

Lipoprotéine (a) : nouveautés en 2024

Prof. François Mach

Historique - Généralités

La lipoprotéine(a) ou Lp(a) (Apo(a) en anglais) est une sous-classe de lipoprotéine découverte en 1963, et son gène est cloné pour la première fois en 1987.

Il est estimé que 20% de la population a des concentrations trop élevées de Lp(a).

Le cholestérol LDL circule dans le sang grâce à la lipoprotéine(b), cette dernière peut parfois s'amarrer à une Lp(a) par un pont disulfure, ce qui est problématique dans le cas de l'athérombose.

D'un autre côté, environ un tiers des événements ischémiques cardiovasculaires surviennent chez des patients avec un cholestérol LDL < 3 mmol/L, alors qu'il s'agit du seuil auquel la prévention commence... il y a donc un risque résiduel même avec un LDL dans la norme.

Les dernières recommandations de l'ESC préconisent la mesure de la Lp(a) une fois dans la vie, car son élévation est liée à des mutations génétiques et si celle-ci est dans la norme, elle le restera. (17.- CHF)

Epidémiologie - [2022](#), [2024](#), [2024](#)

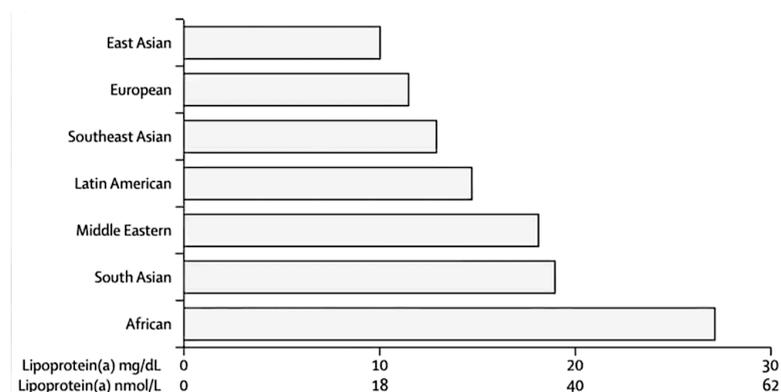
Les mutations influent sur le nombre de "kringles" qui constituent les Lp(a) et définissent sa taille. Les personnes afro-descendantes sont plus à risque d'avoir un grand nombre de Lp(a) de petite taille.

Peuvent affecter le taux de Lp(a): Syndrome néphrotique (↑ 3-5x)...sepsis sévère (↓ si augmenté), statines (peuvent l'augmenter légèrement, rapports hétérogènes).

La modification du style de vie, comme un régime ou plus d'activité physique, n'a aucune influence sur les taux de Lp(a).

Il pourrait être pertinent, lors d'un taux à la limite, de refaire la mesure après la ménopause. Le traitement de substitution hormonale peut diminuer le taux de ~25%.

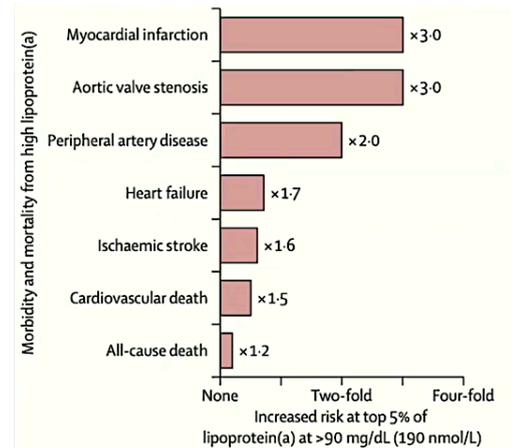
Le risque de développer des taux élevés varie en fonction de l'origine ethnique.



Un taux de Lp(a) élevé augmente le risque d'infarctus du myocarde, de sténose coronarienne, carotidienne et aortique et de mortalité cardiovasculaire.

Par contre, le risque de thrombose veineuse n'est pas modifié.

La Lp(a) peut donc servir de facteur de risque cardiovasculaire.



[Cette étude](#) récente émet une hypothèse: La Lp(a)

s'accumule dans la plaque athéromateuse, et comme Lp(a) est très très thrombogène, les ruptures mineures provoquent de gros thrombus qui peuvent facilement boucher l'artère.

[La recherche génétique](#) a démontré que les personnes avec la mutation Lp(a) sont à risque de développer un rétrécissement de la valve aortique, probablement à travers une accumulation de Lp(a) sur les deux côtés des feuillets.

Implication cliniques

En fonction du risque cardiovasculaire et de la concentration de Lp(a), différentes actions sont recommandées ([figure](#)): traiter tous les autres facteurs de risque par une modification du style de vie ± par médicaments → abaisser le LDL, le glucose, la tension.

L'abaissement du taux de LDL doit être intensifié pour compenser l'augmentation du risque: La diminution visée augmente en fonction de l'âge de début de traitement et du taux de Lp(a). ([figure](#))

De nombreuses revues annoncent que les statines ne changent rien, alors que quelques-unes déclarent que celles-ci augmentent les taux. Pour une patiente sous traitement au long cours, une légère élévation de la Lp(a) est possible. Autour de 40-50 mg/dl, ça va encore (les patients les plus à risque ont des taux >2-3000 mg/dl).

Les inhibiteurs de PCSK9 (mAb) comme alirocumab et evolocumab, des anticorps monoclonaux injectés en sous cutané 2x/mois qui baissent très bien le LDL sans effets secondaires (outre le prix), vont également abaisser les taux de Lp(a).

Cette étude annonce que la baisse de Lp(a) sous ces traitements, indépendamment de la baisse de LDL, provoque une baisse majeure du risque cardiovasculaire.

Les assurances maladies ont commencé à rembourser ces traitements onéreux en cas de Lp(a) élevée après un évènement, et ce même lorsque le LDL est dans la norme.

N'abaisse pas le taux de Lp(a): changement du style de vie, statines, ezetimib, ↓ tension, contrôle du diabète, ↓ TG, ↓ LDL, ↓ poids.

Fonctionne: iPCSK9 (↓ 25%), Aphérèse (↓ 25%), Niacine (↓ 25%)

Aphérèse: nettoyer le sang 2-3x/mois comme lors d'une dialyse. En cas de taux extrêmes, long. Populaire en Allemagne pour baisser le LDL et Lp(a). Aucun patient à Genève.

Niacine: acide nicotinique plus commercialisé en Suisse (effets secondaires).

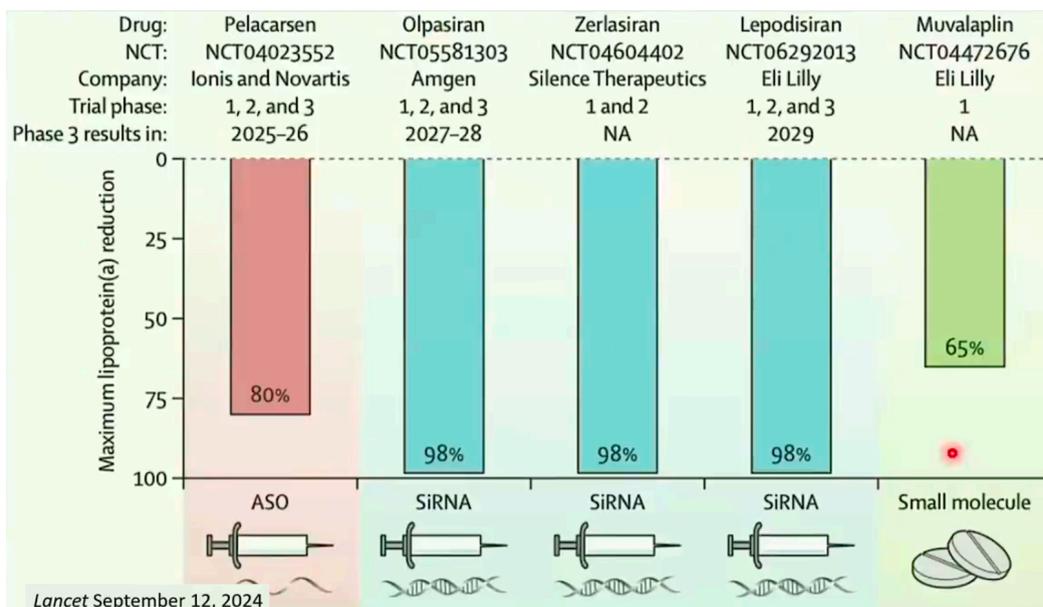
Futures possibilités thérapeutiques

La thérapie antisens utilise des oligonucléotides (ADN simple brin), qui sont codés dans le sens inverse des ARNm codant pour Lp(a), leur permettant un appariement et une neutralisation au sein même du noyau. La cellule arrête alors de produire des Lp(a).

[Cette étude](#) montre une réduction de 70-80% du taux de Lp(a) sous AKCEA-APO(a)-L_{Rx}, avec toutefois quelques effets secondaires.

L'étude Suisse Horizon, toujours en cours, englobe de nombreux patients avec des taux très élevés, ayant fait un événement, et semble prometteuse.

Les siRNA ou ARN interférents, aussi utilisés en traitement sous-cutané mais seulement 3-4x/année, sont également prometteurs: L'étude [OCEAN](#) montre une réduction de 90 à 100% de la Lp(a). Pas d'effet secondaire, s'attendre à un prix exorbitant, résultats d'ici à 2027-28.



Emmanuelle Charpentier et Jennifer D. Doudna ont reçu en 2020 le prix Nobel de chimie pour leur travail sur l'édition de gènes par CRISPR Cas9.

Cette technologie a permis par exemple de réduire la production d'amyloïdes dans l'amyloïdose à transthyrétine, qui est causée par une mutation.

Le problème tourne autour du risque de produire de nouvelles mutations, mais cette avancée pourrait permettre de corriger des mutations, comme Lp(a) ou PCSK9.

[Cette étude](#) sur 10 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, montre qu'une seule injection a permis une baisse durable (6 mois, suivi en cours) du LDL-C.

Conclusions

- Mesurer la Lp(a) chez tout le monde une fois (17.-)
- Interpréter en fonction du risque cardiovasculaire global du patient
- Intensifier la gestion des facteurs de risque, notamment du LDL.
- Consultation lipides: cas difficiles en prévention 1^{aire} et 2^{aire}, en collaboration avec le service d'endocrinologie et de diabétologie: cardiopreventive@hug.ch ou 35 508
- Le 10 octobre, le prof. Kronenberg, spécialiste en Lp(a), présentera au colloque de cardiologie (8-8:45, salle polyvalente au 5^{ème} étage, aile Jura)

Questions

- anticoagulation si Lp(a) élevé? Non. Pas d'aspirine non plus.
- Mesure de la Lp(a) à jeun? Pas nécessaire.
- Les traitements spécifiques contre Lp(a) rappellent le flop de ceux censés augmenter le HDL. Pourquoi ce serait différent cette fois? → Il s'agit d'une référence à la Niacine, qui a été retirée du marché dans toute l'Europe à cause de flash nocturnes. Les médicaments spécifiques (OA, siRNA) ont-ils un impact sur le LDL? Non, aucun.
- L'inhibition de la transthyréline demande une supplémentation en vitamine A, car la transthyréline en est un transporteur. La fonction de Lp(a) doit-elle être remplacée de façon similaire?
Il existe un petit doute. Certains patients avec des taux très élevés semblent avoir un risque abaissé de développer un diabète. D'autres avec un taux très très bas, semblent avoir plus de risque de développer un diabète....

