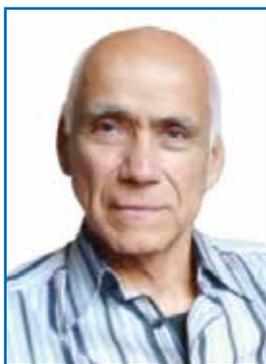


Le dossier – Lipidologie

La Lp(a), le consensus français



E. ANGLÈS-CANO
UMR-S1140 Inserm – Université Paris
Cité, Faculté de Pharmacie, PARIS.

Depuis sa découverte par Kåre Berg en 1963, l'élévation de la lipoprotéine(a), ou Lp(a), est reconnue comme un puissant facteur prédictif du risque cardiovasculaire. Des variations interindividuelles très importantes de sa concentration (0,01- > 3 g/L; ≈ 25 nmol/L-750 nmol/L) sont déterminées par des facteurs génétiques. Le mode de vie et les risques comportementaux (alimentation, sédentarité, tabagisme) n'influencent pas la concentration de la Lp(a) qui reste essentiellement constante tout au long de la vie d'un individu.

Les concentrations moyennes de Lp(a) sont caractéristiques d'une population donnée. Ainsi, les concentrations les plus élevées sont observées dans les populations africaines, suivies par ordre décroissant par les populations d'origine arabe, sud-asiatique, européenne, latino-américaine et est-asiatique [1]. Cela soulève la question de la pertinence de l'utilisation d'un seuil unique et général dans la relation entre les concentrations circulantes et les seuils cliniques [1].

■ Qu'est-ce que la Lp(a) ?

La Lp(a) est une lipoprotéine à deux composants distincts : elle associe la lipoprotéine LDL et une glycoprotéine de taille variable, l'apolipoprotéine (a), apo(a), liée à l'apoB100 des LDL par un pont disulfure. Le gène codant pour l'apo(a) a évolué par duplications, délétions et mutations ponctuelles de parties du gène du plasminogène [2]. Le plasminogène est une glycoprotéine monocaténaire de 92 kDa constituée de 5 domaines "kringle" (K1 à K5, structures hélicoïdales en forme de bretzel) et d'une région protéinase (*fig. 1*) [3]. Les K1 et K4 contiennent chacun un site qui lie le plasminogène à la fibrine où il est converti en plasmine, l'enzyme fibrinolytique, par l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) qui clive la liaison Arg561-Val562.

L'apo(a) possède une copie du K5, une région protéinase avec une substitution Ser561-ile562 qui lui fait perdre son potentiel fibrinolytique, et 10 types différents de copies du K4 du plasminogène. Une de ces copies, le K4 type 2, est présente en nombre variable (2 à 40). Il en résulte de multiples isoformes d'apo(a) dont la taille varie de 250 à 800 kDa, selon le nombre de K4 et le degré de glycosylation. Ce polymorphisme de taille de l'apo(a) est inversement lié à la concentration de Lp(a). Le K4 type 9 de ces isoformes d'apo(a) possède un résidu cystéine supplémentaire qui assure la liaison covalente entre l'apo(a) et la Cys3734 de l'apoB100 et donc la formation de la particule Lp(a). Le K4 type 10 contient un site de liaison à la fibrine similaire à celui du K4 du plasminogène qui est également présent sur les K4 type 5 à 8 bien que légèrement modifié.

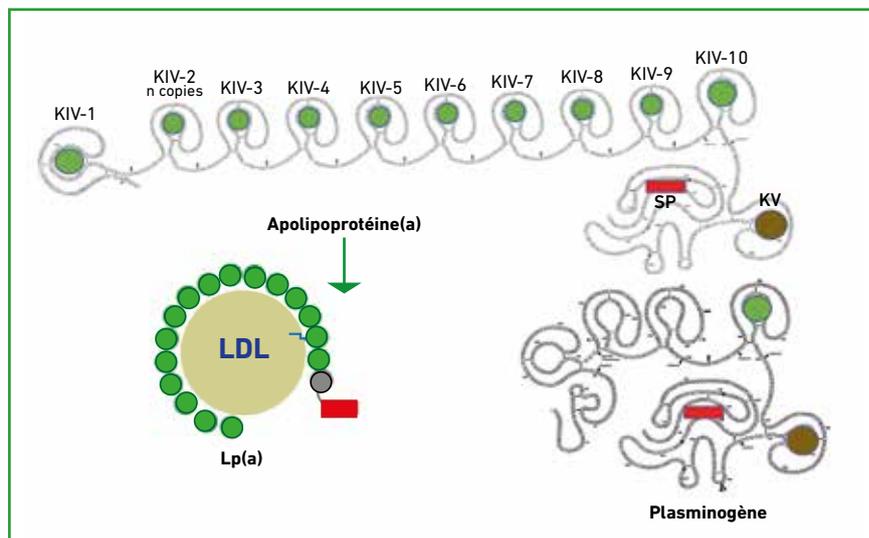


Fig. 1 : Lp(a)/apo(a). La Lp(a) est une particule complexe composée d'un noyau lipidique et de deux apolipoprotéines liées par un pont disulfure : l'apoB100 et l'apo(a). La figure montre le haut degré d'homologie structurelle entre la glycoprotéine apo(a) et le plasminogène, le précurseur de l'enzyme fibrinolytique plasmine. L'apo(a) est constituée de 10 types différents de copies du kringle 4 du plasminogène (K4 dans l'apo [a]). L'un de ces kringles (KIV-2), est présent en nombre variable. Le KIV-9 est lié de manière covalente à l'apoB100 par un pont disulfure. En outre, l'apo(a) possède des copies uniques du kringle 5 du plasminogène (K5) et un domaine sérine protéinase (SP) inactif.

La relation causale entre la Lp(a) et le risque athérotrombotique s'explique par son effet antifibrinolytique et donc prothrombotique qui est directement lié à un paradoxe : l'apo(a) et le plasminogène ont une structure similaire permettant leur liaison à la fibrine mais des actions opposées dans le thrombus fibrino-plaquettaire, l'apo(a) n'ayant aucune activité fibrinolytique. Ainsi, une compétition entre le plasminogène et l'apo(a) limite la quantité de plasminogène lié à la fibrine, diminue la formation de plasmine et inhibe la fibrinolyse, contribuant ainsi à la consolidation du thrombus et au dépôt de cholestérol [4]. Par conséquent, en plus de son effet antifibrinolytique, la Lp(a) contribue à la progression de l'athérosclérose par le dépôt de son riche contenu en cholestérol sur les sites de formation de la plaque. Les phospholipides oxydés de la Lp(a) localisés dans les lésions des valves artérielles et aortiques peuvent induire une inflammation et une calcification interstitielle de la valve du feuillet aortique ainsi que la différenciation ostéogénique, entraînant une sténose calcifiante de la valve aortique [5].

Les pathologies associées à la Lp(a) (fig. 2)

Des études expérimentales, épidémiologiques et génétiques confirment que l'élévation de Lp(a) est liée de manière causale à la survenue d'infarctus du myocarde (IDM), d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de rétrécissements aortiques après ajustement sur l'âge et le sexe [6]. Ce lien de causalité a été renforcé par l'évaluation des isoformes d'apo(a). En effet, plus la proportion d'isoformes de faible masse moléculaire est importante, plus la concentration de Lp(a) est élevée et plus le risque athérotrombotique et ses manifestations cliniques augmentent : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, calcifications et sténose de la valve aortique.

La sténose aortique est la maladie valvulaire la plus fréquente, elle est le plus souvent associée à la calcification dégénérative de la valve aortique liée à l'âge [5]. La démonstration que la Lp(a) est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral n'est pas aussi forte que la relation avec les maladies coronariennes.

Cependant, une association significative et indépendante d'un risque accru d'AVC ischémique avec une Lp(a) élevée a été trouvée à la fois dans des études cas-témoins et des études de cohorte prospectives [7].

Indications du dosage de la Lp(a) : le consensus français

Dans le contexte clinique susmentionné, la standardisation du dosage de la Lp(a) suscite actuellement un grand intérêt [8]. La quantification précise de la Lp(a) en unités molaires, non affectée par le polymorphisme de taille de l'apo(a), aura un impact considérable non seulement sur la stratification du risque cardiovasculaire, mais aussi sur le suivi clinique des patients traités par de nouvelles thérapies hypolipémiantes ciblant la Lp(a). Par exemple, les oligonucléotides antisens anti-apo(a) et les petits ARN interférents qui réduisent sensiblement les concentrations circulantes de Lp(a) [9]. Cependant, ces médicaments sont susceptibles d'avoir des effets très différents selon les populations étudiées.

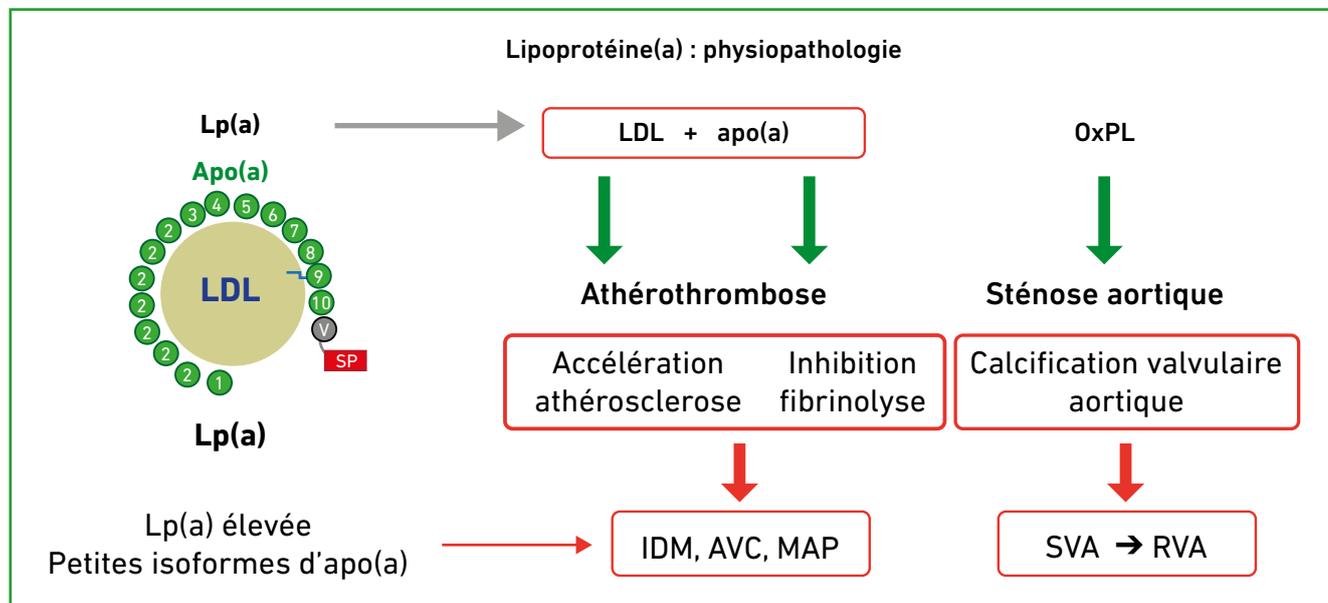


Fig. 2 : Liens de causalité entre des concentrations plasmatiques élevées de Lp(a) et les maladies vasculaires athérosclérotiques ainsi que la sténose de la valve aortique (SVA). IDM: infarctus du myocarde; AVC: accident vasculaire cérébral; MAP: maladie artérielle périphérique; RVA: remplacement de la valve aortique. OxPL: phospholipides oxydés.

Le dossier – Lipidologie

Le groupe de consensus de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA) a récemment recommandé que la Lp(a) soit mesurée chez les sujets à haut risque cardiovasculaire souffrant d'une maladie coronarienne prématurée, en cas d'hypercholestérolémie familiale, chez ceux qui ont des antécédents familiaux de maladie coronarienne et chez ceux qui présentent une maladie coronarienne récurrente malgré un traitement hypolipidémiant [10]. En raison de sa pertinence clinique, le coût du test Lp(a) devrait être pris en considération par les autorités sanitaires et couvert par la Sécurité sociale.

POINTS FORTS

- La Lp(a), joue un rôle causal dans les maladies cardiovasculaires et la sténose de la valve aortique.
- La Lp(a) est une particule de type LDL contenant une glycoprotéine spécifique, l'apo(a).
- L'apo(a) est un dérivé du plasminogène sans activité fibrinolytique, qui agit comme un antifibrinolytique et favorise le développement des thromboses.
- Le meilleur prédicteur du risque de maladies cardiovasculaires est la concentration circulante de Lp(a).
- La Lp(a) doit être mesurée une fois chez les sujets à haut risque cardiovasculaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. PARE G, CAKU A, McQUEEN M, ANAND SS *et al.* Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. *Circulation*, 2019;139:1472-1482.
2. KRONENBERG F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016;30:87-100.
3. XUE Y, BODIN C, OLSSON K. Crystal structure of the native plasminogen reveals an activation-resistant compact conformation. *J Thromb Haemost*, 2012;10:1385-1396.
4. ANGLÈS-CANO E, DE LA PEÑA DÍAZ A, LOYAU S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). *Ann N Y Acad Sci*, 2001;936:261-275.
5. KAMSTRUP PR, TYBJAERG-HANSEN A, NORDESTGAARD BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63:470-477.
6. Emerging Risk Factors Collaboration; ERQOU S, KAPTOGE S, PERRY PL *et al.* Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*, 2009;302:412-423.
7. NAVE AH, LANGE KS, LEONARDS CO *et al.* Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2015;242:496-503.
8. RUHAAK LR, COBBAERT CM. Quantifying apolipoprotein(a) in the era of proteoforms and precision medicine. *Clin Chim Acta*, 2020;511:260-268.
9. LIPPI G, FAVALORO EJ, SANCHIS-GOMAR F. Antisense lipoprotein[a] therapy: State-of-the-art and future perspectives. *Eur J Intern Med*, 2020;76:8-13.
10. DURLACH V, BONNEFONT-ROUSSELOT D, BOCCARA F *et al.* Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Atherosclérose (NSFA). *Arch Cardiovasc Dis*, 2021;114:828-847.

Merci au Pr Vincent Durlach (CHU de Reims) pour son analyse critique de cet article et au Groupe de consensus de la NSFA sur la Lp(a) dont je rapporte ici le consensus français.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.