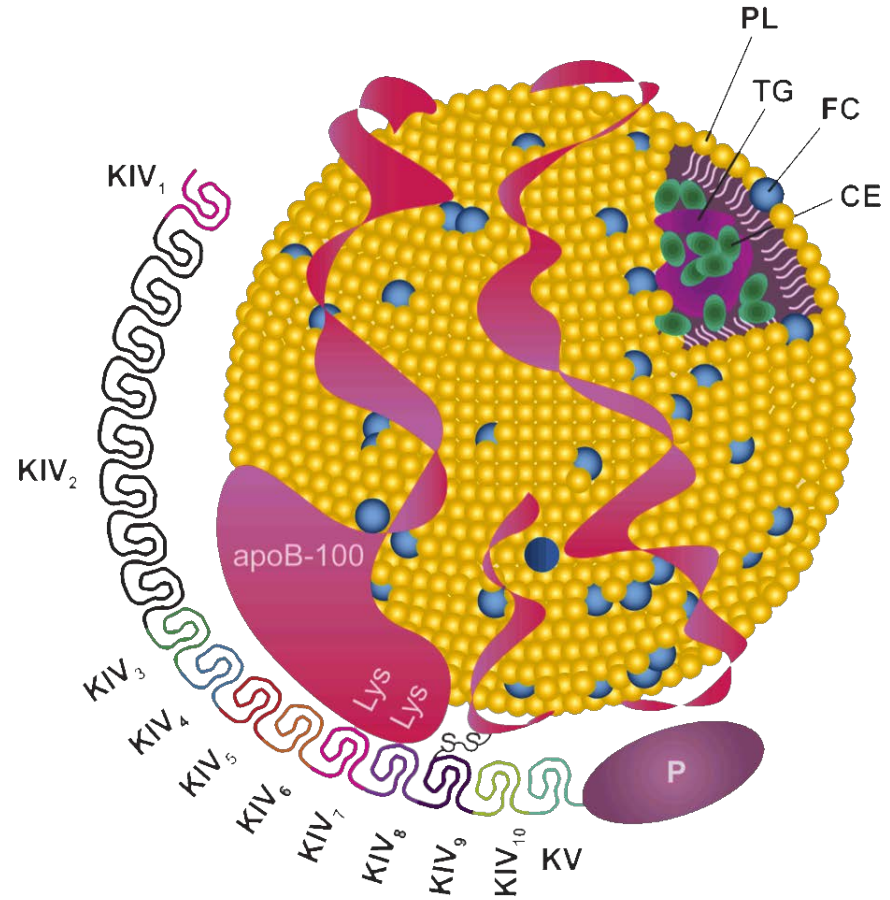


Lipoprotéine(a)



DÉCLARATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

Les conférenciers et les membres du comité scientifique n'ont pas de conflits d'intérêts réels ou potentiels en ce qui a trait au contenu de cette conférence

George Thanassoulis MD MSc FRCPC

Affiliation : Directeur, Cardiologie Préventive et Génomique CUSM; Divisions de Cardiology et Épidémiologie; Professeur Titulaire, Département de Médecine, Université McGill

Toute relation financière directe, y compris la réception d'honoraires: Amgen, Sanofi, Novartis, HLS, Silence, New Amsterdam, Novo Nordisk

Participation à des conseils consultatifs ou des services de conférenciers: Amgen, Sanofi, Novartis, HLS, Novo Nordisk

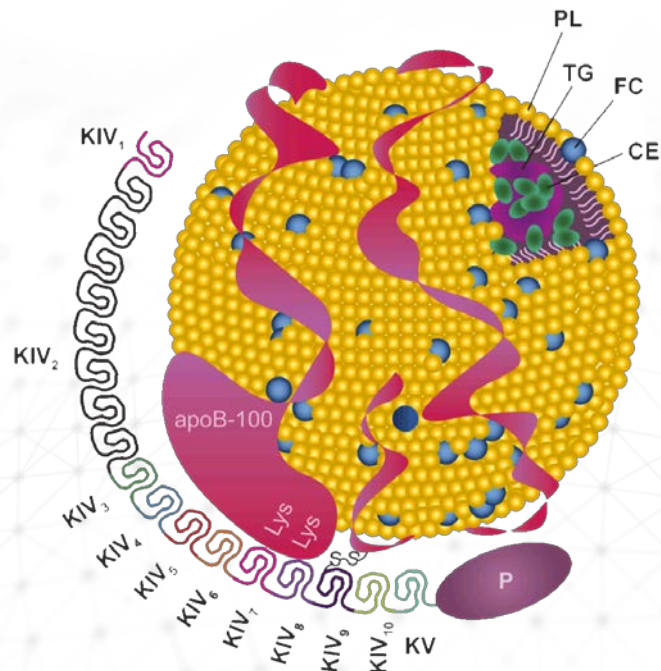
Subvention/Recherche: IRSC, Heart and Stroke Foundation

Tout autre investissement ou toute autre relation qui pourrait être jugée par un participant raisonnable et bien informé comme ayant le potentiel d'influencer le contenu de l'activité de formation: nil

Objectifs

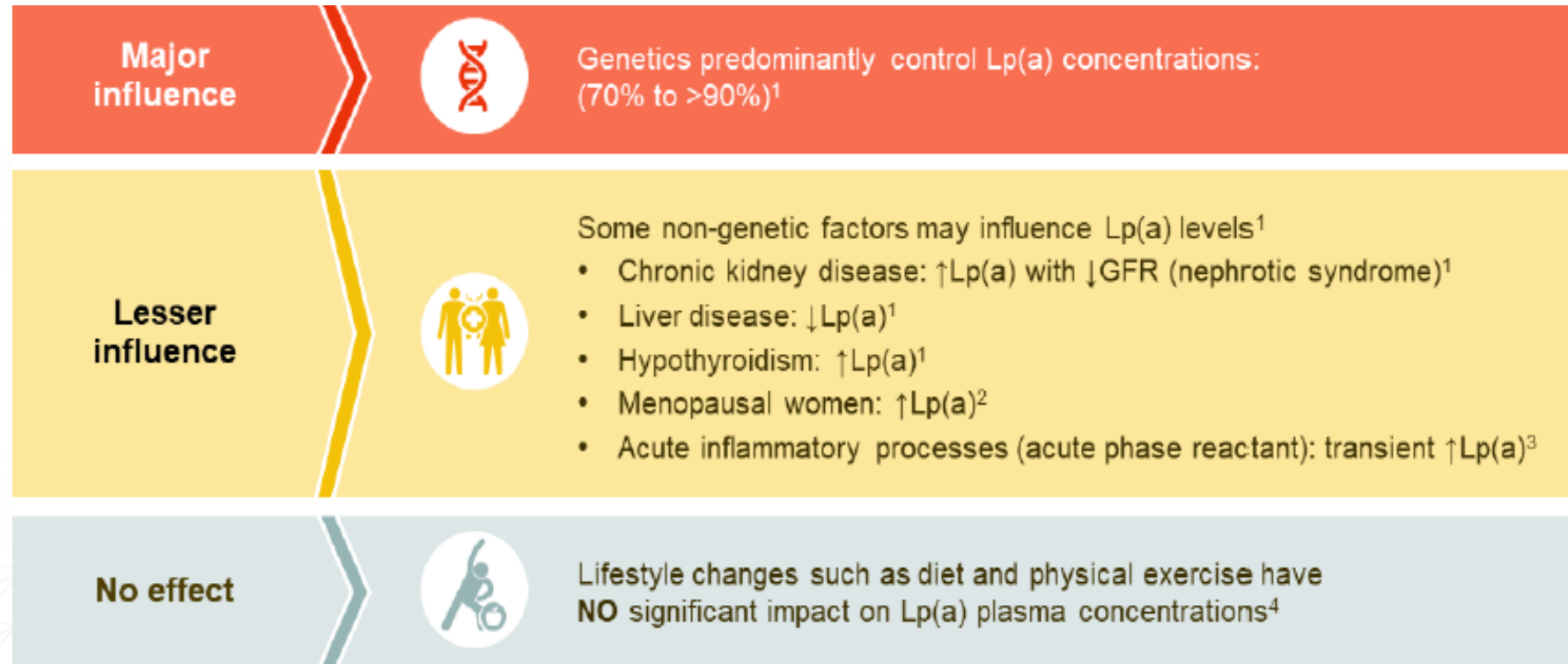
- C'est quoi la Lp(a)?
- Pourquoi la Lp(a) est importante pour les cardiologues?
- Comment gérer un patient avec Lp(a) élevée

C'est quoi la Lipoprotéine(a)?



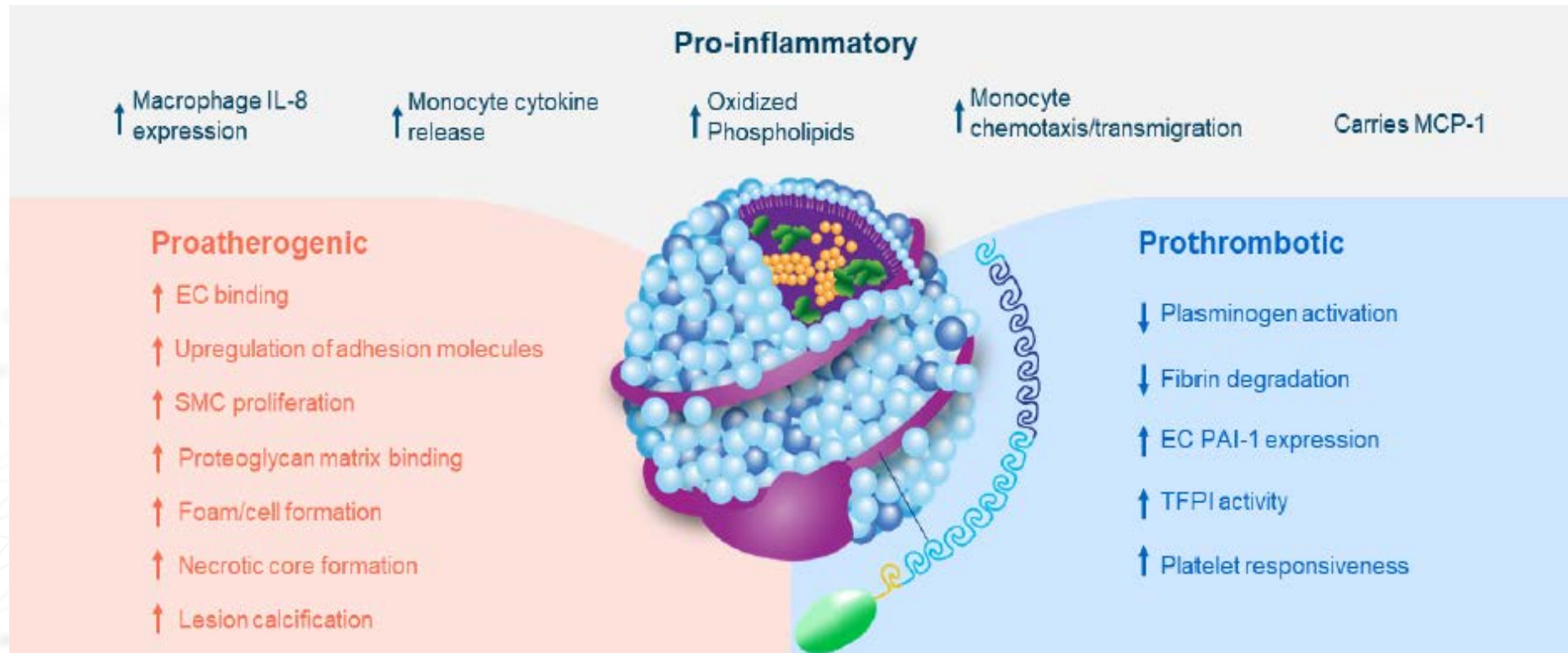
- Particule similaire au LDL avec une glycoprotéine nommée apolipoprotéine(a) liée à l'apolipoprotéine B¹
- Les taux de Lp(a) sont presque entièrement expliqués par la génétique
 - Nombre de motif répétitif KIV-2 est inversement corrélé avec le taux plasmatique
 - Variations nucléotidiques dans le gène LPA sont associés aux taux plasmatiques

Autres facteurs qui influencent le taux de lipoprotéine(a)



1. Cegla J et al. Atherosclerosis 2019
2. Newman CB et al. J Clin Endocrin Metab 2020
3. Pirro M et al. Pharmacol Research 2017
4. Wilson DP et al. J Clin Lipidol 2019

Lipoprotéine(a): pathogénese et mécanismes



Pourquoi la Lp(a) est importante
pour les cardiologues?

Un niveau plasmatique de Lp(a) élevé est très répandu

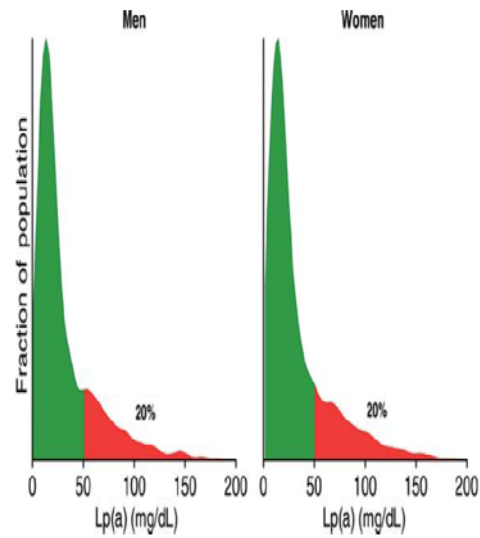
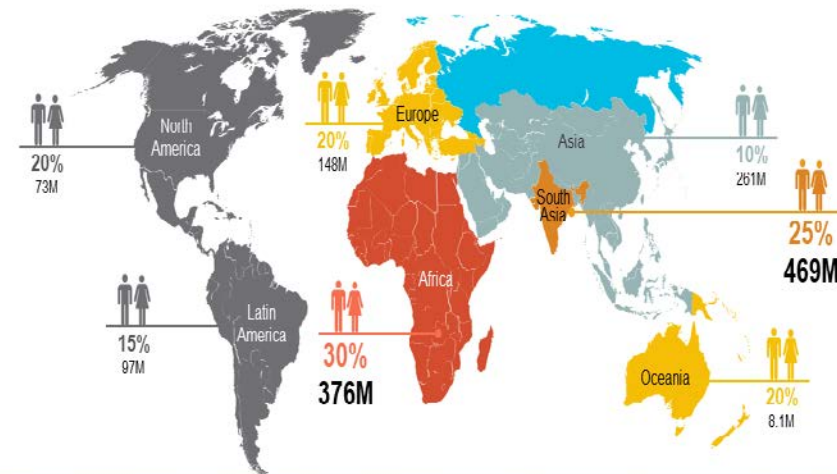


Figure 2 Typical distributions of lipoprotein(a) levels in the general population. These graphs are based on non-fasting fresh serum samples from ~3000 men and 3000 women from the Copenhagen General Population Study collected from 2003 through 2004.² Green colour indicates levels below the 80th percentile, whereas red colour indicates levels above the 80th percentile.

~1.4 Billion People Globally Have Elevated Lp(a) Levels > 50 mg/dL



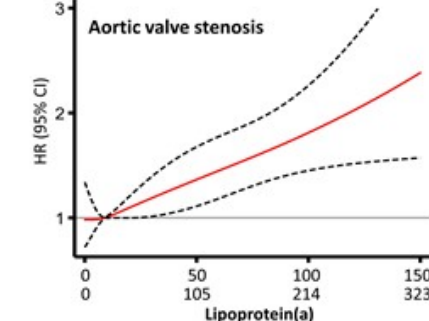
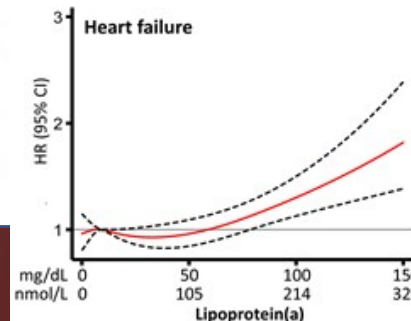
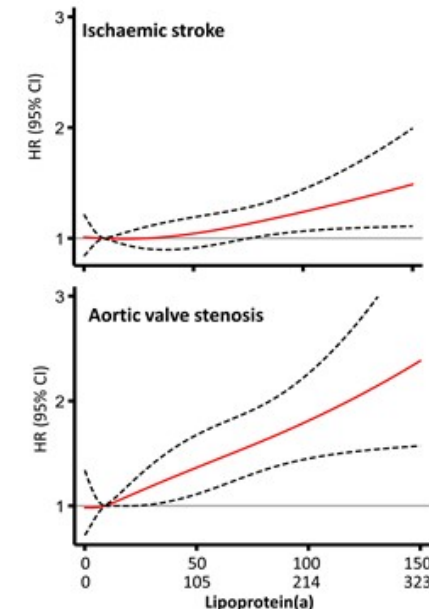
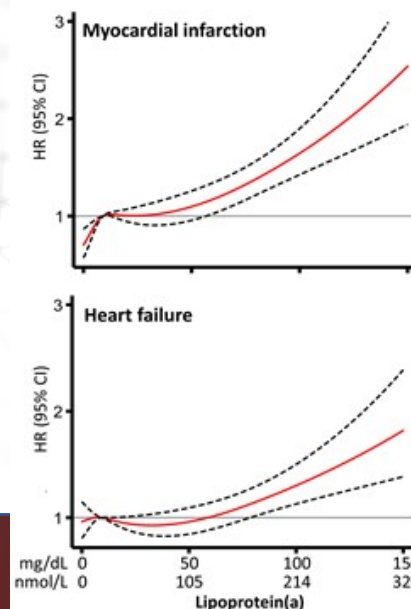
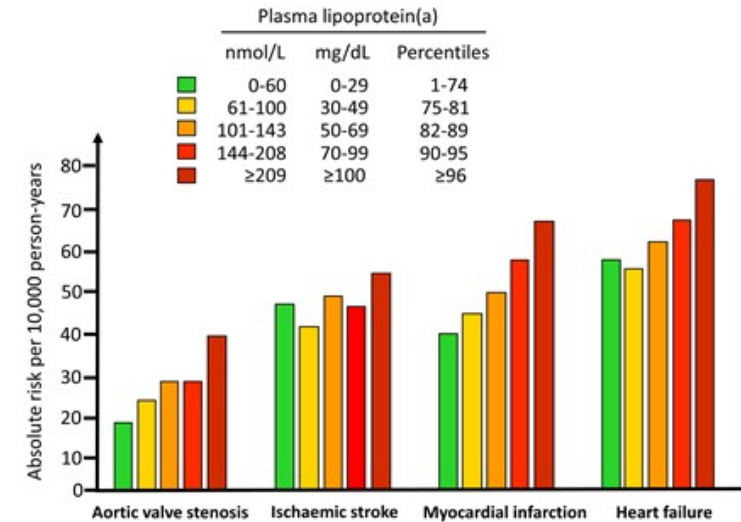
African and South Asian individuals generally have higher levels of Lp(a)

Nordestgaard B. *EHJ* 2010

Tsimikas S et al *JACC* 2018

La Lipoprotéine(a) est un marqueur de risque pour plusieurs formes de maladies cardiovasculaires

- Lp(a) élevé est associée avec l'IM, l'ACV, la sténose aortique et la mortalité
- Le risque cardiovasculaire commence à augmenter à ≥ 30 mg/dL (60-100 nmol/L) et devient important à ≥ 50 mg/dL (≥ 100 nmol/L)
- Les individus avec des taux plasmatiques très élevés (≥ 180 mg/dL ou ≥ 360 nmol/L) ont un risque similaire à un patient FH htz



La lipoprotéine(a) est un marqueur de risque pour les événements récurrents

- En comparaison avec un taux de Lp(a) <10 mg/dL (18 nmol/L), le risque relatif d'un événement récurrents est de:
 - 1.28 (1.03-1.58) for 10 to 49 mg/dL
 - 1.44 (1.12-1.85) for 50 to 99 mg/dL
 - 2.14 (1.57-2.92) for ≥ 100 mg/dL
- Les patients avec un taux élevé de Lp(a) sont à haut-risque pour des recidives de SCA.

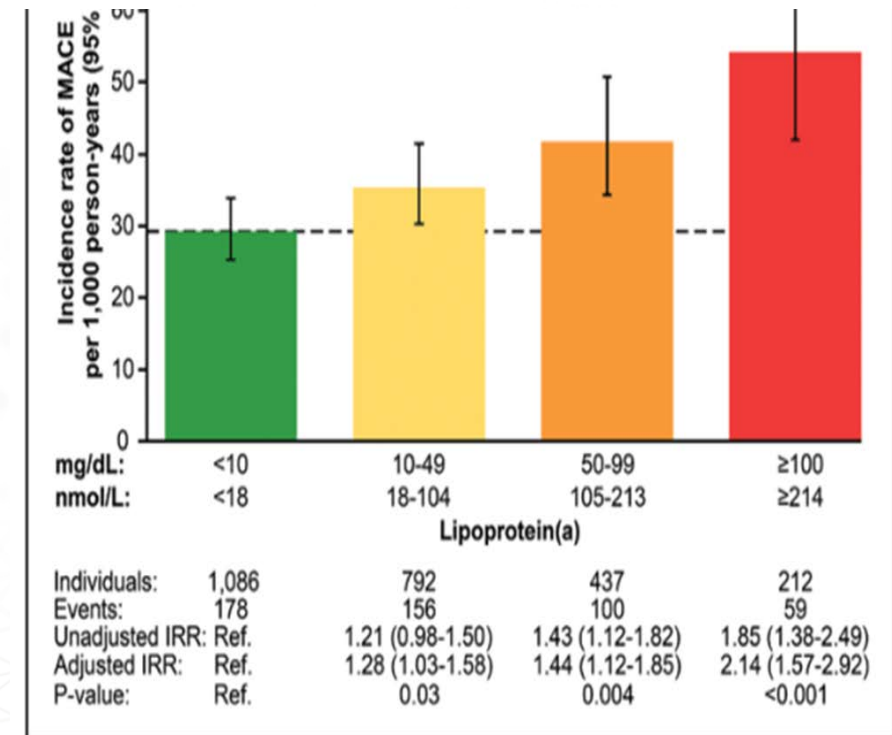
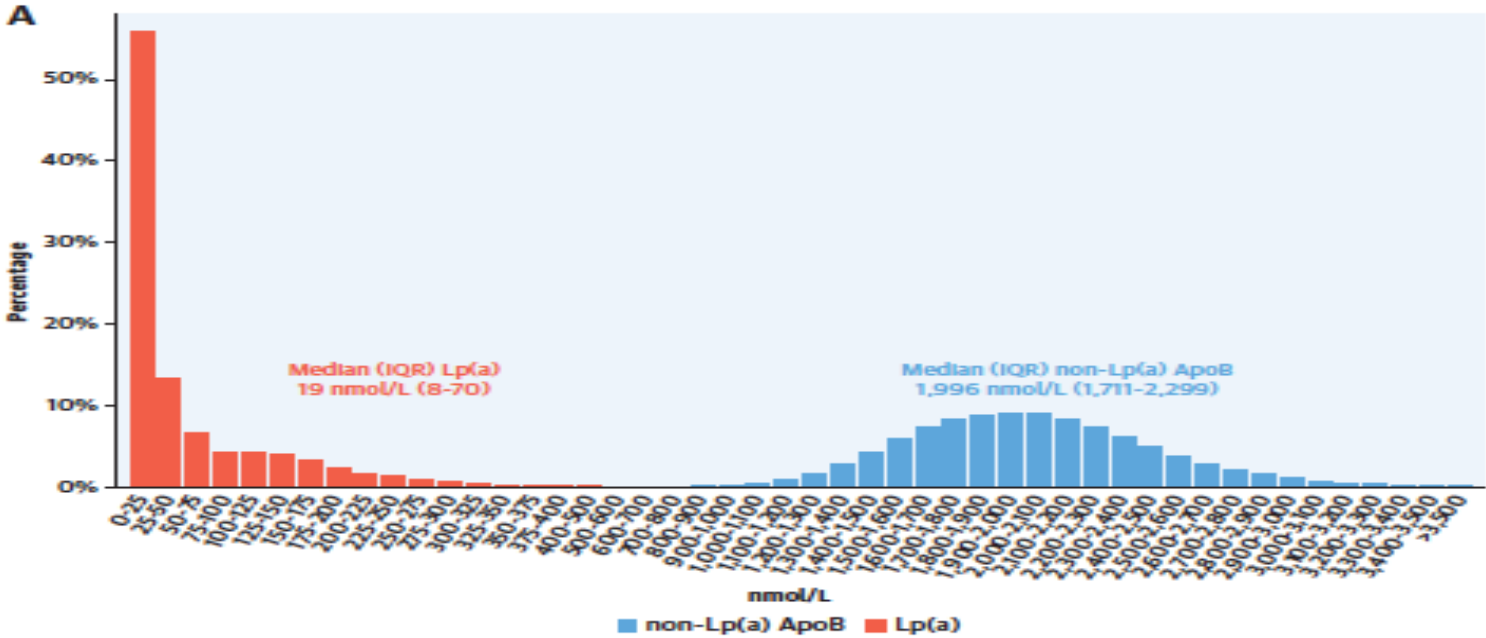
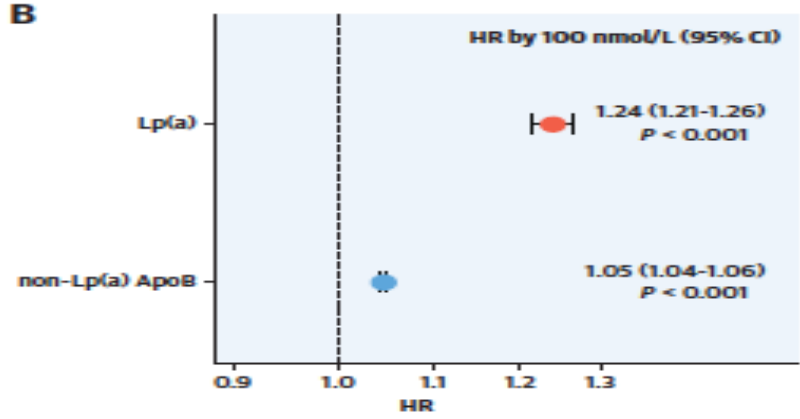


Figure 1. Absolute risk of major adverse cardiovascular event (MACE) according to concentrations of Lp(a) (lipoprotein[a]).

Les particules Lp(a) sont plus athérogènes que les autres particules apoB



Les particules Lp(a) seraient 5-10x plus athérogènes que les autres particules apoB



Marston et al JACC 2024

Les particules Lp(a) accélèrent la progression des plaques coronaires

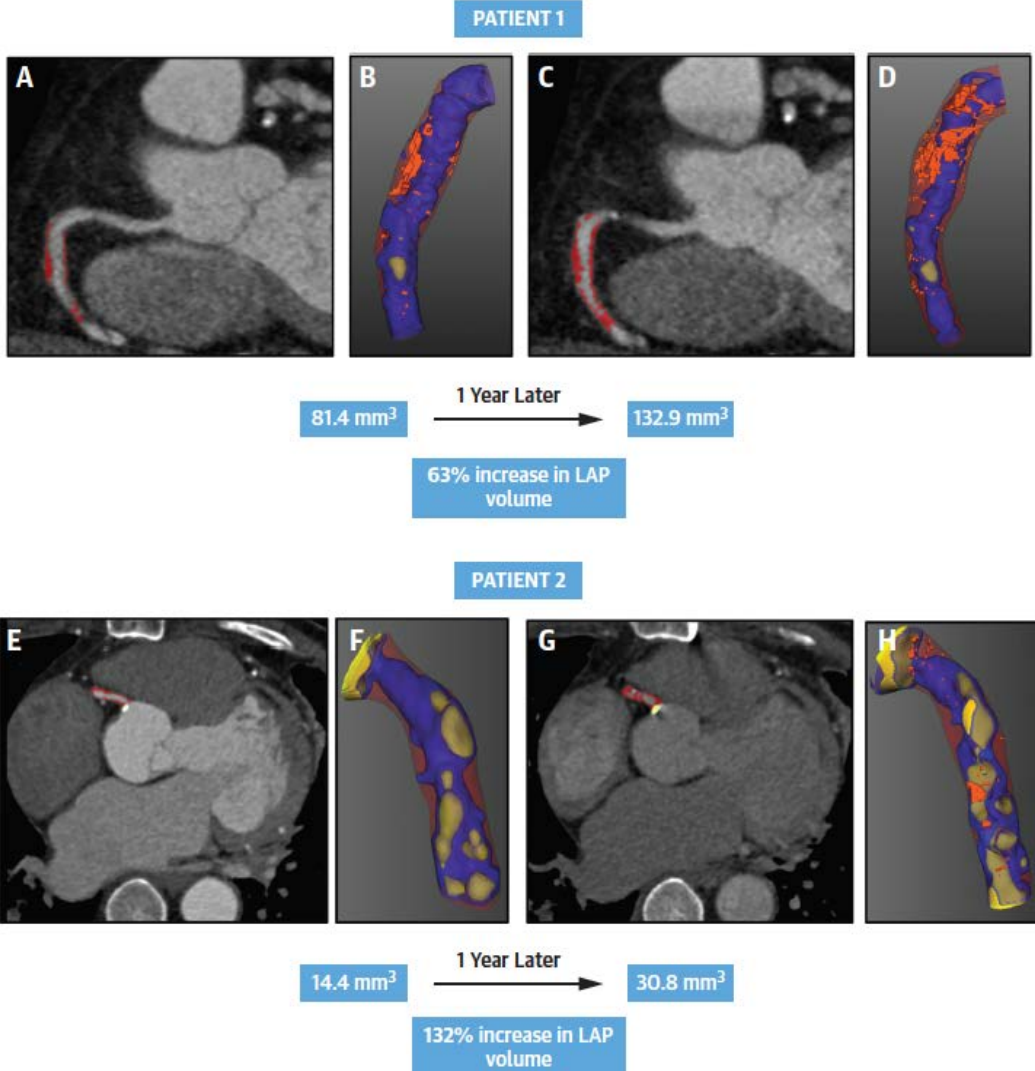
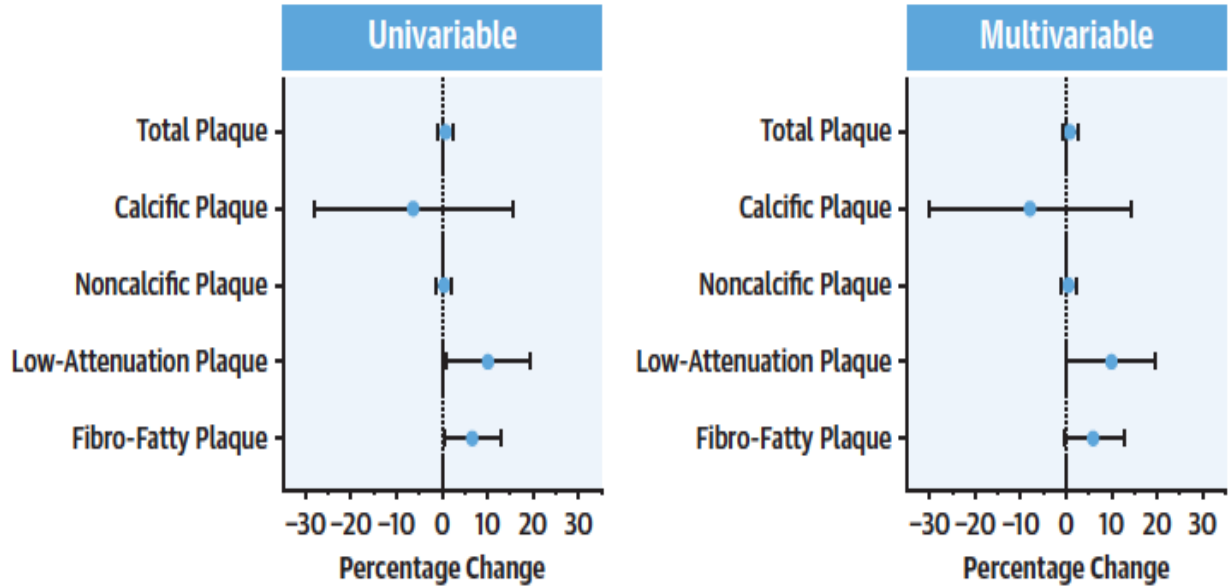


FIGURE 3 Effect of Lp(a) on Plaque Progression



Kaiser Y et al JACC 2022

Lp(a) et sténose aortique

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

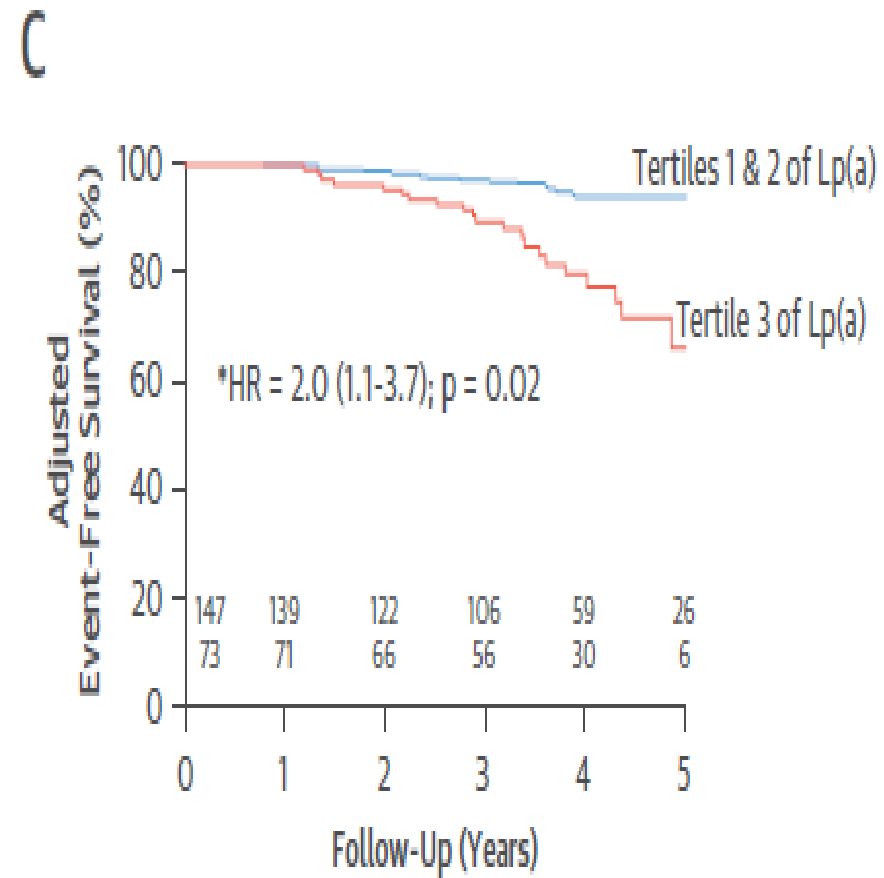
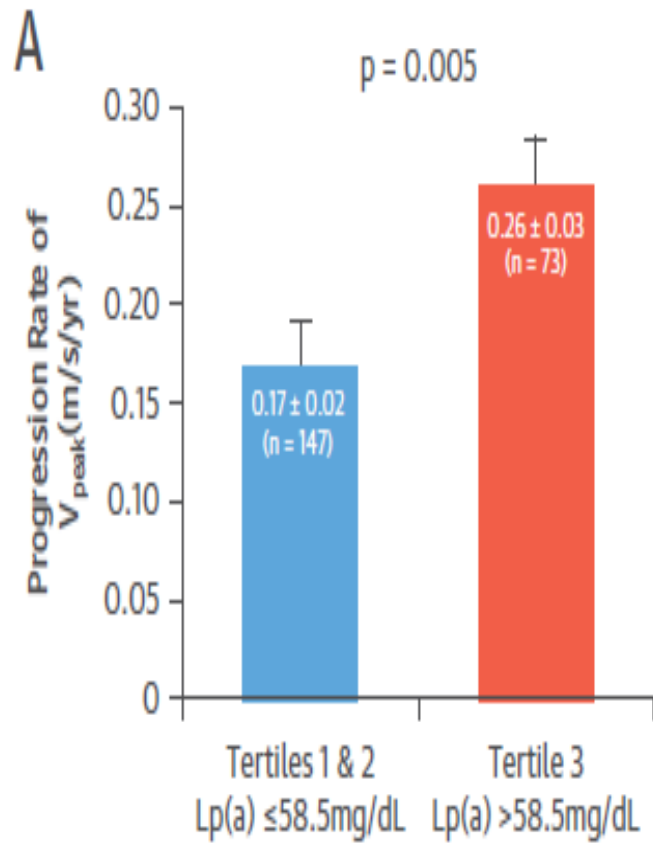
FEBRUARY 7, 2013

VOL. 368 NO. 6

Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis

George Thanassoulis, M.D., Catherine Y. Campbell, M.D., David S. Owens, M.D., J. Gustav Smith, M.D., Ph.D., Albert V. Smith, Ph.D., Gina M. Peloso, Ph.D., Kathleen F. Kerr, Ph.D., Sonali Pechlivanis, Ph.D., Matthew J. Budoff, M.D., Tamara B. Harris, M.D., Rajeev Malhotra, M.D., Kevin D. O'Brien, M.D., Pia R. Kamstrup, M.D., Ph.D., Børge G. Nordestgaard, M.D., D.M.Sc., Anne Tybjaerg-Hansen, M.D., D.M.Sc., Matthew A. Allison, M.D., M.P.H., Thor Aspelund, Ph.D., Michael H. Criqui, M.D., M.P.H., Susan R. Heckbert, M.D., Ph.D., Shih-Jen Hwang, Ph.D., Yongmei Liu, Ph.D., Marketa Sjogren, Ph.D., Jesper van der Pals, M.D., Ph.D., Hagen Kälsch, M.D., Thomas W. Mühleisen, Ph.D., Markus M. Nöthen, M.D., L. Adrienne Cupples, Ph.D., Muriel Caslake, Ph.D., Emanuele Di Angelantonio, M.D., Ph.D., John Danesh, F.R.C.P., Jerome I. Rotter, M.D., Sigurdur Sigurdsson, M.Sc., Quenna Wong, M.S., Raimund Erbel, M.D., Sekar Kathiresan, M.D., Olle Melander, M.D., Ph.D., Vilmundur Gudnason, M.D., Ph.D., Christopher J. O'Donnell, M.D., M.P.H., and Wendy S. Post, M.D.,
for the CHARGE Extracoronary Calcium Working Group

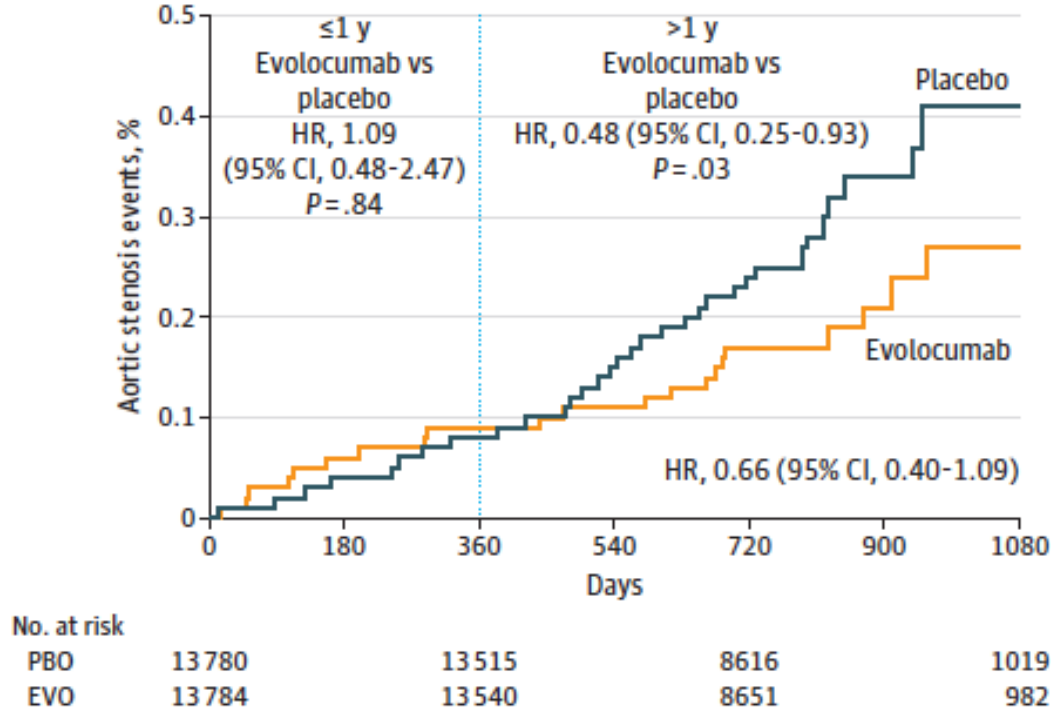
La Lp(a) est un marqueur de risque pour la sténose aortique



Capoulade R *J Am Coll Cardiol.* 2015

Inhibiteurs de PCSK9, Lp(a) et sténose aortique

Figure 2. Association of Evolocumab With Aortic Stenosis (AS) Events



Bergmark et al JAMA Cardiology 2020

FRONTIER-CAVS: étude randomisé

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

[Find Studies](#) ▾

[About Studies](#) ▾

[Submit Studies](#) ▾

[Resources](#) ▾

[About Site](#) ▾

[PRS Login](#)

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

Save this study

Trial record **1 of 7** for: pelacarsen

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#) ▾

A Multicenter Trial Assessing the Impact of Lipoprotein(a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on the Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05646381



Mark Dweck MD
U of Edinburgh



Ron Blankstein MD
Harvard University



Ulf Landmesser MD
Charité Hospital

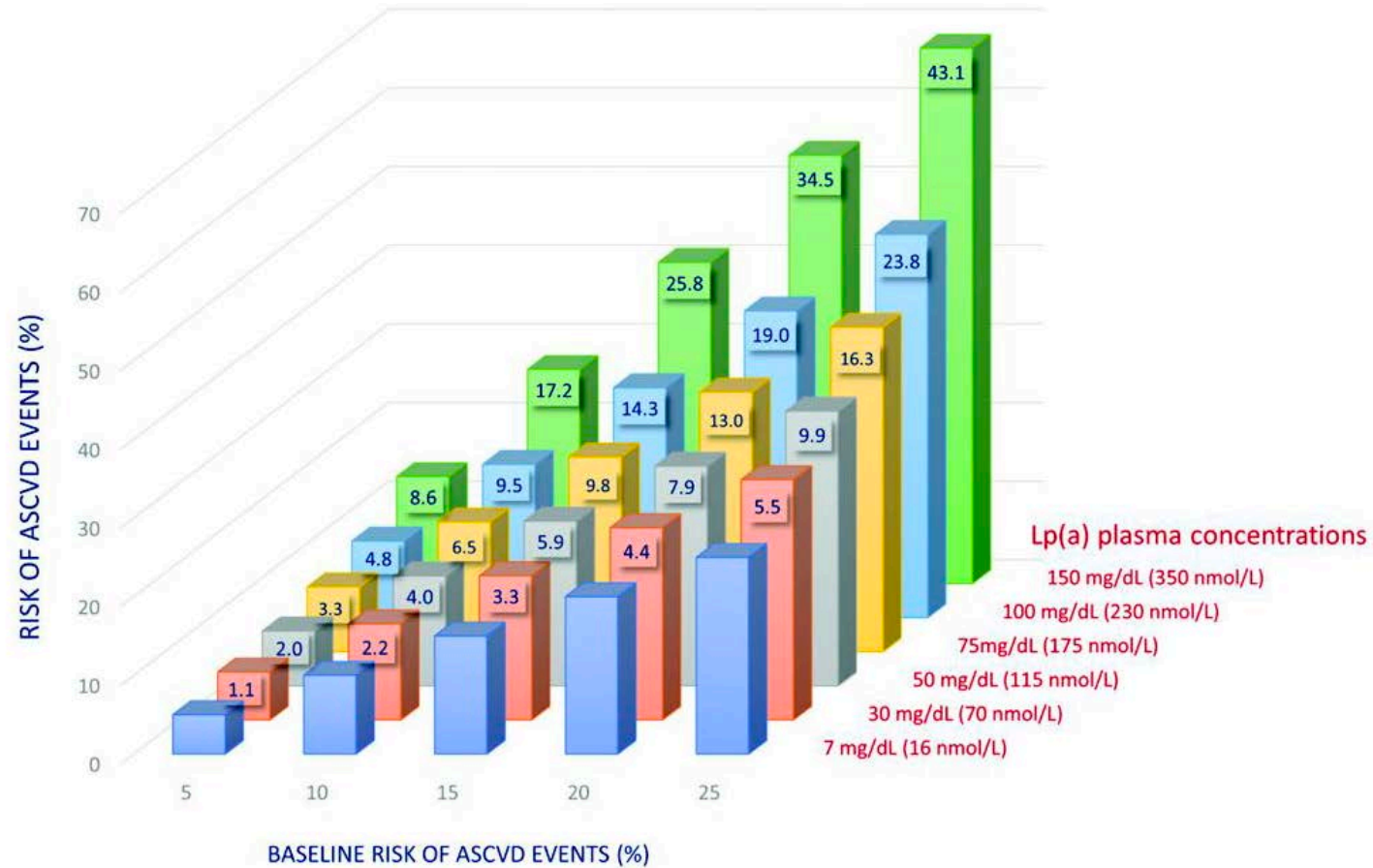


Rebecca Hahn MD
Columbia U



George Thanassoulis MD
McGill

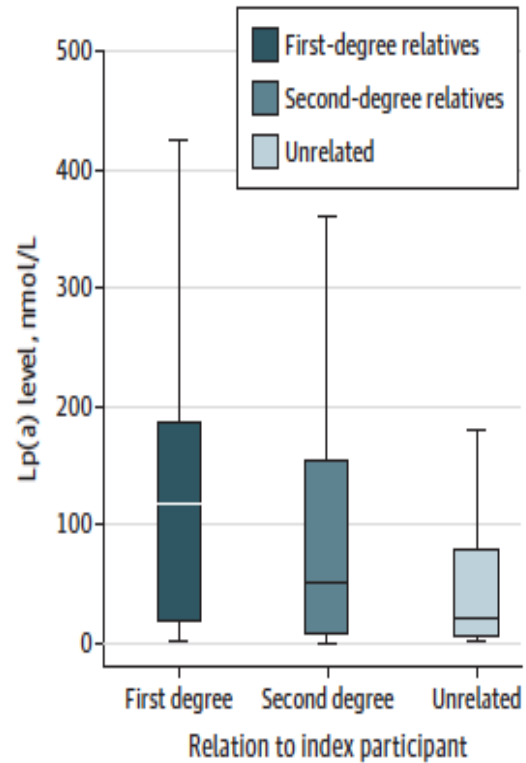
Le dépistage des Lp(a) améliore l'estimation du risque CV



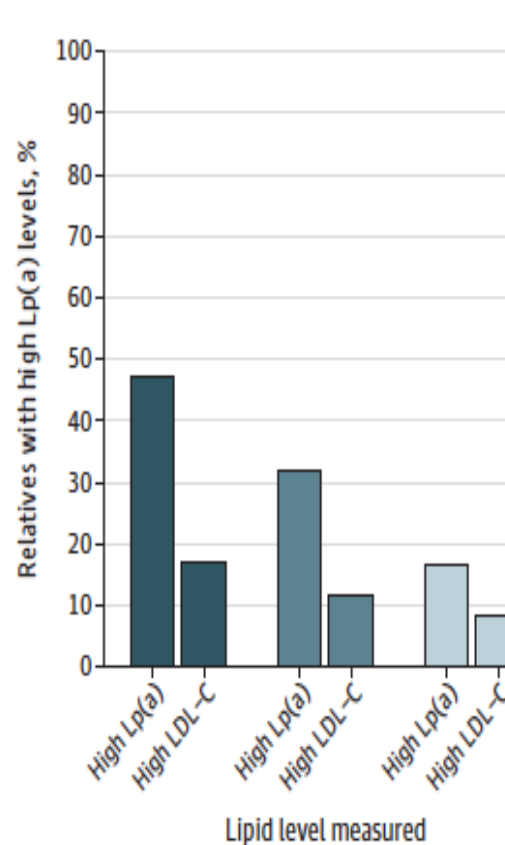
Kronenberg F et al EHJ 2022

Dépistage familiale des Lp(a)

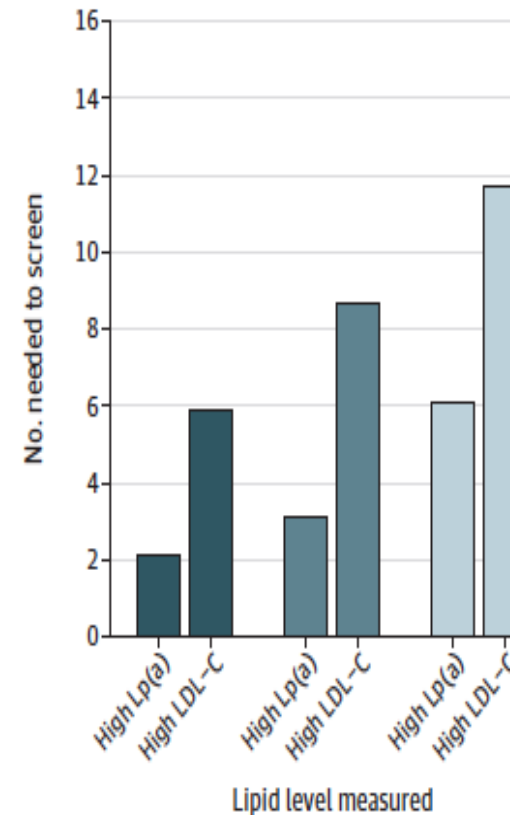
A Lp(a) levels in the study population



B Relatives of participants with high Lp(a) levels



C No. needed to screen to find a relative with high Lp(a) level



Reeskamp LF et al JAMA Cardiology 2023

2021 Lignes directrices de la SCC

Journal Pre-proof

2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult

Glen J. Pearson PharmD , George Thanassoulis MD ,
Todd J. Anderson MD , Arden R. Barry PharmD ,
Patrick Couture MD, PhD , Natalie Dayan MD ,
Gordon A. Francis MD , Jacques Genest MD , Jean Grégoire MD ,
Steven A. Grover MD , Milan Gupta MD , Robert A. Hegele MD ,
David Lau MD, PhD , Lawrence A. Leiter MD ,
Alexander A. Leung MD , Eva Lonn MD , G. B. John Mancini MD ,
Priya Manjoo MD , Ruth McPherson MD, PhD , Daniel Ngui MD ,
Marie-Eve Piché MD, PhD , Paul Poirier MD, PhD ,
John Sievenpiper MD, PhD , James Stone MD, PhD ,
Rick Ward MD , Wendy Wray RN, MScN

PII: S0828-282X(21)00165-3
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
Reference: CJCA 4009



1. Nous recommandons le dosage du taux de Lp(a) une fois dans la vie de chaque individu avec le dépistage du bilan lipidique (Recommandation forte; Preuves de bonne qualité).
2. Pour tout les patients en prévention primaire avec un taux Lp(a) ≥ 50 mg/dL (ou ≥ 100 nmol/L), nous recommandons des modifications des habitudes de vie et une gestion optimale de tous les facteurs de risque. (Recommandation forte; consensus d'expert)

Gestion clinique d'un patient avec Lp(a) élevé

- Habitudes de vie - cessation de tabac, perte de poids etc
- Dépistage familiale
- AAS pour certains patients (prévention primaire - cas par cas)
- Diminution des apoB et gestion optimale de tous les facteurs de risque
 - "cibler" apoB <0.8 g/L
- Diminution des Lp(a) (prévention secondaire)
 - Inhibiteurs de PCSK9
 - Aphérèse
 - Nouveaux agents anti-Lp(a)

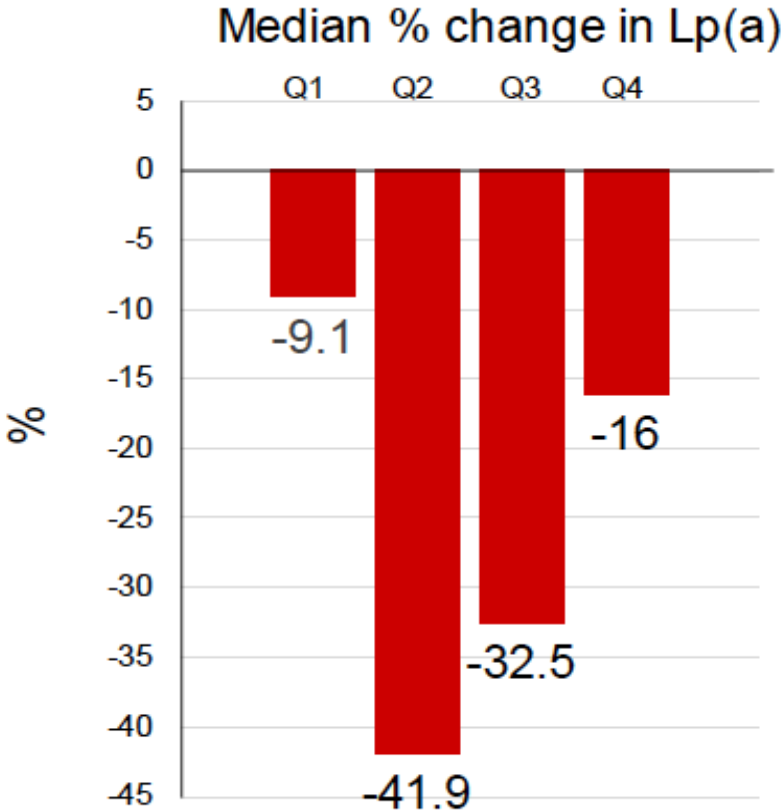
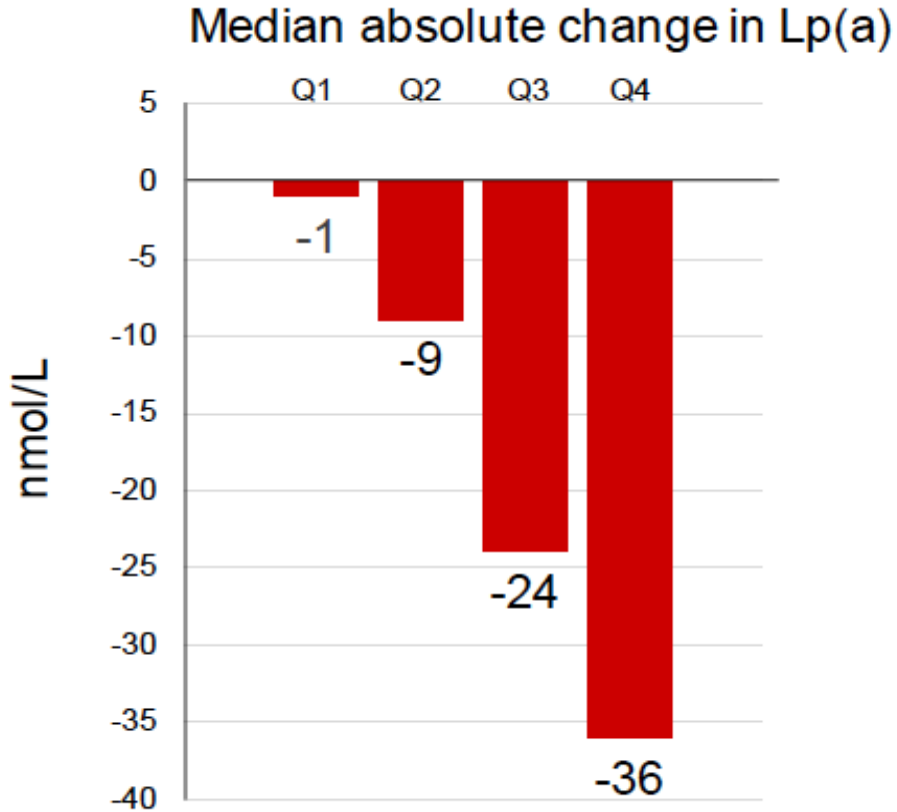
Diminution intensive des LDL (et autres particules apoB) - prévention primaire-

Intensification of LDL-C reduction needed to reduce the global cardiovascular risk to a similar extent as the risk attributable to elevated Lp(a) depending on age at which LDL-C reduction is initiated

Lp(a) nmol/L	Δ Lp(a) compared to median	Lp(a) percentile	HR for MCVE due to increased Lp(a)	Intensification of LDL-C reduction (nmol/L) needed to mitigate the increased risk caused by Lp(a)			
				Begin age 30y	Begin age 40y	Begin age 50y	Begin age 60y
320	300	99	2.56	1.2 mmol/L	1.4 mmol/L	1.7 mmol/L	2.3 mmol/L
270	250	97.5	2.19	1.0 mmol/L	1.2 mmol/L	1.5 mmol/L	1.9 mmol/L
220	200	93.5	1.87	0.8 mmol/L	0.9 mmol/L	1.2 mmol/L	1.5 mmol/L
170	150	90	1.60	0.6 mmol/L	0.7 mmol/L	0.9 mmol/L	1.1 mmol/L
120	100	82.5	1.37	0.4 mmol/L	0.5 mmol/L	0.6 mmol/L	0.8 mmol/L
70	50	75	1.17	0.2 mmol/L	0.2 mmol/L	0.3 mmol/L	0.4 mmol/L
20	ref.	50	ref.	ref.	ref.	ref.	ref.

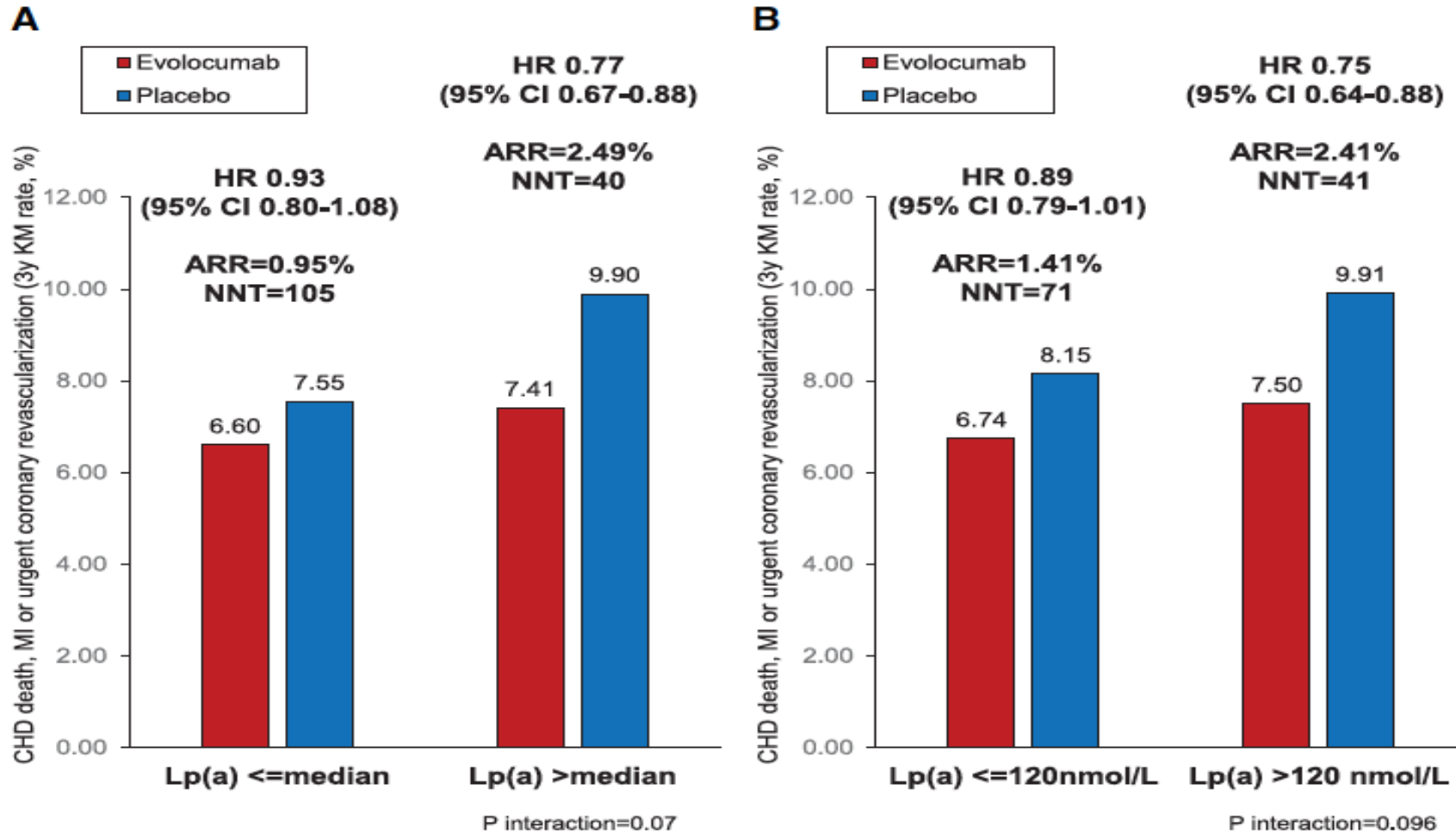
Kronenberg F et al EHJ 2022

Inhibiteurs PCSK9 et Lp(a)



O'Donoghue ML et al *Circulation* 2019

Inhibiteurs PCSK9 et Lp(a)



O'Donoghue ML et al *Circulation* 2019

Aphérèse de Lp(a)

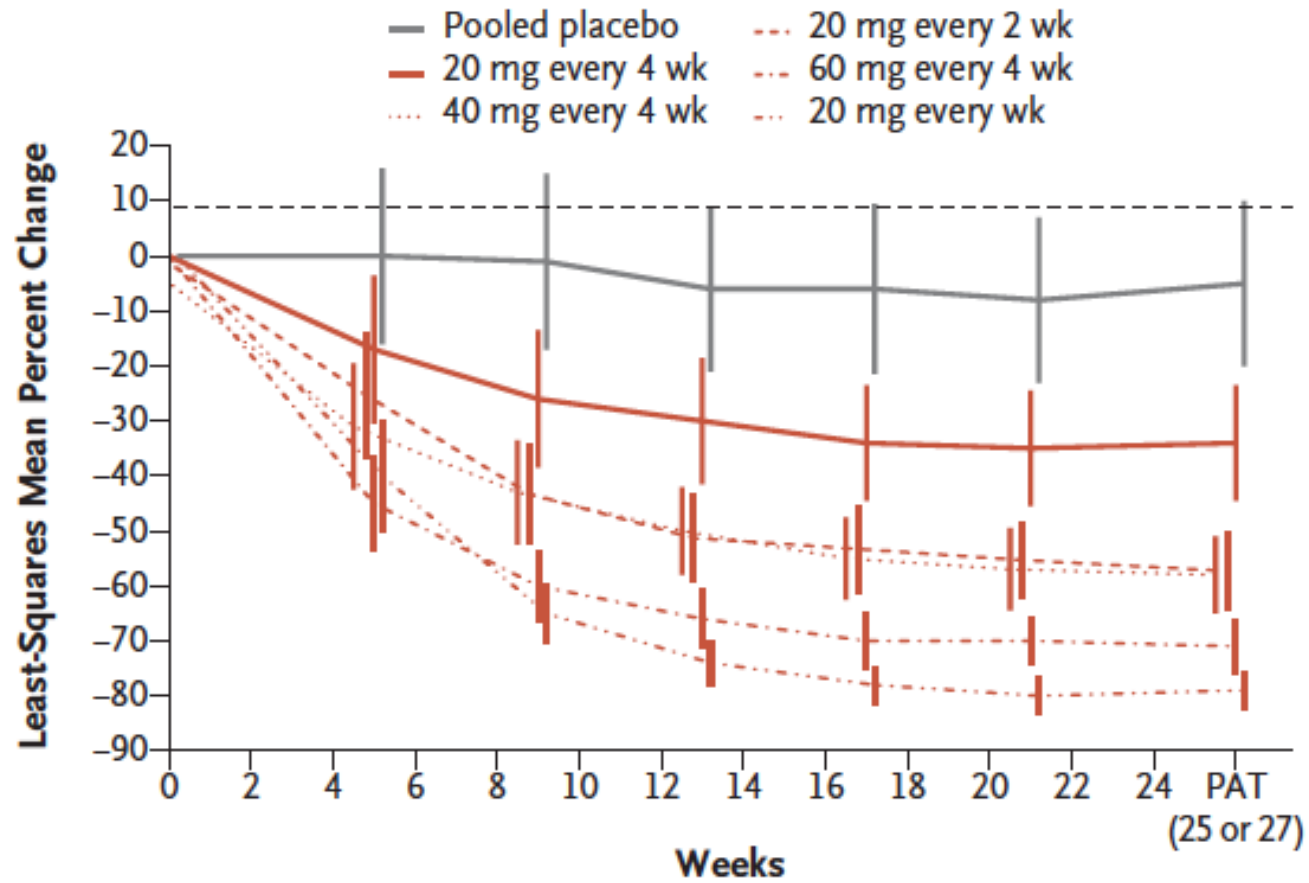
	Jaeger		Rosada		Leebmann	
Apheresis	Pre-	Post- (% reduction)	Pre-	Post- (% reduction)	Pre-	Post- (% reduction)
Patients	120		37		170	
Duration (years)	5.5	5.0	5.2	6.8	2	2
LDL-C mg/dL	125	45 (-65%)	84	34 (-60%)	100	33 (-60%)
Lp(a) mg/dL	118	33 (-72%)	112	36 (-68%)	87	26 (-70%)
MACE* (total)	297	57 (-81%)	67	20 (-70%)	142	31 (-78%)
MACE* (per year)	1.05	0.14 (-86%)	2.80	0.08 (-97%)	0.41	0.09 (-78%)

*MACE= Major Coronary Event
percentages are mean percent change

Moriarty PM, Hamphill L. Cardiol Clin 33 (2015) 197-208.

Pelacarsen: thérapie antisens ARN contre la Lp(a)

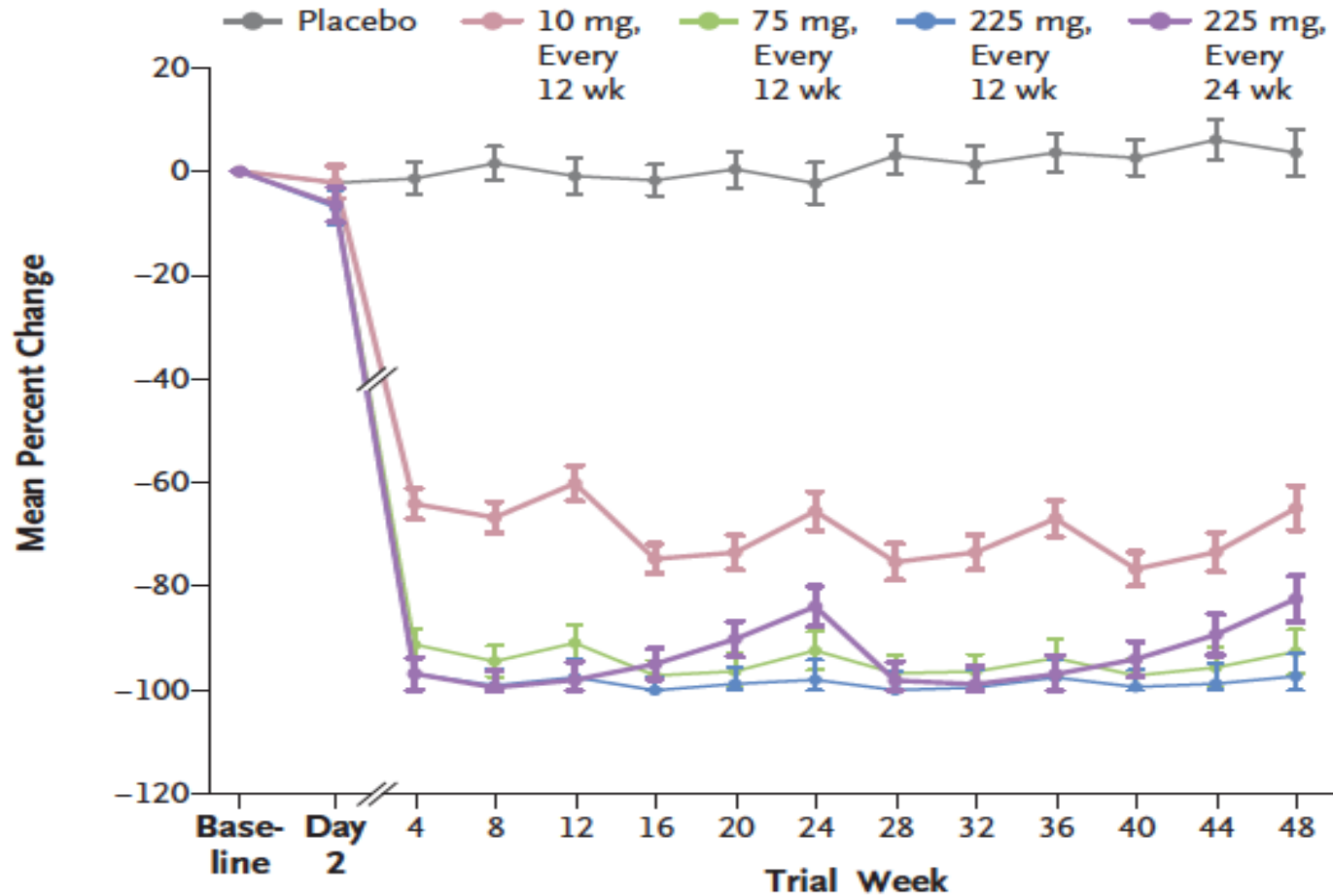
Change from Baseline over Time in Lipoprotein(a) Level



Tsimikas et al *NEJM* 2020

Olpasiran: thérapie siARN contre la Lp(a)

A Percent Change in Lipoprotein(a) Concentration



O'Donoghue ML et al *NEJM* 2022

Sommaire

- Lp(a): la dyslipidémie génétique la plus courante
 - Risque accrue de IM précoce, ACV, sténose aortique
 - La plupart des patients n'ont jamais été dépisté
 - Source fréquente de risque résiduel post-SCA
- Dépistage chez tout les patients et leurs familles → dépistage universel est recommandé au Canada
- Lp(a) ≥ 50 mg/dL (100 nmol/L) → Contrôle optimale de tous les facteurs de risque
 - "cibler" apoB < 0.8 → prévention primaire
 - Inhibiteurs de PCSK9, aphérèse → prévention secondaire

Questions