 8mg PO DIE.
- Myrbetriq 50 mg PO DIE

# Cas clinique: Démence vasculaire, AVC & Lp(a)

## • Laboratoires:

FSC N ; Créatinine: 60 (clcr: 94 cc/min)

Na: 138 ; K: 4,1 ; Ca: 2,15; PO4: 0,96;  
Mg: 0,78

Bilan hépatique: ALT 23 U/L Bili T 7 umol/L;  
Albumin 35 g/L

Vit B12: 217 pmol/L ; TSH 2,90 mIU/L

Cholest T: 3,4 mmol/L; Tgs: 1,1 mmol/L;  
HDL-C : 0,9 mmol/L; LDL-C 2,0 mmol/L;  
Non-HDL-C: 2,5 mmol/L Apo B 0,82 g/L

**Lp(a) 229mg/dL**

## Imageries & Investigations complémentaires

• **Tomodensitométrie cérébral** x 2 à 48 heures d'intervalle

1) *Signes de démence d'origine vasculaire.*

Légère atrophie cortico & sous-corticale Légère  
leucoencéphalopathie ischémique chronique.

2) AVC (2,3 cm) subaigu ischémique à la capsule thalamique D

• **Echo-doppler carotidien**

*Important fardeaux athéromateux bilatéral*

Plaques calcifiées (bulbes & carotides internes).

Sténose d'environ 50% de la carotide interne proximale droite

• **Echocardiographie**

*Remodelage concentrique du ventricule gauche.*

*FEVG & VD normaux.*

S/P Valve Ao - TAVI - Présence d'une légère régurgitation

*Calcification de l'anneau mitral, absence de sténose*

Légère régurgitation tricuspидienne.

Légère dilatation des deux oreillettes

Légère hypertension artérielle pulmonaire

# Cas Clinique: Démence vasculaire, AVC & Lp(a)

- **Établissement du risque cardiovasculaire:**

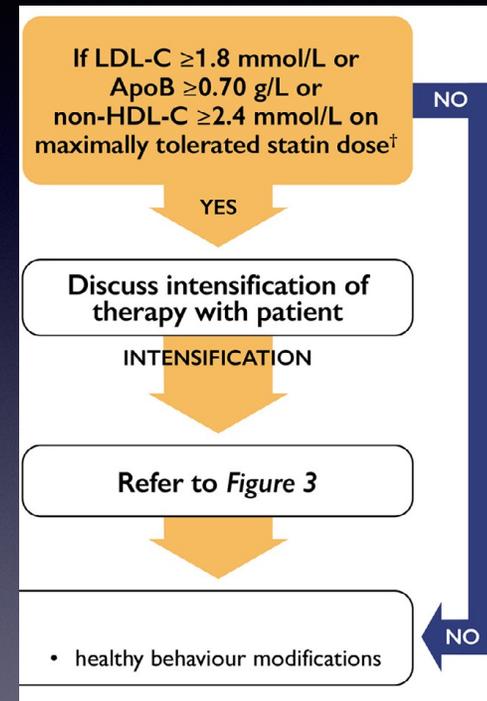
Condition de prévention secondaire

Atteinte athérosclérotique sévère

Un traitement hypolipidémiant, pré-hospitalisation, très léger

Par ailleurs une élévation de la **Lp(a)** (**229 mg/dL**) extrême.

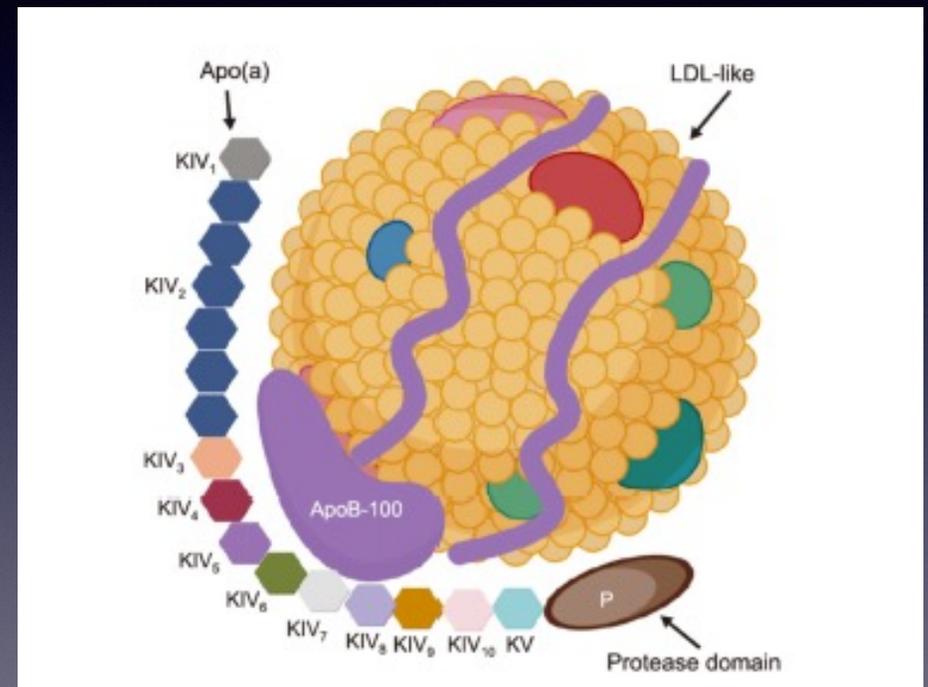
La dose de rosuvastatine doit être optimisée



Valeurs du bilan lipidique ne sont pas au seuil  
**Intensification de la thérapie avec le rosuvastatine**

# La Lp(a): Une curiosité biochimique

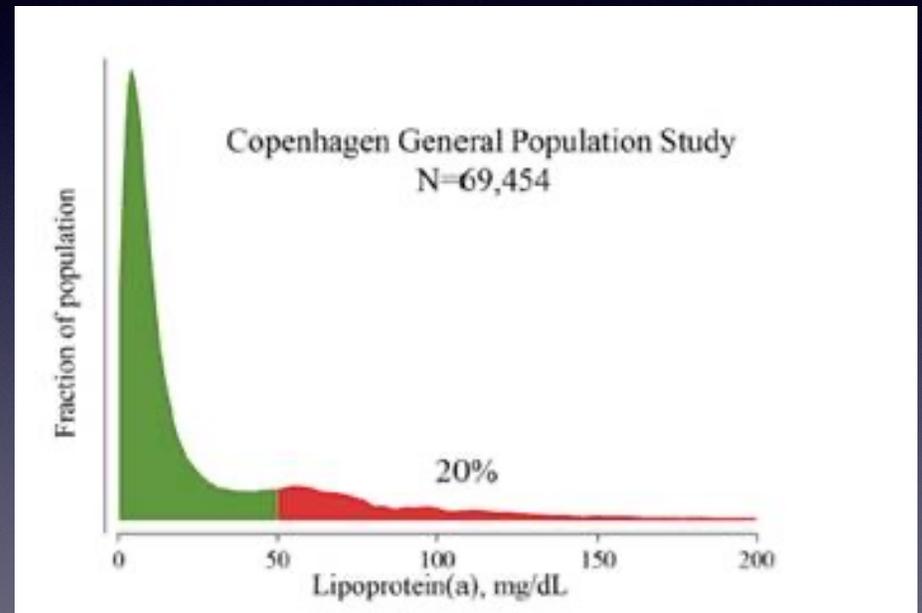
- Découvert en 1963 par le généticien Kåre Berg.
- Structure voisine de la molécule de LDL-C associé par un lien disulfure sur l'apo B avec une glycoprotéine appelée apo A.
- Le gène LPA est associé à la production de l'apo A.
- Ce gène, présent sur le chromosome 6, aurait évolué par des (del/dup) du gène du plasminogène, d'où la grande variabilité de taille retrouvée pour l'apo A.



Korneva VA et col, Biomedicines 37; 2021, 1129-1150.

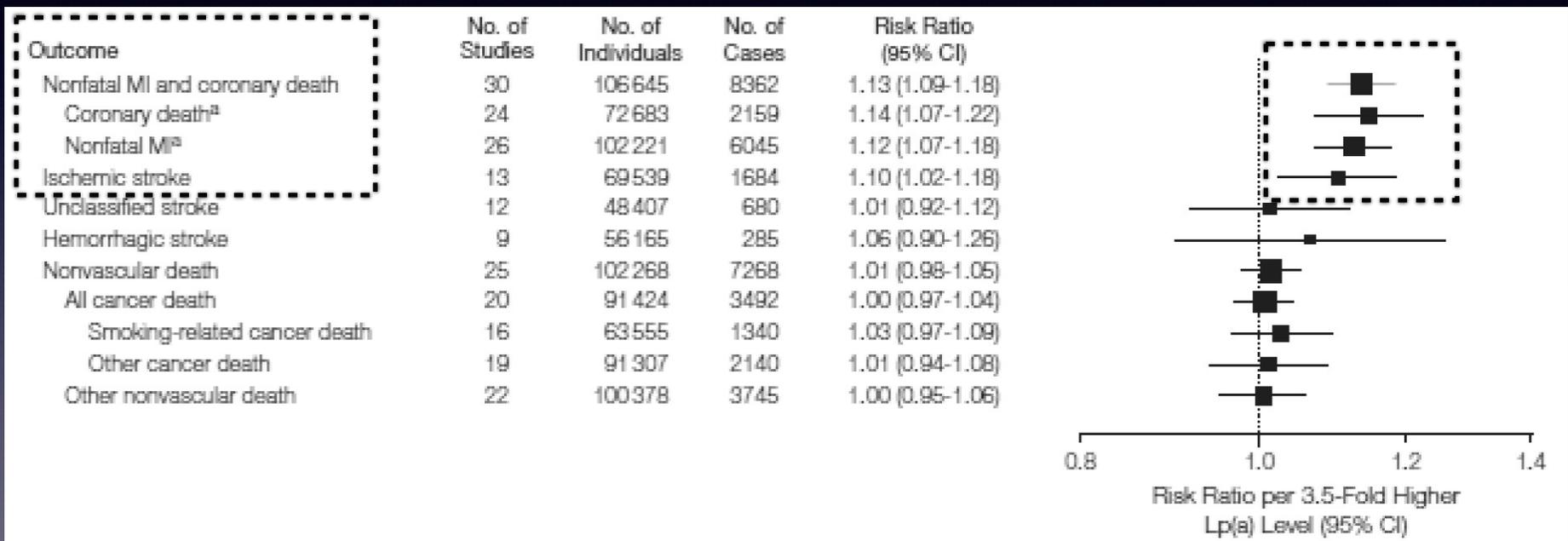
# La Lp(a): Une curiosité biochimique

- La variation du taux de Lp(a) est très grande dans la population, avec une distribution asymétrique.
- Les taux de Lp(a) sont déterminés pratiquement exclusivement par la génétique.
- Le taux de Lp(a) dépendant uniquement de la structure de l'apo A.
- Il existe des variations inter ethniques, où les sujets noirs possèdent des taux de 100% supérieurs aux sujets caucasiens.

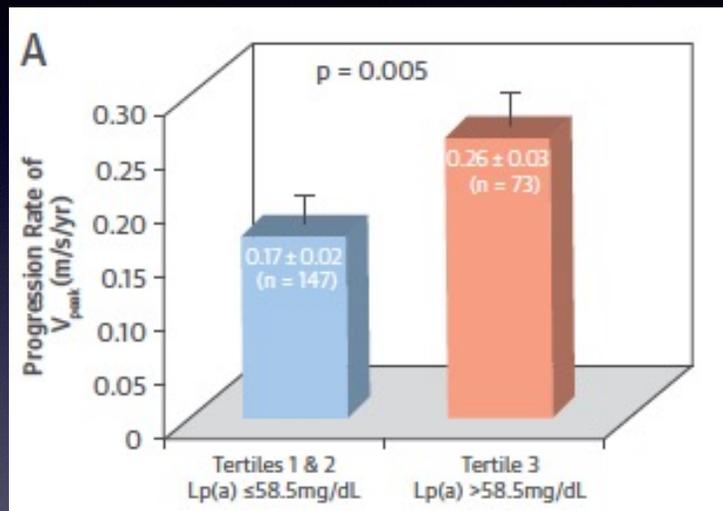


Nordestgaard BG et col J of Lipids Res 57; 2016, 1953-1975.

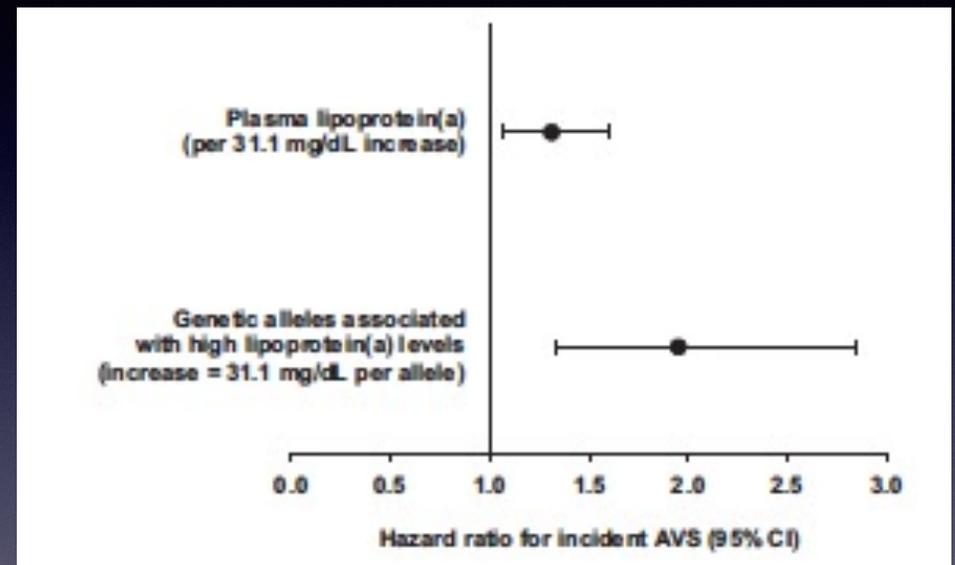
# La Lp(a): Association à un risque accru de maladie cardiovasculaire athérosclérotique



# La Lp(a): Association à un risque accru de sténose de la valve aortique



Capoulada R et al JACC 66(11); 2015, 1236-1246.



Arsenault BJ et al Circ Cardiovasc Genet 7; 2014, 304-310.

- Le taux de progression de sténose aortique & le niveau de Lp(a).
- Le risque de sténose aortique semble relié à la présence d'un variant génétique de la LPA, hautement associé à des taux élevés de Lp(a).

## La Lp(a): Impact des hypolipidémiants

- Les statines présentent aucune baisse significative des niveaux de Lp(a).
- Par contre, les anti-PCSK9 (evolocumab & alirolocumab) ont démontré une baisse significative des niveaux de Lp(a) d'environ 23-27 %.
- Est-ce que cette diminution des taux de Lp(a) est directement responsable de la baisse de la mortalité cardiovasculaire et des événements cardiovasculaires athérosclérotiques ?

Sabatine MS et col N Engl J Med, 376; 2017, 1713-22.

Schwartz GG et col N Engl J Med 379; 2018, 2097-2107.

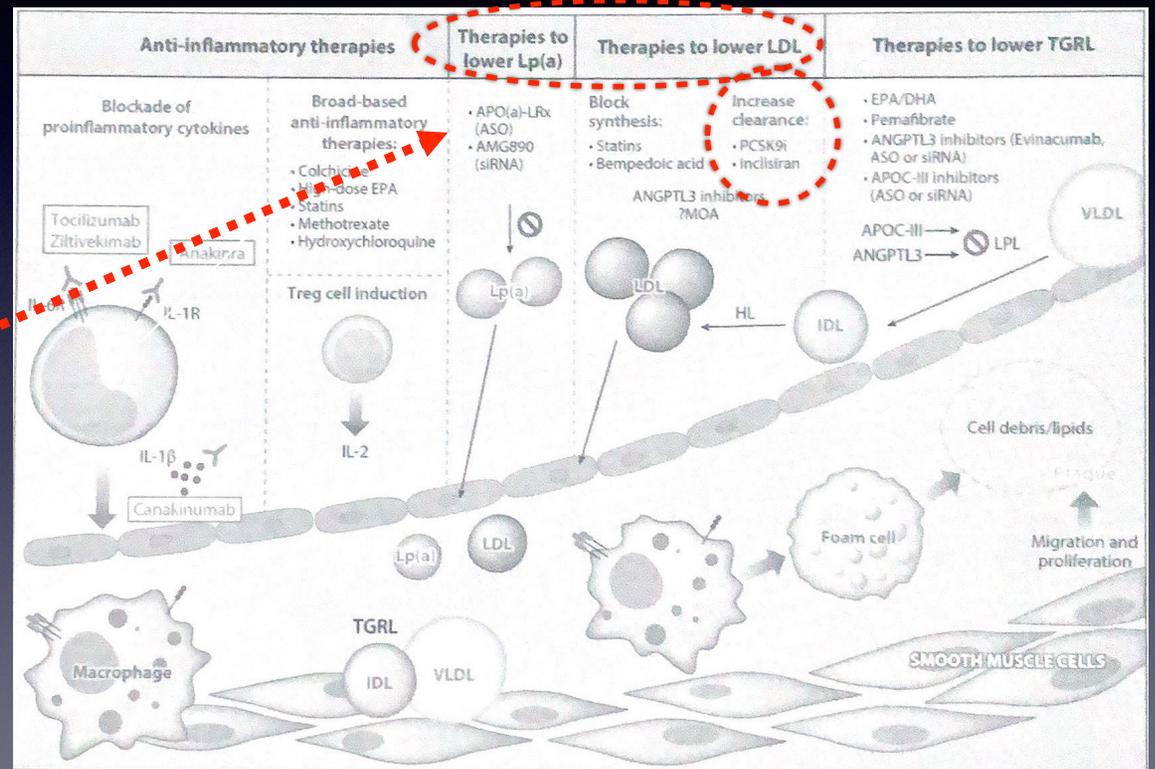
# La Lp(a): Interventions pharmacologiques en développement

- L'inclisiran - cible le PCSK9 par un un ARN interférant qui inhibe la traduction de la protéine PCSK9.
- Les résultats des études Orion-9-10-11 ont démontré des baisses significatives des taux de LDL-C en présence de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques.
- Orion-4 est présentement en cours afin d'établir l'impact de cette pharmacothérapie sur l'issu d'événements cardiovasculaires majeurs.

Lamb YN et col N, *Drugs* (81); 2021, 389-395.

# La Lp(a): Biomarqueur ou réel facteur de risque à abaisser ?

- Lors de la phase d'étude clinique 2 (ORION-1) a permis de mettre en évidence une baisse de 14 à 26 % des taux de Lp(a).
- D'autres approches thérapeutiques sont en développement.
  - 1)Thérapie par antisense Anti-ApoA1
  - 2)Interférent de l'ARN visant la traduction de la Lp(a)



Stoekenbroek RM et col ESC Congress, Paris, Sept 2019.  
Hussain A et col Annu Rev Med (72) 2021; 431-436.

# La Lp(a): Recommandations canadiennes sur la prise en charge de la dyslipidémie

Il est recommandé de mesurer la Lp(a) une fois, à titre d'évaluation complémentaire, au bilan lipidique de chaque patient.

En prévention primaire, une Lp(a) supérieure à 50 mg/dL =

- Intensification des changements des habitudes de vie.
- Contrôle des autres facteurs de risques associés aux maladies cardiovasculaires athérosclérotiques.

## **La Lp(a): Recommandations canadiennes sur la prise en charge de la dyslipidémie**

- La présence d'une Lp(a) élevée (> 50 mg/dL) est grandement associée à l'incidence et à la récurrence d'événements cardiovasculaires athérosclérotiques.
- Important d'identifier les jeunes patients ayant une Lp(a) très élevée, particulièrement en présence d'une histoire familiale positive.
- Le jugement clinique est important. Il faut bien adresser les facteurs de risques. Au-delà des modifications des habitudes de vie, il faut utiliser les outils de dépistages (Score calcique, échographie) et introduire précocement les hypolipidémifiants.

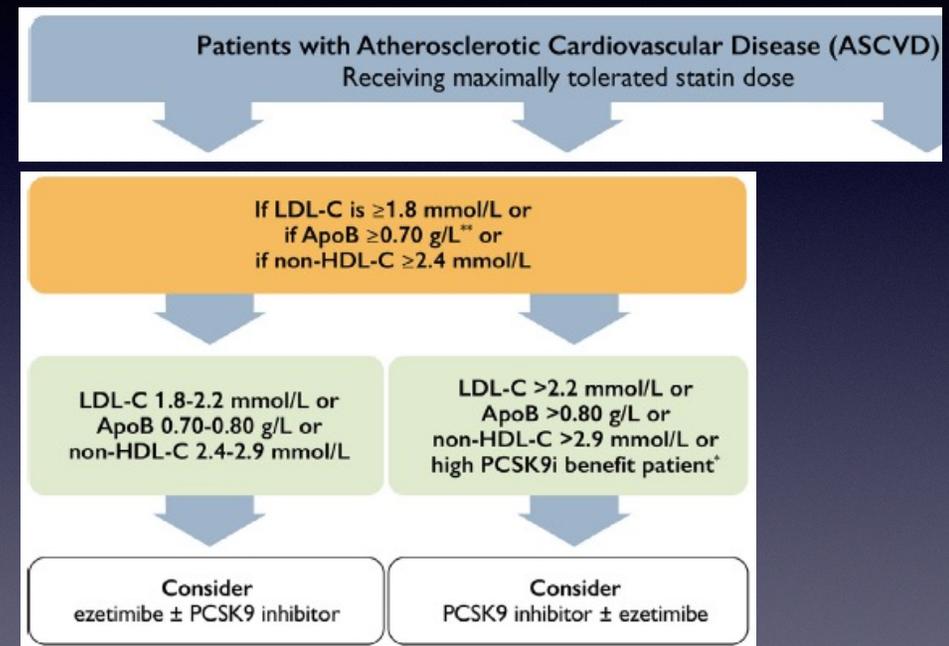
# La Lp(a): Recommandations canadiennes sur la prise en charge de la dyslipidémie

- En prévention secondaire, une Lp(a) très élevée demeure encore plus prédictive d'un grand potentiel de récurrence d'événements cardiovasculaires athérosclérotiques.
- Il est suggéré d'intensifier la pharmacothérapie. Les thérapies abaissant le LDL-C, spécialement les anti-PCSK9 sont grandement encouragés.

# Cas clinique: Démence vasculaire, AVC & Lp(a)

## Prise en charge de l'hypercholestérolémie - prévention secondaire:

- Majoration de la dose de rosuvastatine à 20 mg PO DIE effectuée
- Bilan lipidique 1 mois plus tard:  
Cholestérol Total: 2,9 (3,4) mmol/L  
Triglycérides: 1,6 (1,1) mmol/L  
HDL-C: 0,8 (0,9) mmol/L  
LDL-C: 1,4 (2,0) mmol/L  
Non-HDL-C: 2,1 (2,5) mmol/L  
Apolipoprotéine B: 0,65 g/L (0,82)



Les seuils pour le LDL-C, Non-HDL-C et l'apo B sont atteints, Toutefois il y a une Lp(a) très élevée

Pearson. GJ et col Can J of Cardiol 37; 2021, 1129-1150

# La Lp(a): Discussions ouvertes

- **Cas clinique:**

Démarche pharmacothérapeutique:

Majoration du rosuvastatine à 40 mg PO DIE

par la suite, introduction d'ézétimibe vs introduction d'anti-PCSK9 ?

- Tout dépendant des résultats des prochaines études cliniques - Est-ce que ces patients seraient de bons candidat pour les inhibiteurs de la Lp(a) ?