

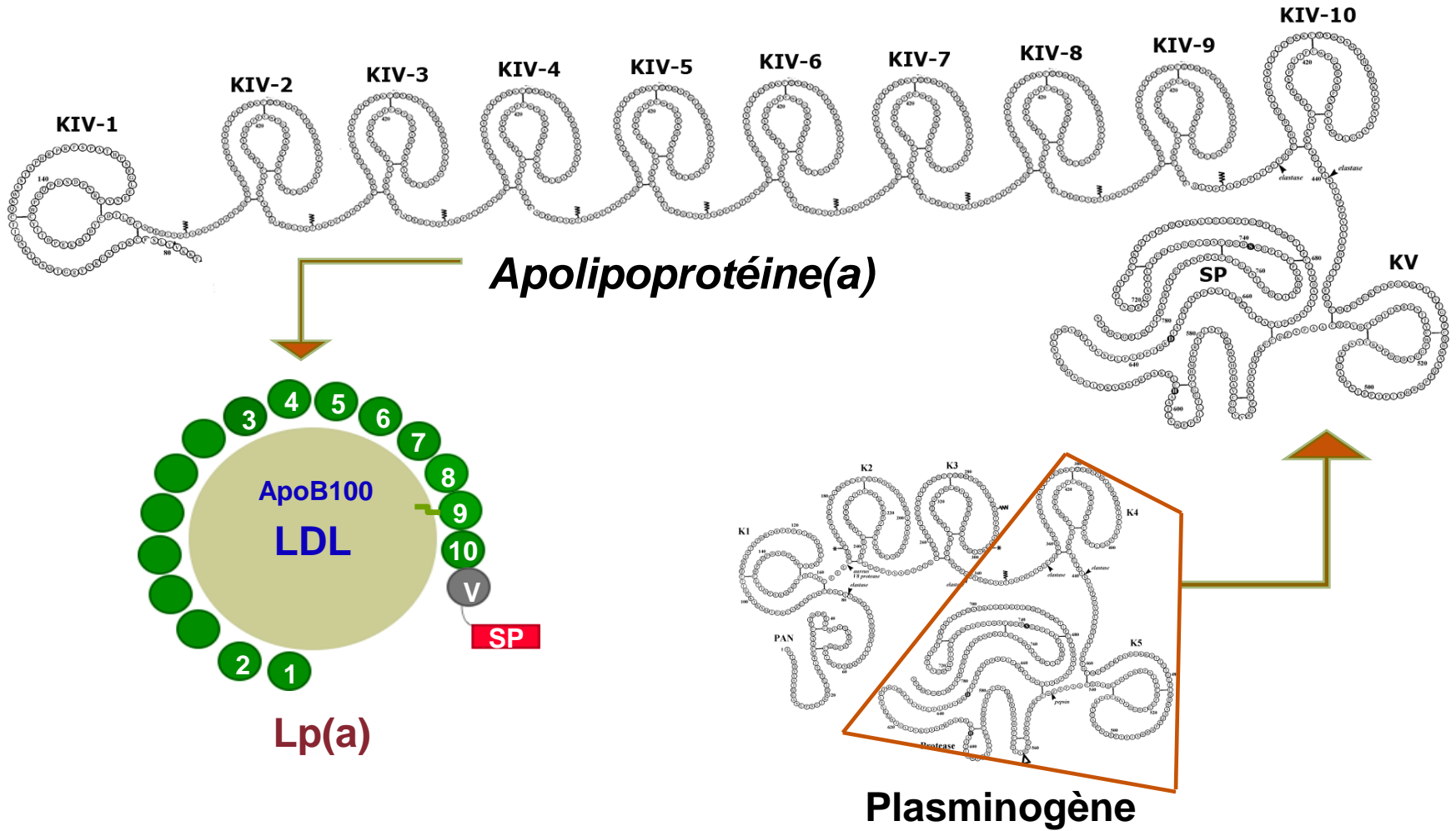
anhet.f



L'HF et l'augmentation de la Lipoprotéine (a) : les dyslipidémies génétiques à ne pas manquer

Vincent Durlach

$$\text{Lp(a)} = \text{LDL} + \text{apo(a)}$$

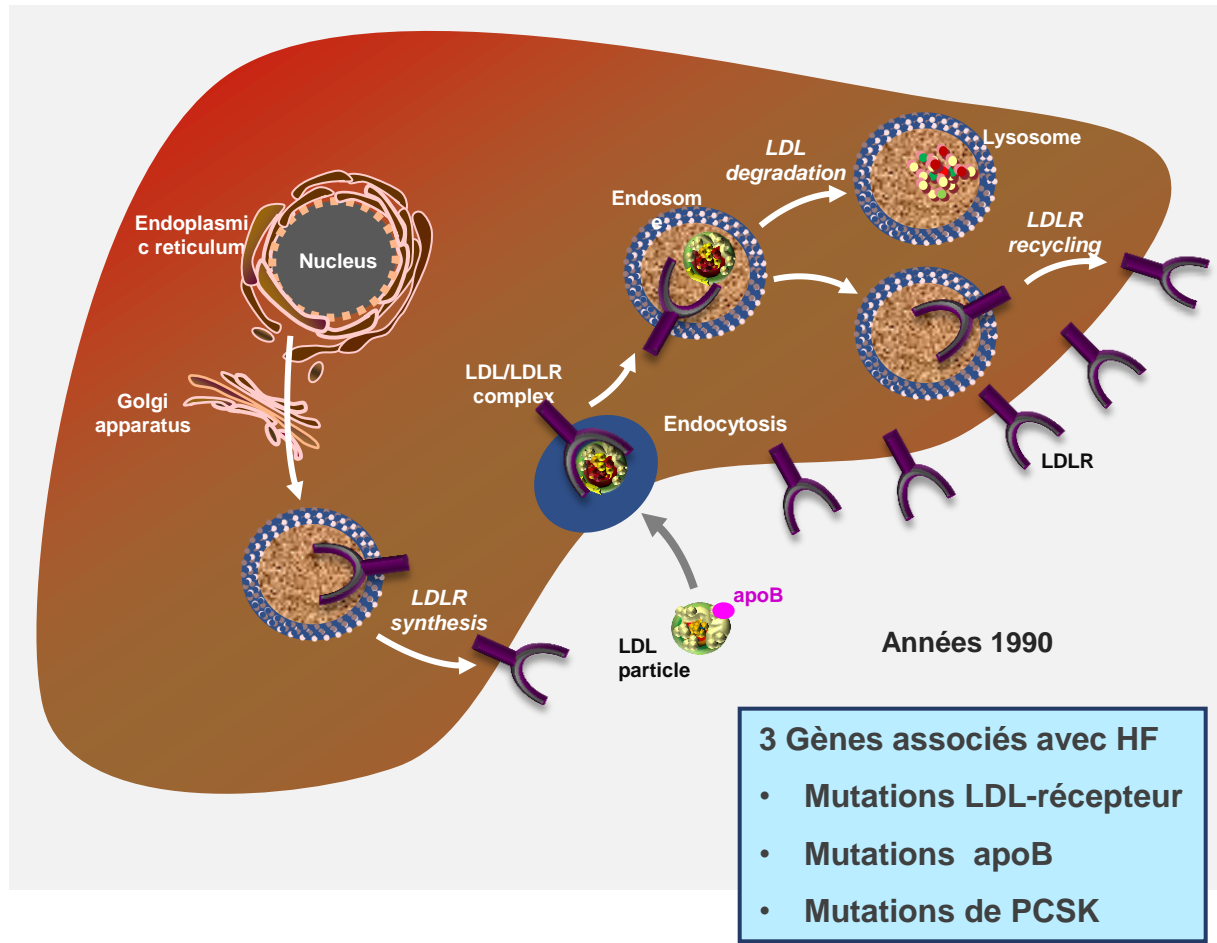




HETEROZYGOATS

Just allele uneven.

Formes génétiques de HF



L'hypercholestérolémie familiale (HF)

- ▶ **Maladie autosomique dominante, monogénique**
1,2
- ▶ **Forte pénétrance (90-95%)**
- ▶ **HF homozygote (rare: 1/300 000)**
- ▶ **HF hétérozygote : une des maladies génétiques les + fréquentes, mais peu diagnostiquée**

Prévalence

Initialement estimée à 1/500 naissances, en fait environ 2 fois plus fréquente (1/200 à 1/270) ³



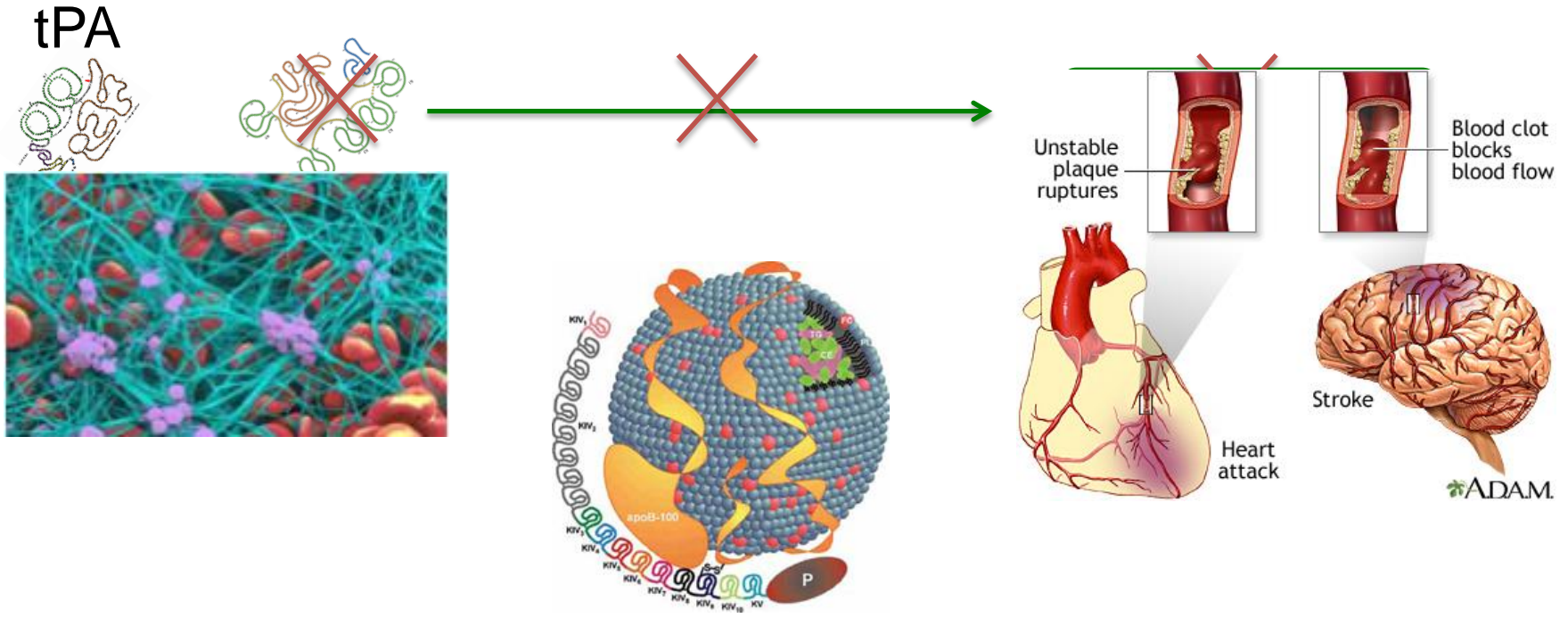
- Elévation chronique du LDL-cholestérol depuis la naissance +++
- A distinguer de l'hypercholestérolémie IIa polygénique

1. Nordestgaard et al. Eur Heart J 2013; 34: 3478-90

2. Farnier et al. Presse Med 2013; 42: 930-50

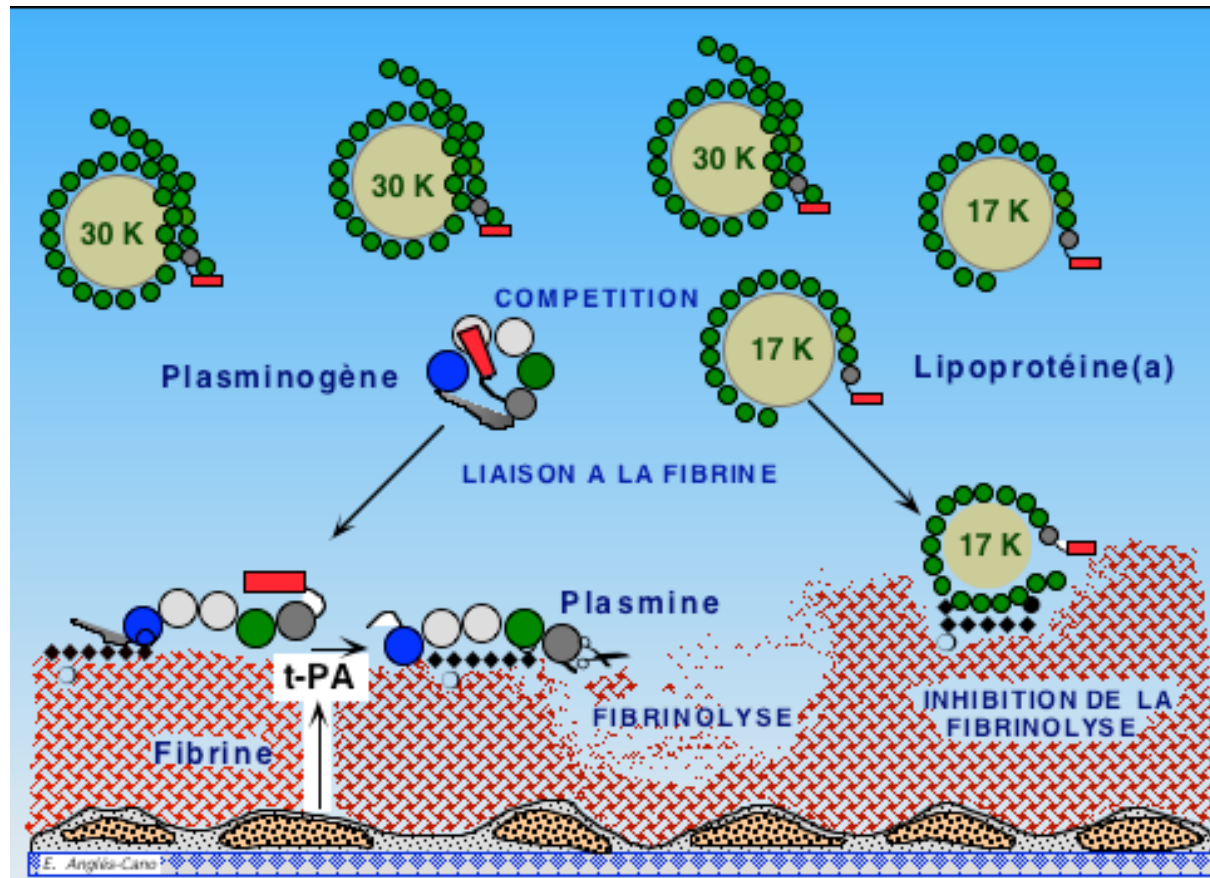
3. Wiegman et al. Eur Heart J 2015; May 25: online

Fibrinolyse : dissolution du caillot

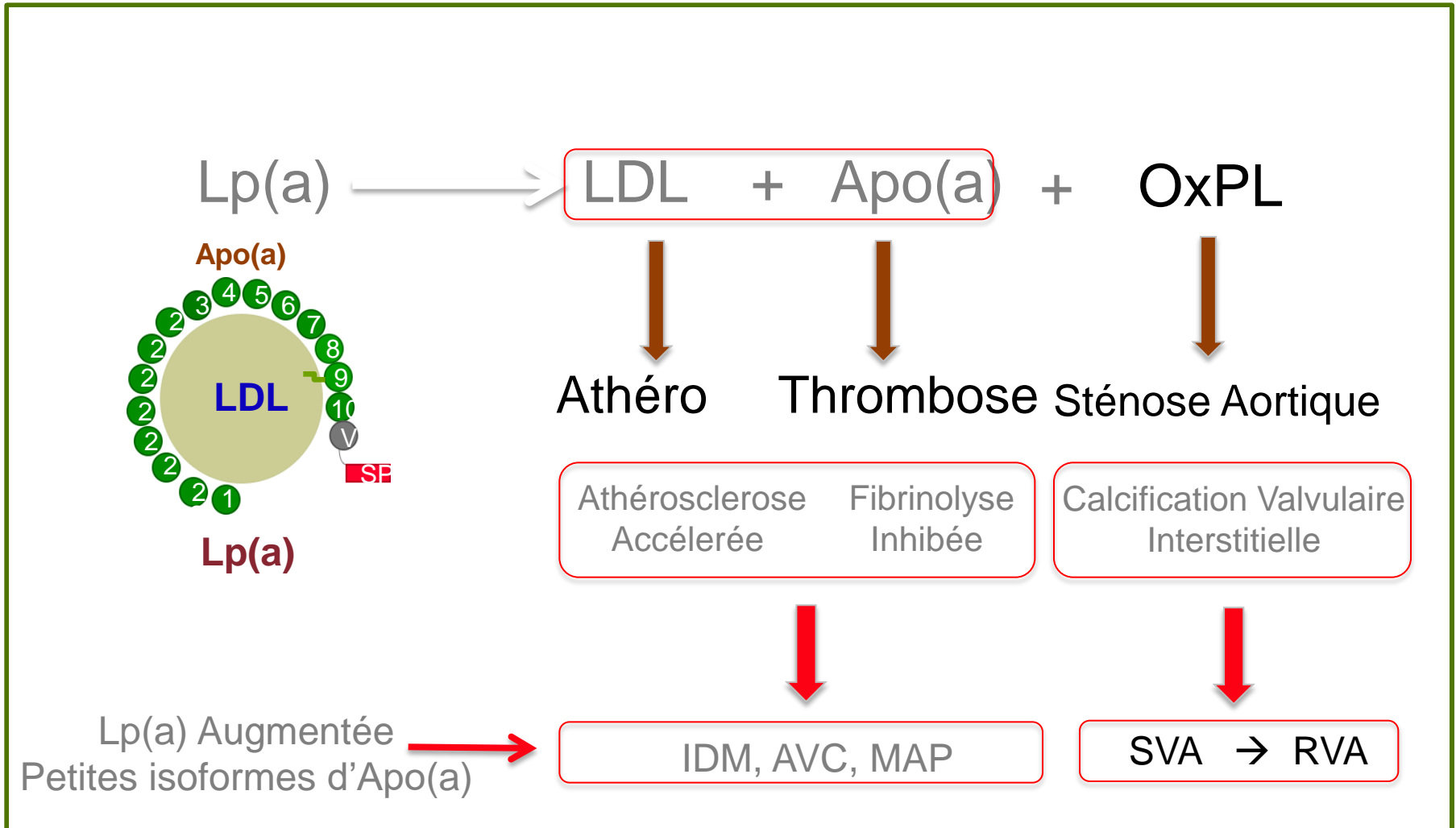


Thrombose: défaut de fibrinolyse

La Lp(a) inhibe la fibrinolyse

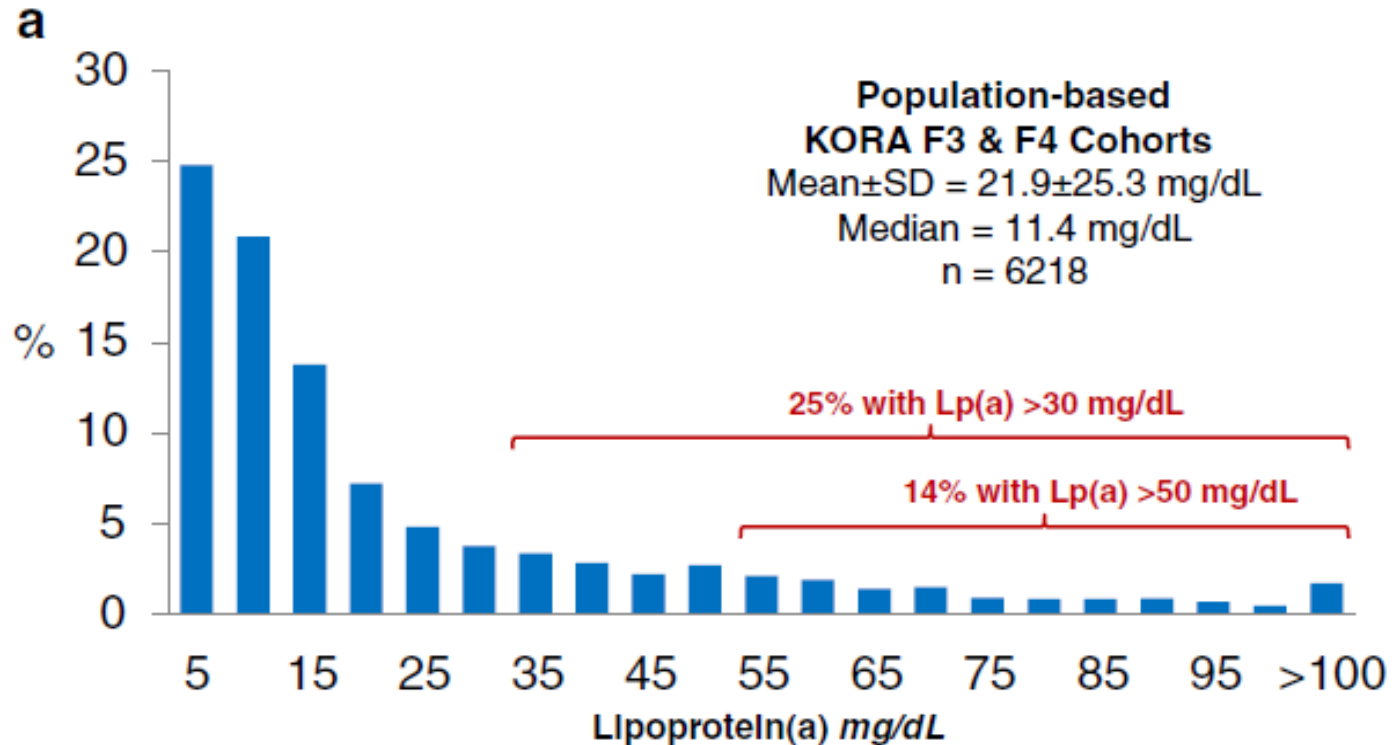


Lipoprotéine (a) : mécanismes d'action



Concentrations plasmatiques de Lp(a)

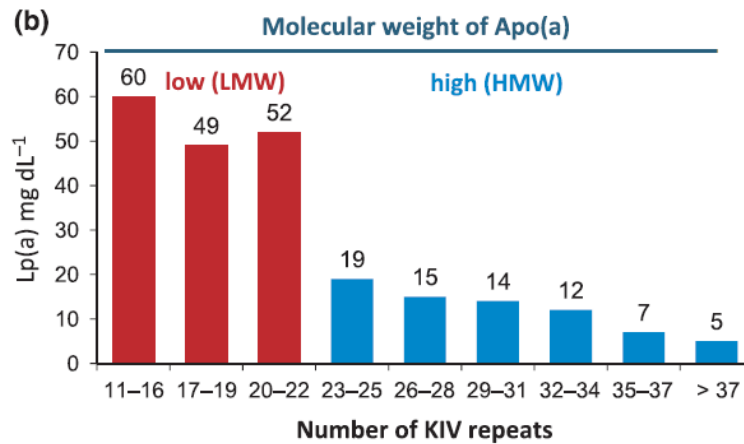
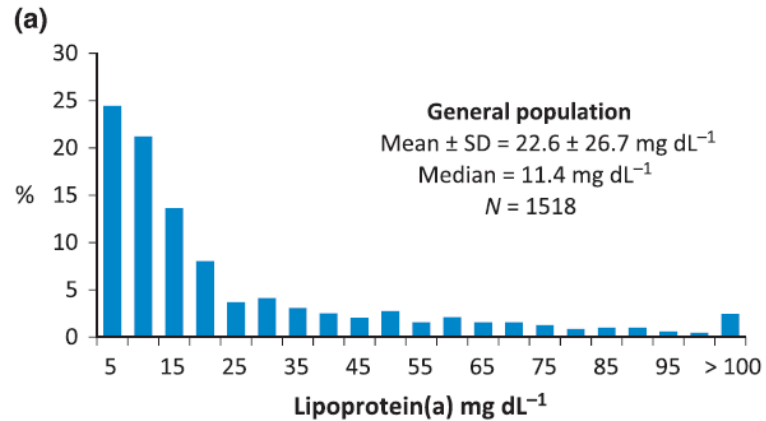
0,01 à >3 g/L \approx 2,5 - >750 nmol/L



France : 9,6 à 13 Millions de sujets à **Lp(a) \geq 125 nmol/L \approx \geq 0,5 g/L**

Monde: 1.2 à 1.5 Milliards

Influence des isoformes d' apo(a) sur la concentration plasmatique de Lp(a)



Quelle mesure de la Lp(a) ?

« Pot Pourri of problems ... F.Kronenberg. 2016 »

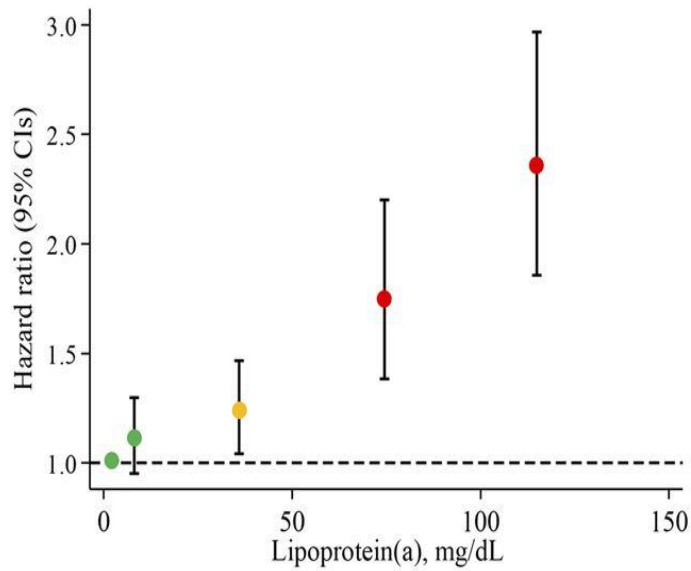
- ▶ **standardisation insuffisante des dosages plasmatiques (WHO/IFCC)**
 - serum frais B , difficultés de calibration
 - dosage immunologique **ELISA** (turbidimétrie , néphélémétrie) utilisant des Ac dirigés contre les isoformes non répétitives d' apo(a)
 - exprimé en mg/L (<312) ou dL, en nmol/L (< 75)
 - **1g/L = 100 mg/dL \approx 250 nmol/L**
 - **Seuil > 0.5 g/L \approx 125 nmol/L** dans les études d' intervention .
 - **LDL-c corrigé = LDLc - 0,3 Lp(a) masse**
 - **Non remboursé (17 euros)**

- ▶ **ADN : SNPs (rs 10455872 ou rs 3798220)**
- ▶ **Western blot des KIV 2 (lourd) ou Pulse Field Gel Electrophoresis ou qPCR : quantification des isoformes d' apo(a)**

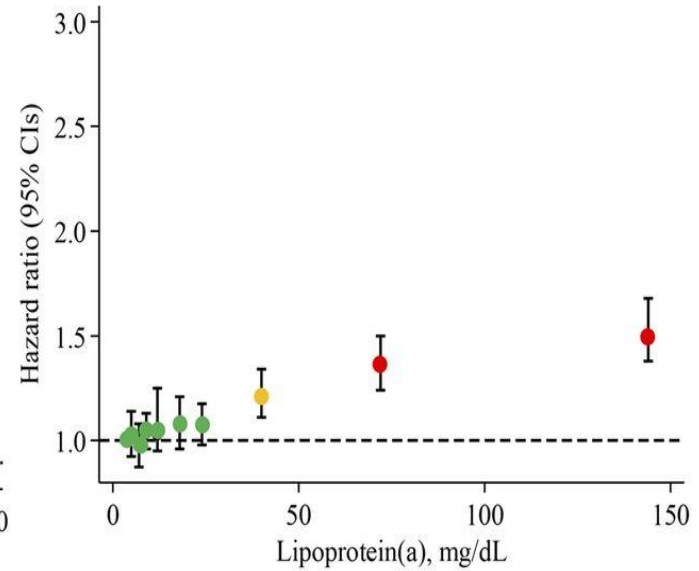
Lp(a) et RCV

Copenhagen General Population Study and
Copenhagen City Heart Study

N=58,340; 1897=myocardial infarction



Emerging Risk Factor Collaboration
N=126,634; 9336=myocardial infarction and coronary death



Lp(a) et RCV

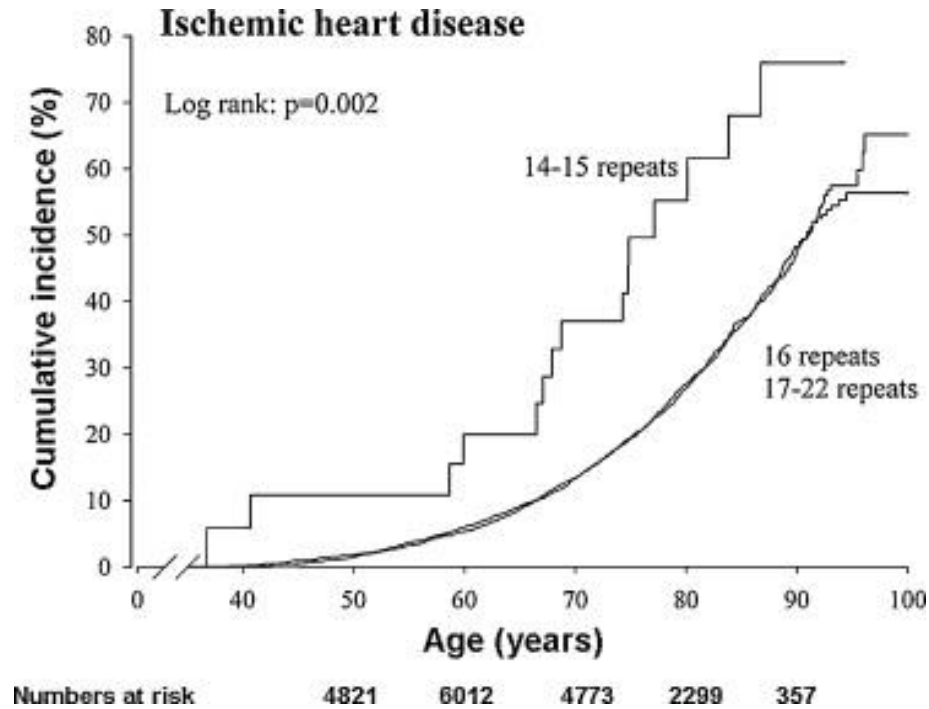


Fig. 5. Cumulative incidence of ischemic heart disease as a function of age and LPA pentanucleotide repeat genotype. Values are from the Copenhagen City Heart Study with up to 31 years of follow-up. Kamstrup et al. [104], Copyright 2008, The Endocrine Society...

Lipoprotein(a) and ischemic heart disease—A causal association? A review

Pia R. Kamstrup *Atherosclerosis*, Volume 211, Issue 1, 2010, 15–23

Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease

Robert Clarke et al. ., for the PROCARDIS Consortium

N Engl J Med
Volume 361(26):2518-2528
December 24, 2009



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Genetic Associations with Valvular Calcification and Aortic Stenosis

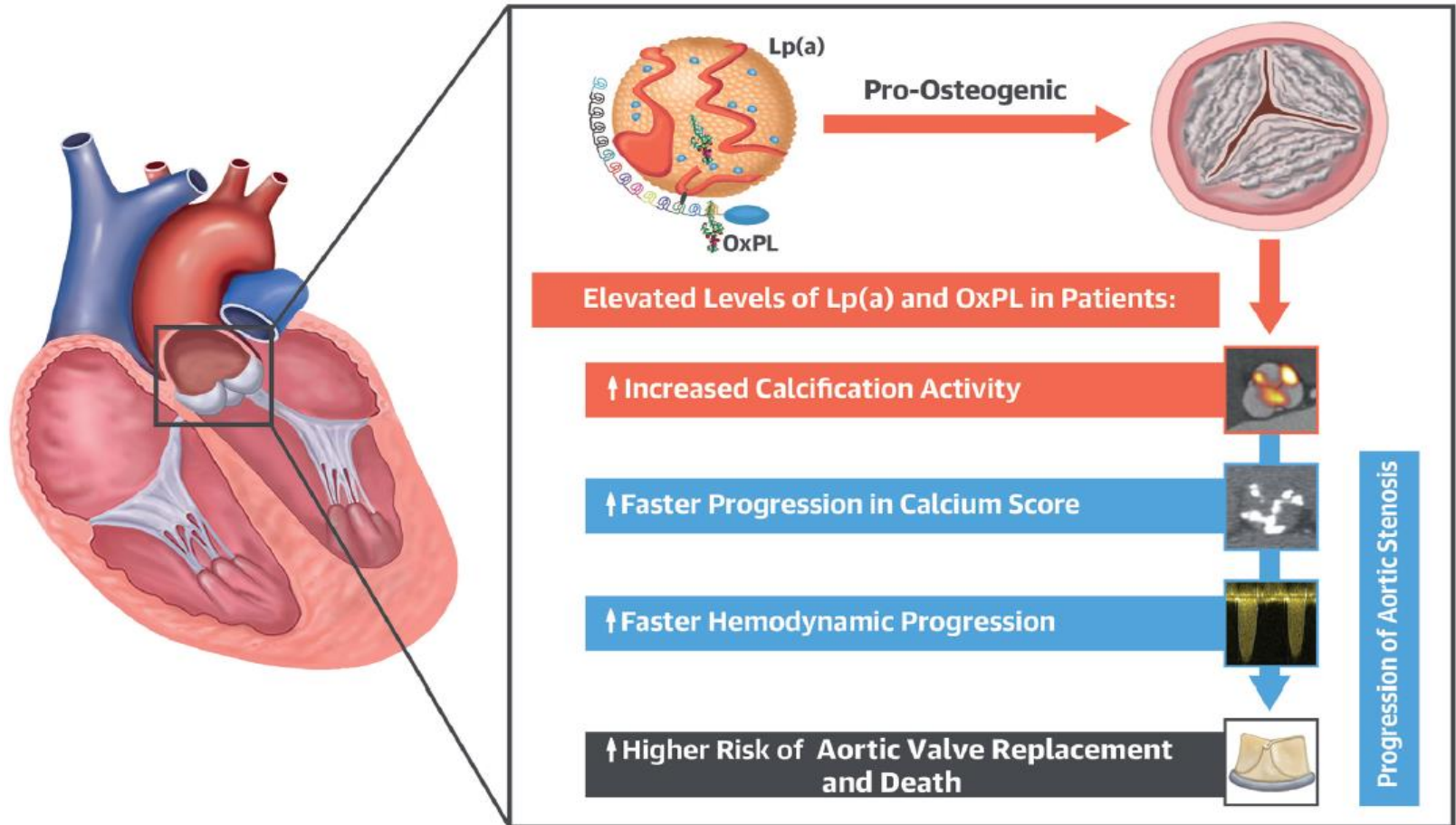
George Thanassoulis et al. for the CHARGE Extracoronary Calcium Working Group

N Engl J Med
Volume 368(6):503-512
February 7, 2013



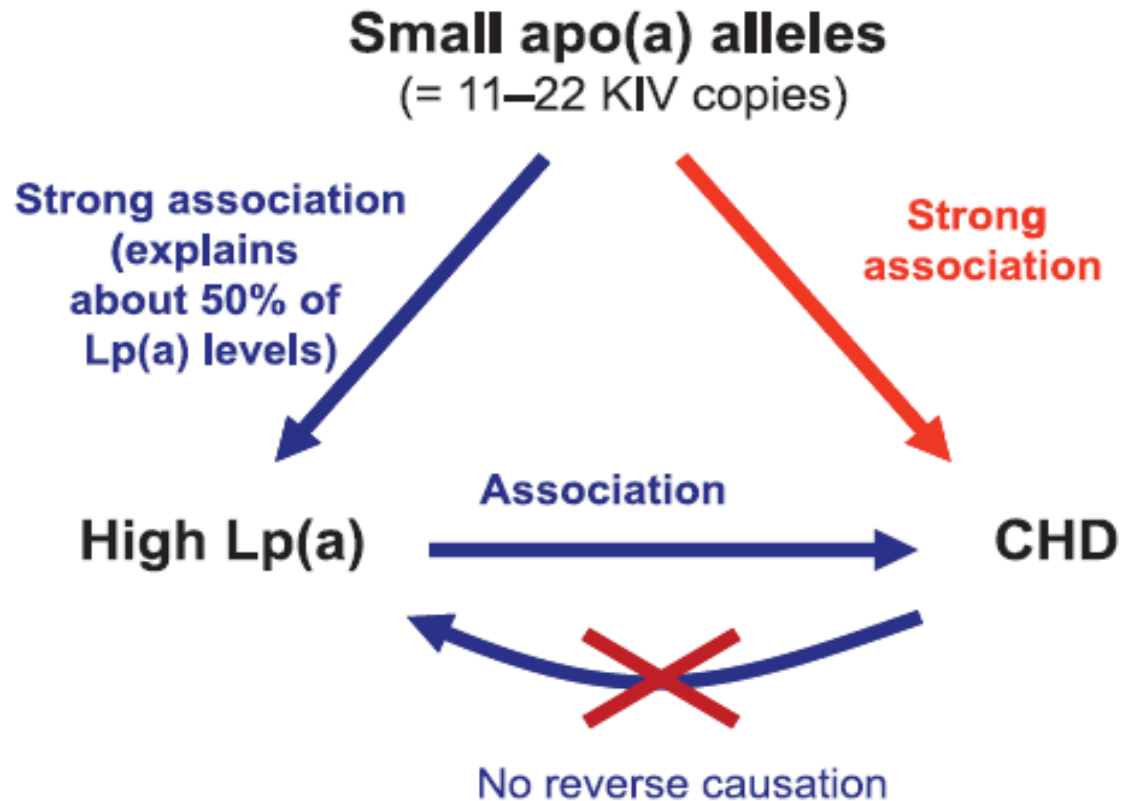
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Lp(a) et OxPL interviennent dans la progression des calcifications aortiques



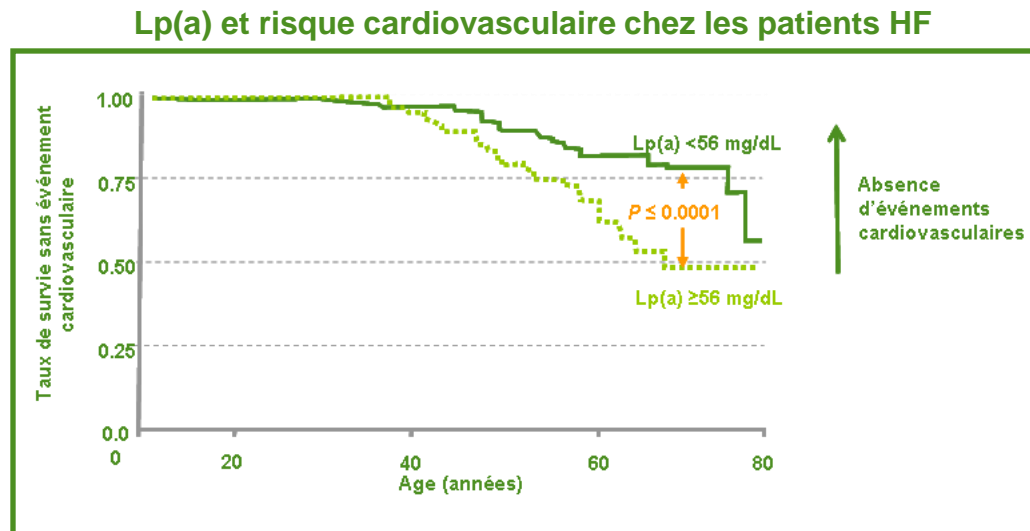
Zheng, K.H. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(17):2150-62.

Le meilleur prédicteur de risque de CHD reste le dosage de Lp(a)



Lp(a) et Hypercholestérolémie Familiale

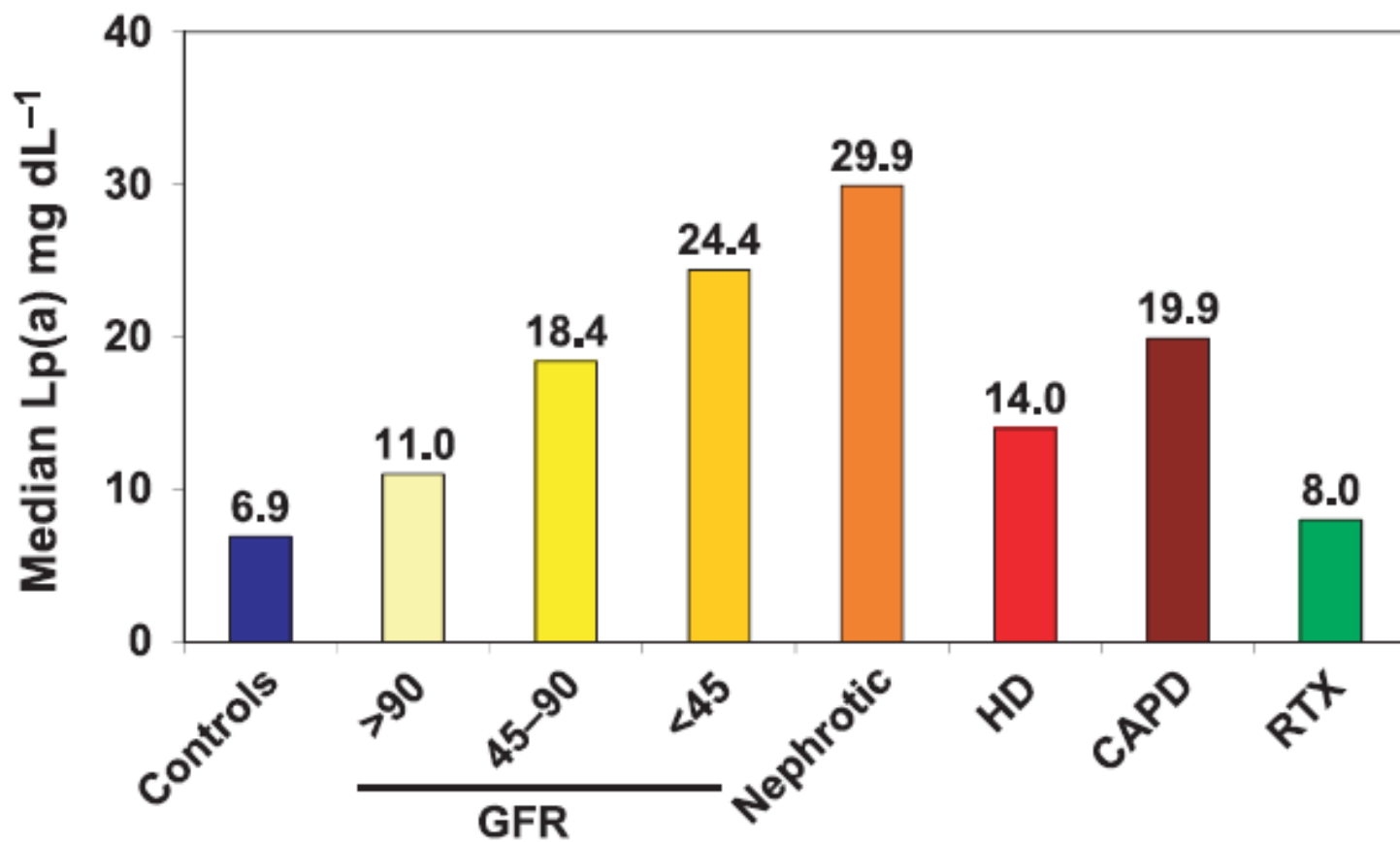
- ▶ Les sujets HF, notamment ceux à plus haut risque cardiovasculaire, auraient des taux de Lp(a) plus élevés que les sujets HF moins à risque¹.
- ▶ La Lp(a) est un facteur additif de risque cardiovasculaire important chez les sujets HF².



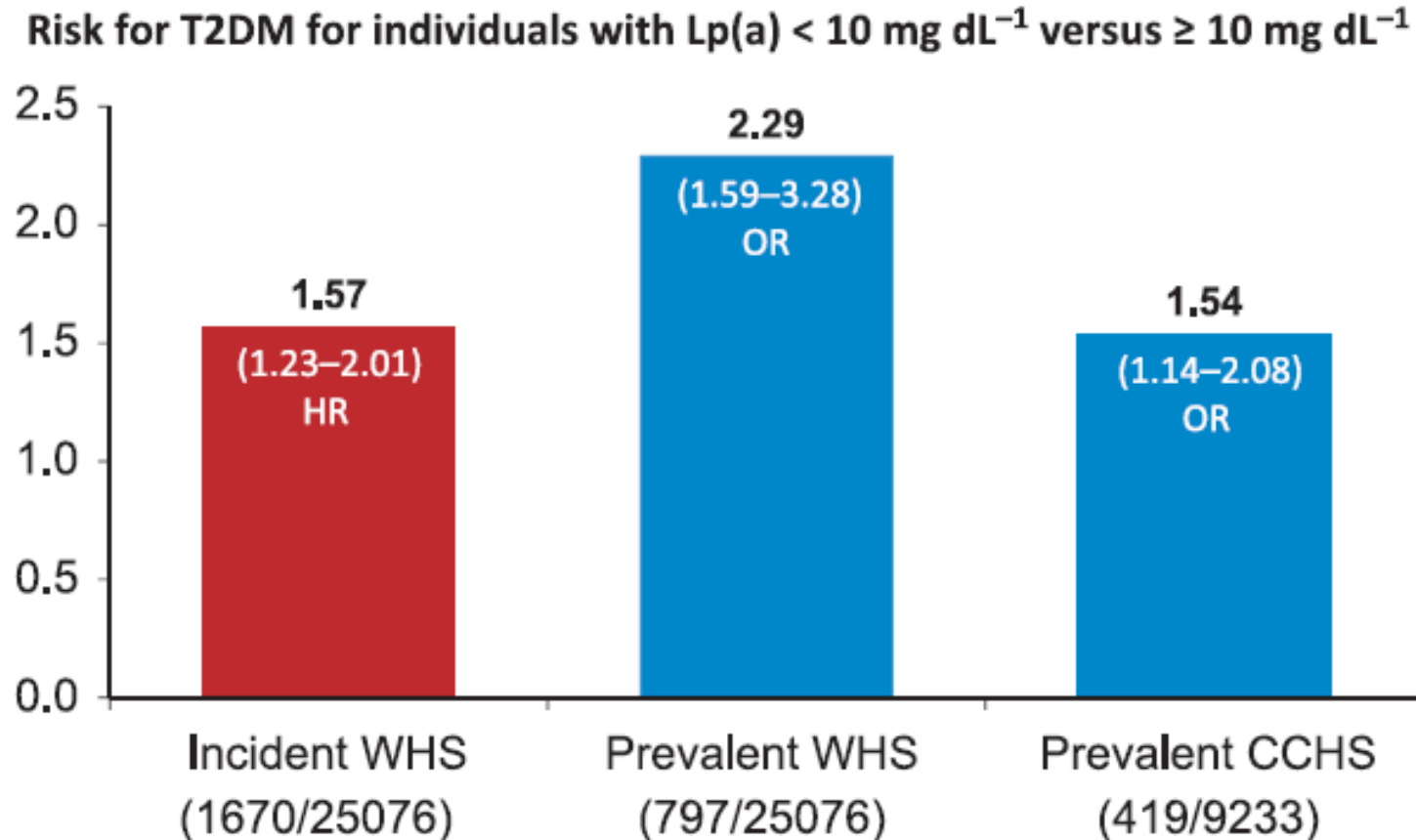
1. Nenseter *et al. Atherosclerosis*. 2011; 216(2) : 426-433.

2. Holmes *et al. Clin Chem*. 2005; 51(11) : 2067-2073.

Lp(a) et fonction rénale



Lp(a) basse et DT2



Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.

IIa

C

Lp(a) : recommandations NSFA 2021

- La Lp(a) doit être mesurée une fois chez les sujets à haut risque cardiovasculaire ou ayant des antécédents familiaux de maladie coronarienne prématurée, dans l'hypercholestérolémie familiale, dans le diabète de type 1 ou 2 et l'insuffisance rénale chronique.

- En cas de Lp(a) élevée, le LDL-cholestérol doit être calculé comme suit :

LDL-cholestérol corrigé par la Lp(a) (g/L) = LDL-cholestérol (g/L) - [Lp(a) (g/L) x 0,30].

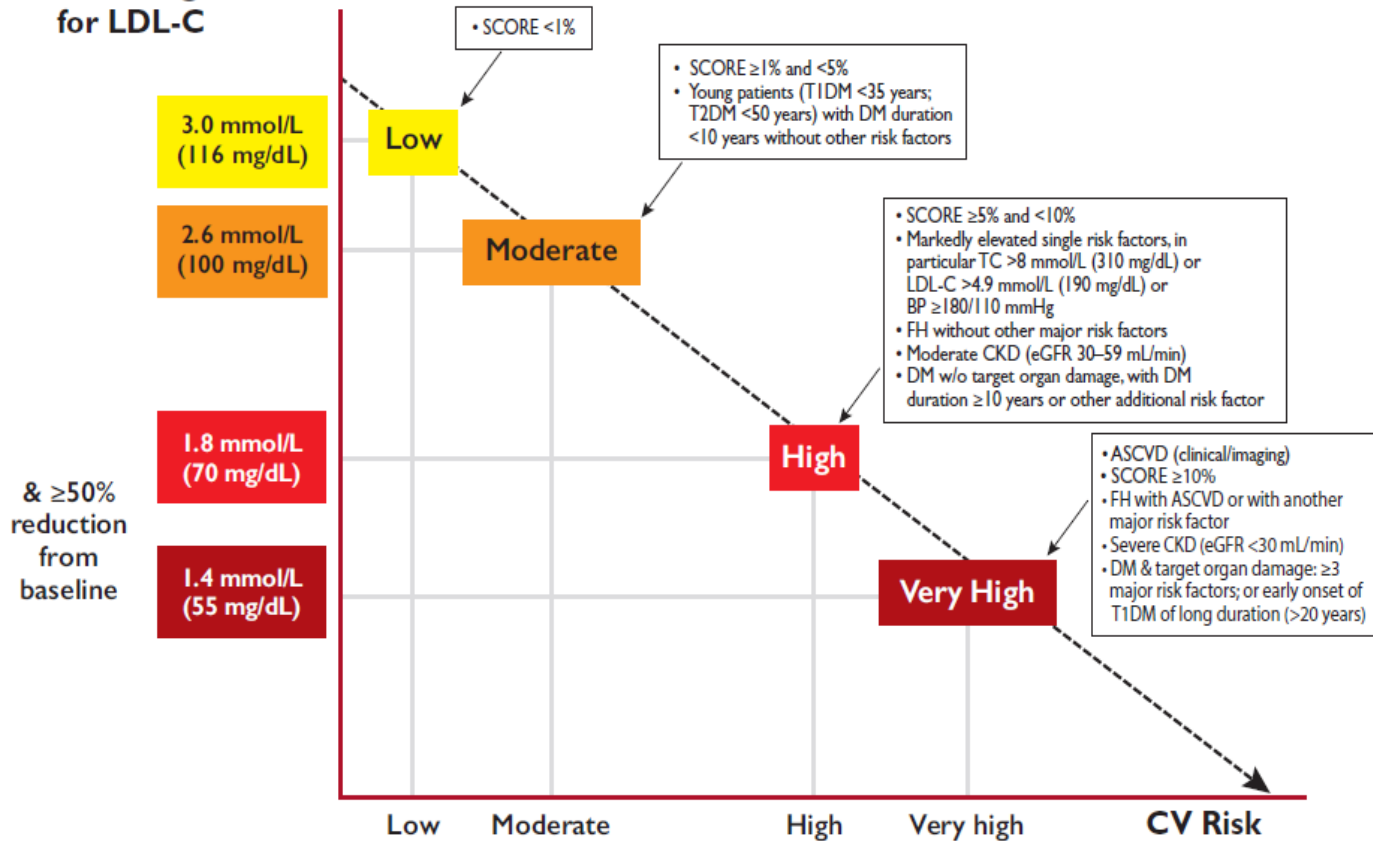
- Chez les patients d'origine caucasienne une concentration de **Lp(a) ≥ 125 nmol/L \approx $\geq 0,5$ g/L** suggère un risque accru de maladie athérotrombotique

Chez les patients présentant une **Lp(a) > 250 nmol/L (≈ 1 g/L) :**

- **le traitement hypolipémiant doit être intensifié.**
- **un traitement anti-agrégant plaquettaire mérite d'être considéré si une athérosclérose infra-clinique est suspectée (ie. Score Calcique Coronarien > 400 UA , sténose carotidienne > 50 %).**

Durlach V et al, Arch Cardiovasc Dis. 2021;114(12):828-47

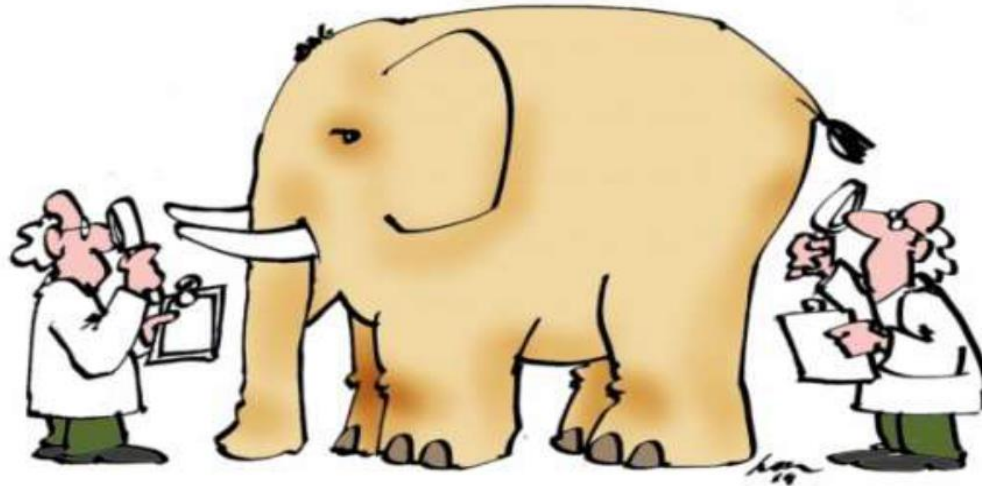
Treatment goal for LDL-C



Discordances Recos ESC 2019

Lipides et Diabète à propos de la Lp(a)

« Les recommandations ça peut tromper énormément !!! »



"Statistics: The only science that enables different experts using the same figures to draw different conclusions."

Evan Esar



▶ Inefficacité des thérapeutiques hypolipémiantes habituelles

- Statines, fibrates, ezetimibe ...
- Acide nicotinique
 - AIM-HIGH et HPS-THRIVE <0
- Autres (< -10%) : oestrogènes
hormones thyroïdiennes, NAC, IEC, ...

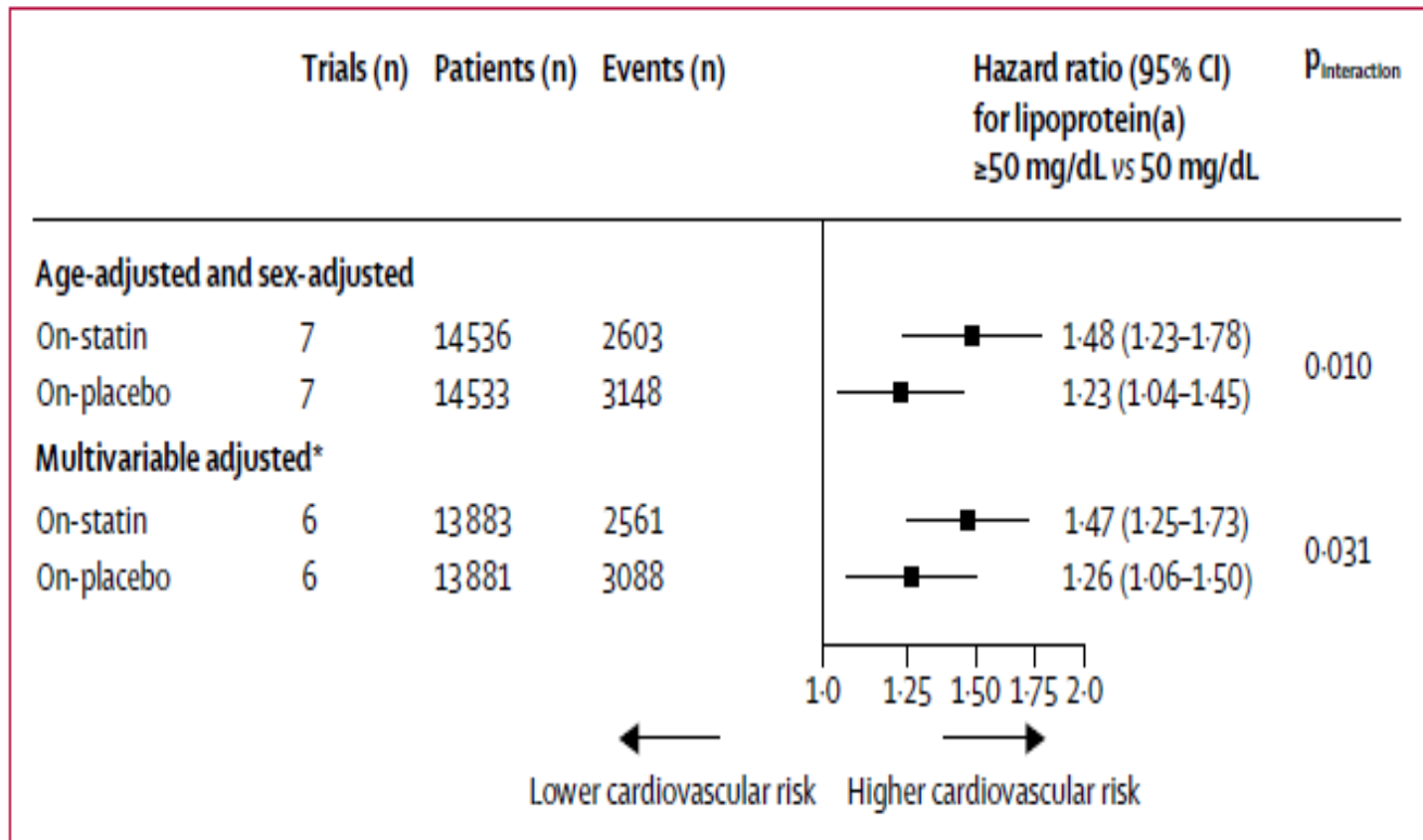
▶ Seule efficace : **la lipaphérèse**

▶ Intérêt des nouvelles thérapeutiques

- Inhibiteurs de la CETP (anacetrapib)
- **Anti-PCSK9** (alirocumab , evolocumab)
- Inhibiteurs de la MTP (Lomitapide)
- **ASO** anti apoB (mipomersen) et **anti-apo(a)**
- **Si.rna anti-apo(a)**

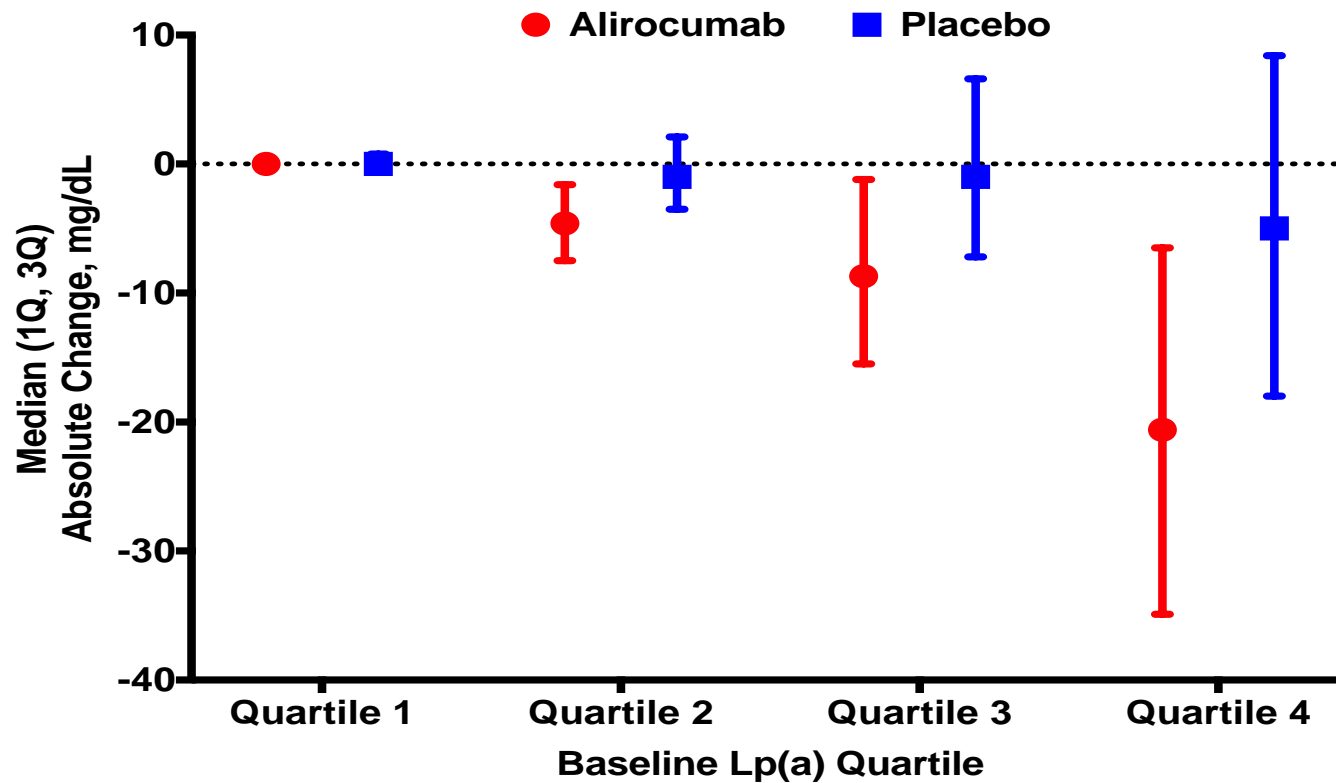


Lp(a) et patients sous statines



Willeit P et al. *Lancet*. 2018;392:1311-20.

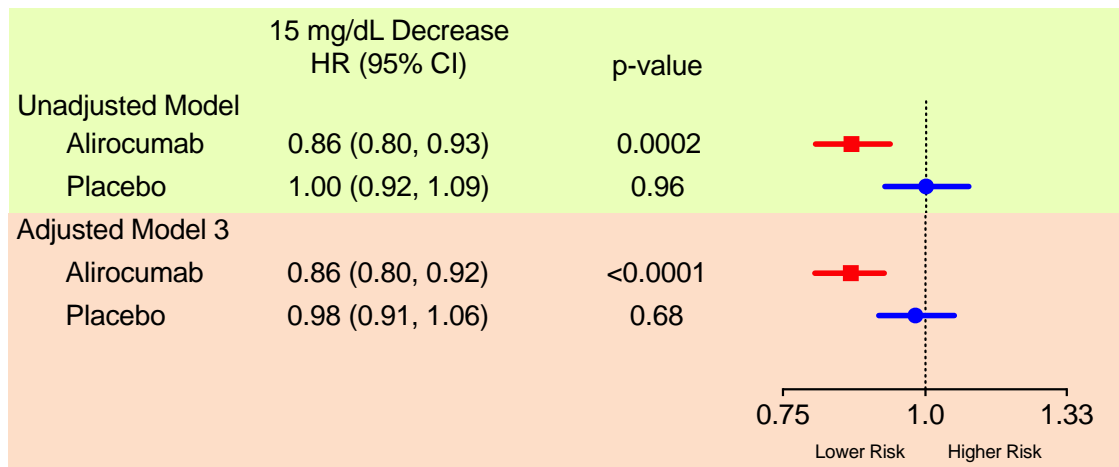
Effets de l' Alirocumab sur la Lp(a) et le RCV après un SCA



(Bittner VA. J Am Coll Cardiol 2020;75:133–44)

**Change in Lp(a) predicts lower risk of MACE independently of LDL change:
for every 15 mg/dL decrease in Lp(a), there is a 14% RRR in MACE**

Time-Weighted Moving Average Lp(a) Absolute Change From Baseline vs MACE



Adjusted for Demographic variables, baseline Lp(a) and LDL-C, change in LDL-C and clinical variables

Models fit separately for each treatment group

*Demographic variables: age, sex, race, region

†Clinical variables: time from ACS, BMI, diabetes, smoking history

Alirocumab Placebo

Bittner VA. J Am Coll Cardiol 2020;75:133–44

ClinicalTrials.gov: NCT01663402

Indications des LDL-aphérèses pour les patients à Lp(a) élevée.

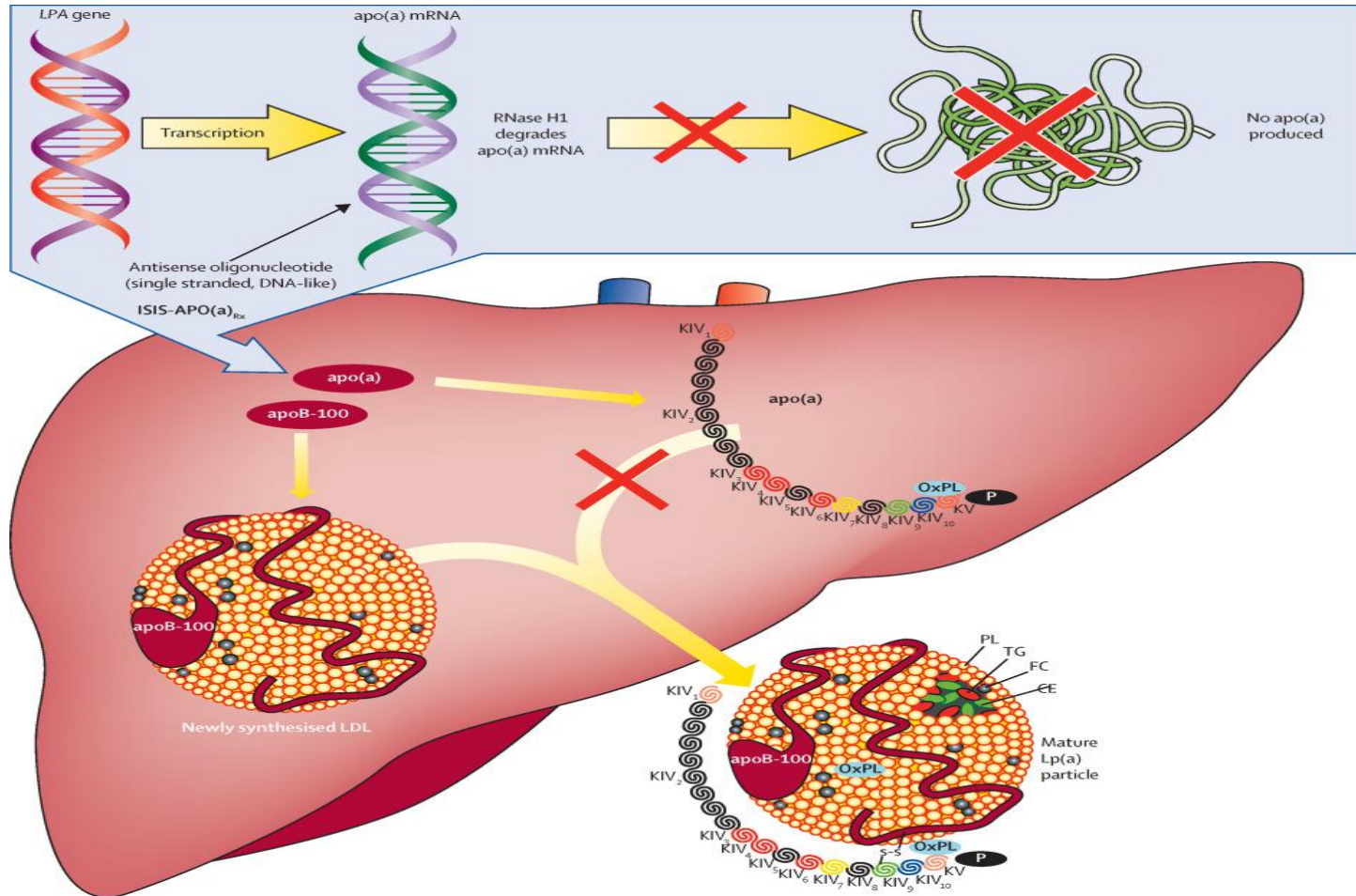
- réduction - 73 % Lp(a) plasmatique



Si

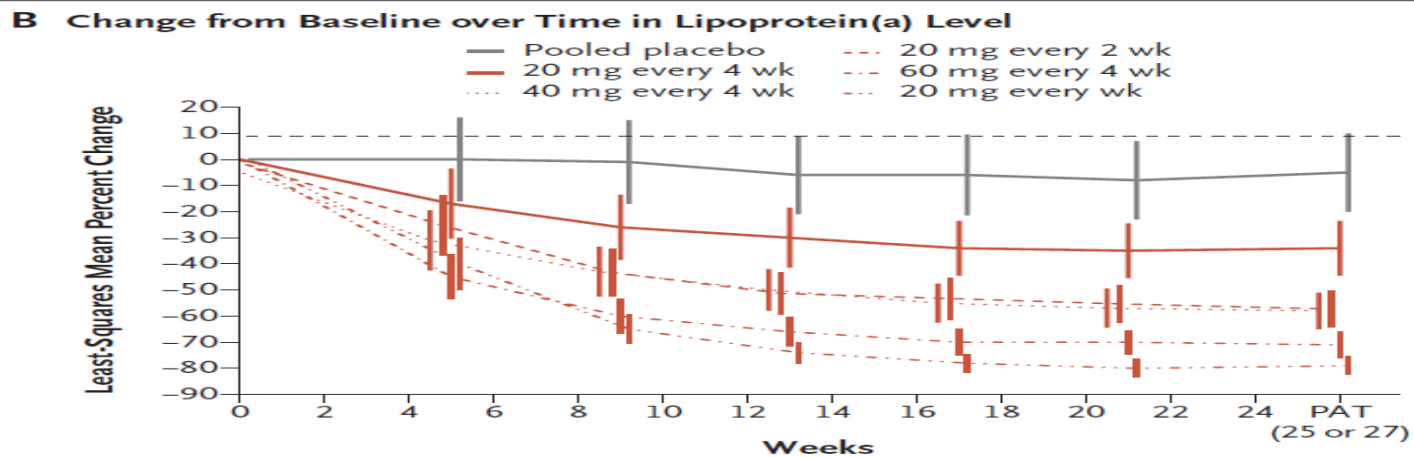
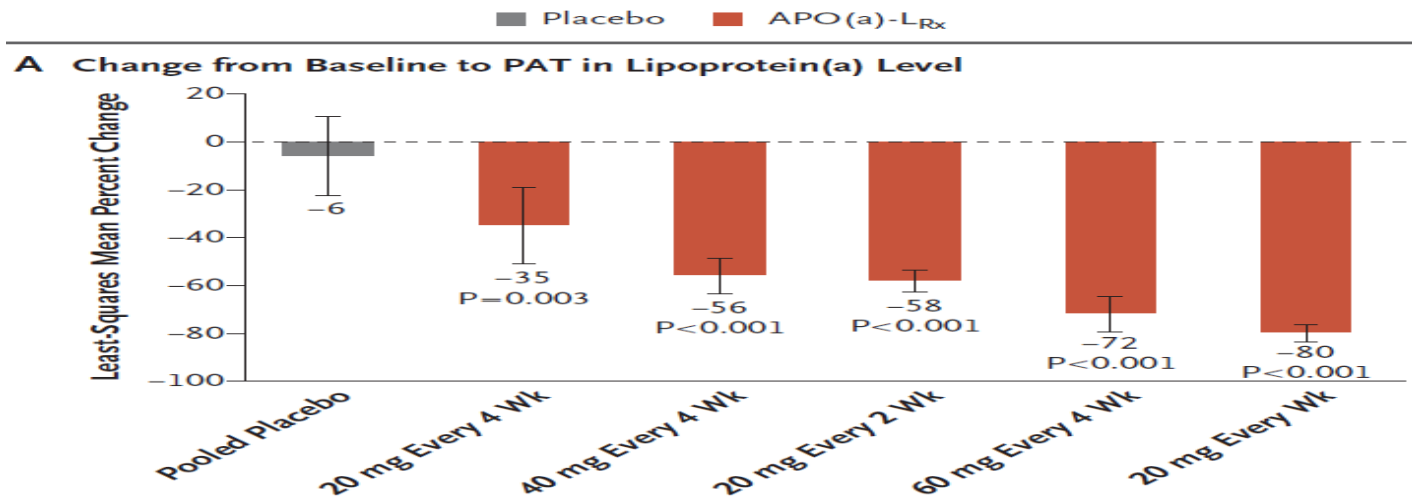
- sujet jeune avec HF non contrôlée
- prévention secondaire
- et $Lp(a) > 0,50 \text{ g /L}$

ASO anti apo(B100)-apo(a)



Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease

Tsimikas S, et al, NEJM, Jan 2020



Mr R. âgé de 46 ans , maçon au chômage , ATCD familiaux de coronaropathie et d' HF (mère , sœur) , observant

- ▶ **Coronarien depuis 2012 , tri-tronculaire multistenté (4SCA) , tabagisme persistant . Pas de diabète , ni d' HTA, IMC 24,7**
- ▶ **Sous BASIC + Atorvastatine 80mg et Ezetimibe 10 mg**
 - LDLC 2,58 g/L (6.65 mmol/L) avec HDL-C et TG nx
 - HF probable (génotypage négatif)
- ▶ **CAT après son 5 éme SCA (+ 2 stents) ?**
 - Dosage (s)
 - Traitement (s)

Mr R. âgé de 46 ans (suite)

- ▶ **Coronarien depuis 2012 , multistenté (6 SCA) tri-tronculaire , sevrage tabagique.**
- ▶ **Sous BASIC + Atorvastatine 80 et Ezetrol 10**
 - LDLC 2,58 g/L
 - Lp(a) 1,56 g/L (370 nmol/L)
- ▶ **Puis adjonction d' evolocumab (140 mg/15j)**
 - LDLC 2,36 g/L (- 8,1 %)
 - Lp(a) 1,45 g/L (-7,4 %)
- ▶ **LDL-Lp(a) aphérèse depuis 2 ans ,**

Bilan lipidique chez son fils de 21 ans , fumeurs (15(c/j) IMC 26.9

- LDL.C 1.90g/L (4.94 mmol/L)
- Lp(a) > 1g/L (> 250 nmol/L)
- LDL.C corrigé = $1.93 \text{ g/L} - 0.3 \text{ g/L} = 1.60 \text{ g/L}$

+ Tabagisme = Sujet à haut RCV

Lp(a) et associations de patients

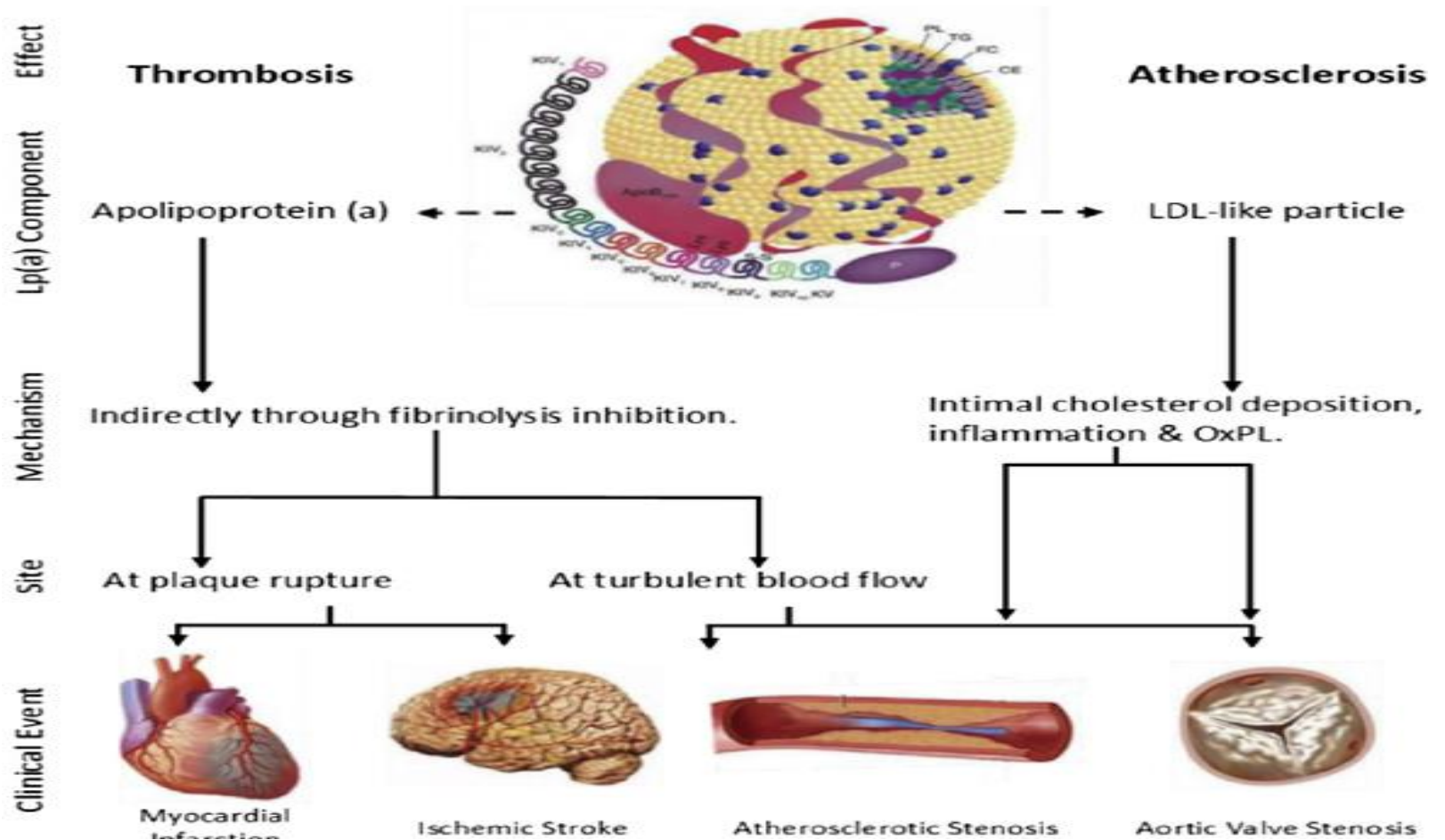
- Lp(a) foudation (anglo-américaine) créée par S.Revill (2013-20)

www.lipoproteinafoundation.org

- ASSOCIATION NATIONALE DES HYPERCHOLESTEROLEMIES FAMILIALES ET Lp(a) (2021)



Lipoprotein(a)



Wilson et al, *JClinLipidol*, 2019

Conclusions

- ▶ **Lp(a) : lipoprotéine athéro-thrombogène dont la concentration est génétiquement déterminée**
- ▶ **Impliquée le risque d'athéro-thrombose chez l'adulte, de sténose valvulaire aortique chez le sujet âgé et de maladie thrombo-embolique chez l'enfant.**
- ▶ **Mécanismes d' actions complexes et partiellement élucidés**
- ▶ **Dosage simple (non remboursé en France) , qui reste le meilleur prédicteur de RCV**
- ▶ **Recommandations Lp(a) française (NSFA) publiée dec ,2021**
- ▶ **Thérapeutique spécifiques à venir (ASO , si RNA...)**
 - **réduction de 0,65-1g/L de la Lp(a) pourrait produire un effet équivalent à celui d'une diminution de 0.38g/L de LDL-c.**