

La lipoprotéine (a) un biomarqueur révélateur



Projet d'érudition
Camille Beaulieu et Émilie Corbeil
Supervisé par Dre Pacitto-Allard
Université de Montréal
UMF Cité-de-la-Santé
Juin 2023

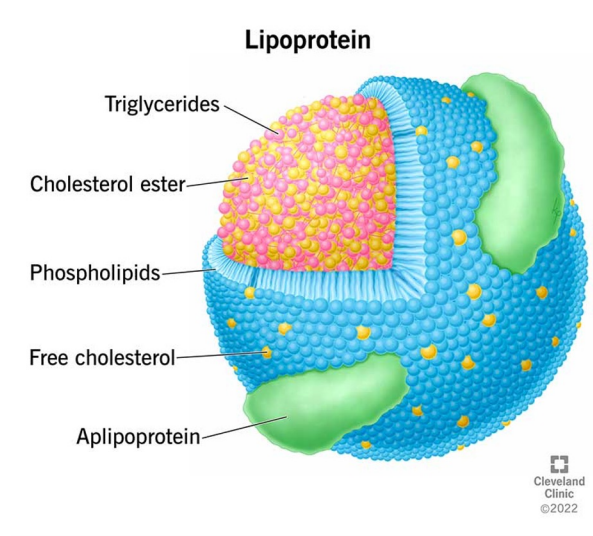
CONFLIT D'INTÉRÊTS



Aucun

Lipoprotéine (a)

- Lp(a) : lipoprotéine de basse densité (LDL)
 - apo(a) + apo B
- Niveaux sériques stables dès l'âge de 5 ans



↑ 5 X

Risque d'**infarctus du myocarde**

↑ 1,7 X

Risque d'**AVC ischémique**

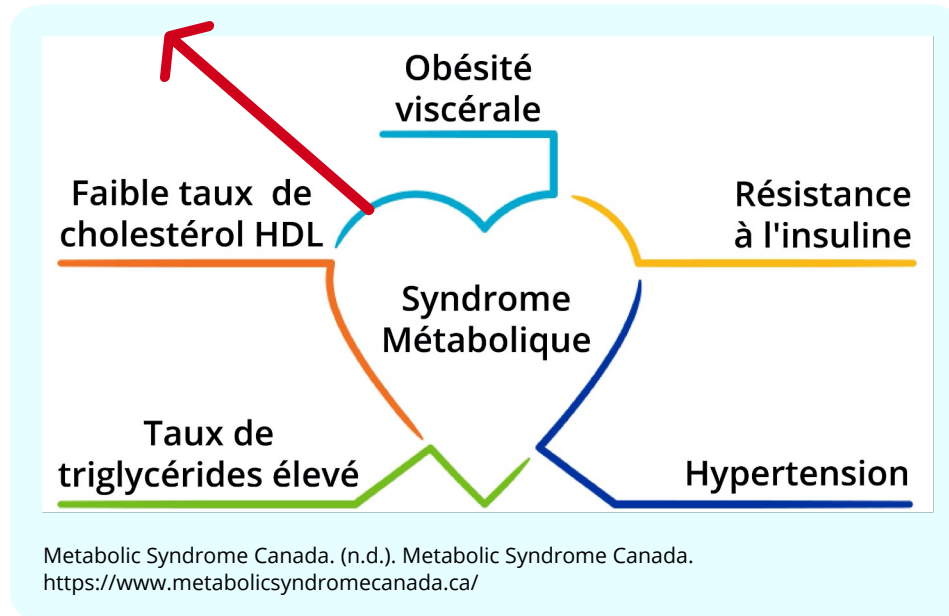
↑ 1,5 X

Mortalité cardiovasculaire

CONTEXTE

- Syndrome métabolique en recrudescence
- Nécessité d'agir en amont
- Lignes directrices divergentes sur l'usage de la Lp(a)

Lipoprotéine (a)



MODES DE DÉPISTAGE

Pour tous :

- Histoire et examen physique
- Bilan lipidique standard (CT, C-LDL, C-HDL, TG, C-non-HDL)
- Glycémie à jeun (GJ) ou hémoglobine glyquée (A1c)
- TFGe
- Lipoprotéine(a) - une fois dans la vie du patient, avec un dépistage initial

Facultatif :

- Apo B
- Rapport albumine urinaire/créatinine (si TFGe < 60 mL/min/1,73 m², hypertension or diabète)



QUESTION DE RECHERCHE



Comprendre **l'indication**,
l'interprétation ainsi que
l'application clinique du dosage de
la **lp(a)** en **prévention primaire** du
risque cardiovasculaire chez la
population adulte générale.



Méthode

Recherche dans 3 bases de données:



Medline

Recherche par MeSH et mots clés :

- Heart disease risk factors OR cardiovascular risk OR cardiovascular risk factors OR risk factor for heart disease



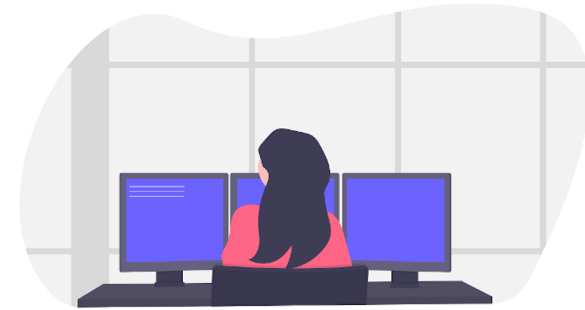
Embase

AND



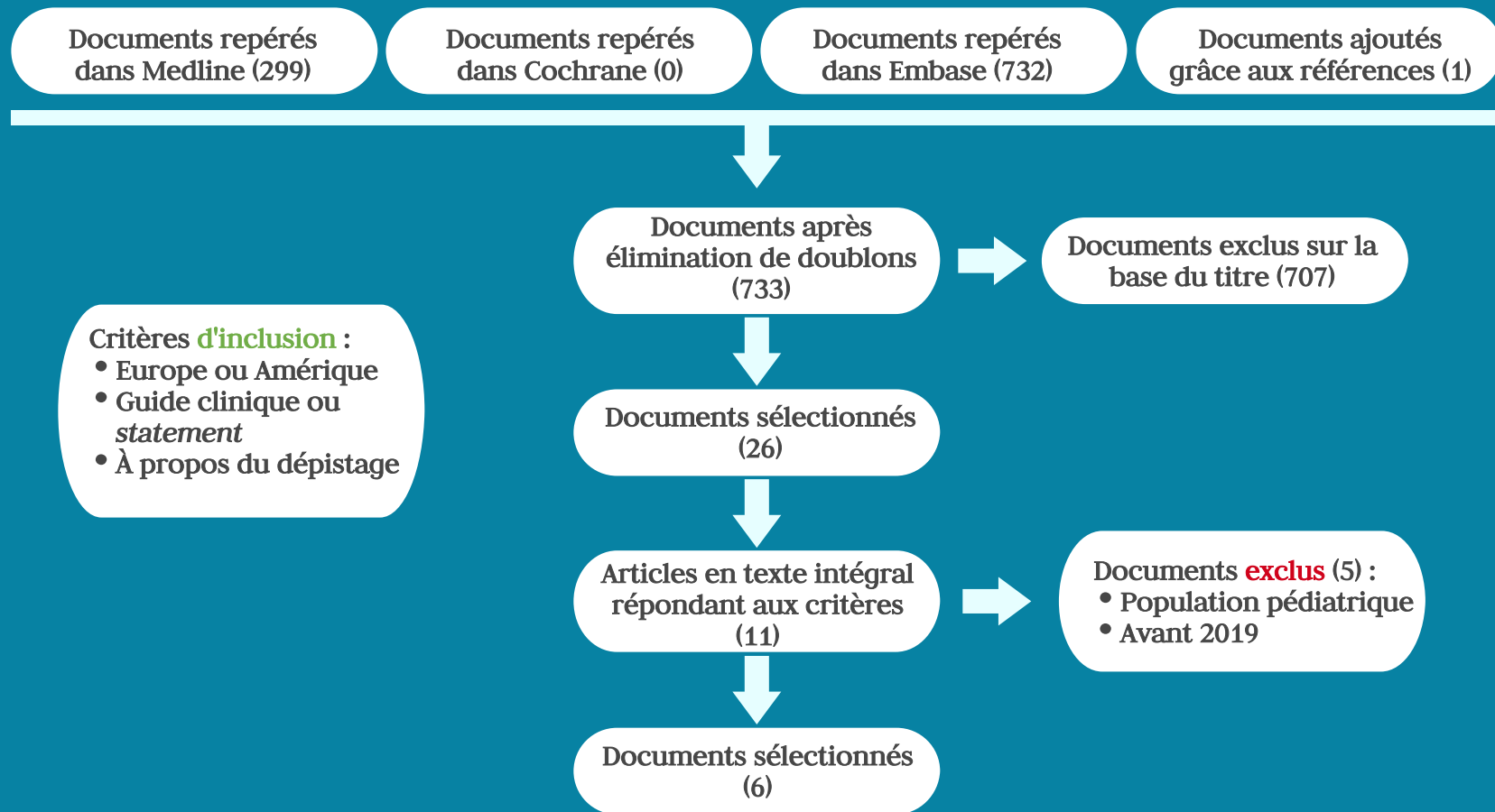
Cochrane

- Lipoprotein(a) OR lipoprotein(a-) OR lipoprotein lpa(a) OR lopiprotein a OR lipoprotein(a)



Période retenue
2019 - 2023

Méthode



Articles sélectionnés

Guide A	Guide B	Guide C	Guide D	Guide E	Guide F
2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults	Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association	Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association	Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA)	HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action	Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement
Canada	États-Unis	États-Unis	Pays-Bas	Royaume-Uni	Royaume-Uni
2021	2022	2021	2021	2019	2022



Résultats principaux

Discussion



Guide A : 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults

Canada, 2021

• **Qui dépister ?**

- Tous les patients, une seule fois, au dépistage initial (≥ 40 ans ou avant si conditions spécifiques :

- Athérosclérose
- Anévrisme aorte abdominale
- DB
- HTA
- Tabagisme
- Stigmates de DLP
- ATCDs familiaux de maladie athérosclérotique précoce
- ATCDs familiaux de DLP
- IRC (DFG ≤ 60 ml/min/m² ou RAC ≥ 3 mg/mmol)
- Obésité
- Maladie inflammatoire
- VIH
- Dysfonction érectile
- MPOC
- ATCDs de trouble hypertensif de grossesse)

- **Ne pas répéter dosage**

- **Valeur seuil de ≥ 100 nmol/L** (ou 50 mg/dL)
- **Application clinique** : Prise en charge plus précoce et plus intense des habitudes de vie et des facteurs de risque cardiovasculaires (ex. débiter une statine)

• **Validité interne** : Score AGREE 7/7

- **Forces** : Recommandations claires, outils proposés, préférence du patient, conseils d'application en pratique, méthodologie et processus divulgués.
- **Faiblesses** : Critères exacts de sélection des articles et limites des articles non divulgués

- **Validité externe** : Forte

Guide B : Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association

États-Unis, 2022

• **Qui dépister ?**

- Adultes de ≥ 20 ans avec :
 - ATCDs familiaux premier degré de maladie athérosclérotique précoce
 - Maladie athérosclérotique précoce
 - Hypercholestérolémie sévère ($LDL \geq 4,9$) ou HF
 - À très haut risque de maladie athérosclérotique
 - À risque intermédiaire (SRF 7,5% - 19,9%) ou limite (SRF 5%-7,5%) lorsque décision de débiter statine incertaine
 - Diminution inadéquate des LDL malgré adhérence au traitement
 - ATCDs familiaux de Lp(a) élevée
 - Sténose aortique dégénérative
 - Maladie athérosclérotique récurrente ou qui progresse malgré traitement

• **Ne pas répéter dosage**

• **Valeur seuil de ≥ 100 nmol/L (ou 50 mg/dL)**

• **Application clinique :**

- Incorporation du résultat dans la stratification du risque pour aider à la décision d'initier une statine
- Pour patients à haut et très haut risque : Intensification du traitement hypolipémiant avec ajout d'ezetimibe
- Patients à très haut risque : Ajout d'un iPCSK9

• **Validité interne** : Score AGREE 6/7

- **Forces** : Recommandations claires et précises, préférences du patient, processus d'élaboration partiellement divulgué
- **Faiblesses** : Méthodologie incomplète, pas de critères de sélection des articles, pas de limites

• **Validité externe** : Modérée

Guide C : Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association *États-Unis, 2021*

• **Qui dépister ?**

- Les patients à risque
 - Intermédiaire (SRF 7,5% - 19,9%)
ou
 - Limite (SRF 5%-7,4%)

• **Ne pas répéter dosage**

• **Pas de valeur seuil**

• **Application clinique :**

- Ajustement du SRF de base selon la valeur de lp(a) obtenue avec la formule :

$$\text{SRF} \times 1,11^{\text{lp(a)}/50}$$

• **Validité interne** : Score AGREE 5/7

- **Forces** : Recommandations précises, tiennent compte des obstacles à l'application clinique, processus d'élaboration divulgué
- **Faiblesses** : Recommandations difficiles à identifier dans l'article, pas de niveau de preuve, pas d'outils, méthodologie incomplète, pas mention des critères de sélection ou limites des articles

• **Validité externe** : Modérée

Guide D : Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA)

Pays-Bas, 2021

• **Qui dépister ?**

- Patients avec :
 - Hypercholestérolémie familiale
 - Suspicion de DLP athérogène
 - DB type 1 ou 2
 - IRC
 - Insuffisance hépatique

• **Ne pas répéter le dosage** sauf si dosage initial fait lors d'un épisode aigu (inflammatoire/de maladie)

• **Valeur seuil de ≥ 125 nmol/L** (ou $\sim 0,5$ g/L)

• **Application clinique :**

- ≥ 125 nmol/L (ou $\sim 0,5$ g/L) et HF : Intensification du traitement hypolipémiant
- ≥ 250 nmol/L (~ 1 g/L) : Intensification du traitement hypolipémiant
- ≥ 250 nmol/L (~ 1 g/L) et athérosclérose III : ASA

• **Validité interne** : Score AGREE 4/7

- **Forces** : Recommandations identifiables, simple d'utilisation
- **Faiblesses** : Manque de spécifications, méthodologie incomplète, pas mention des critères de sélection, manque d'uniformité des articles sélectionnés, pas mention des limites

• **Validité externe** : Modérée

Guide E : HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action

Royaume-Uni, 2019

• **Qui dépister ?**

• Adultes avec conditions spécifiques :

- ATCDs de MCAS précoce personnels ou familiaux (< 60 ans)
- HF (ou autre DLP génétique)
- Sténose aortique dégénérative
- Risque cardiovasculaire limite
- Membre de famille du 1er degré avec Lp(a) > 200 nmol/L (SRF < 15 %)

• **Ne pas répéter le dosage sauf si**

- on suspecte une cause secondaire
- une mesure thérapeutique a été instaurée pour diminuer la valeur de Lp(a)

• **Intervalles de risque :**

- Risque mineur : 32-90 nmol/L
- Risque modéré : 90-200 nmol/L
- Risque élevé : 200-400 nmol/L
- Risque très élevé : > 400 nmol/L

• **Application clinique :**

- Aide à la décision d'initier traitement chez patient avec SRF < 15% ou ATCD familial de MCAS précoce (< 60 ans)
- Patients avec risque modéré (>90 nmol/L)
 - Prise en charge précoce du risque cardiovasculaire
 - Contrôler la DLP (viser cholestérol non-HDL < 100 mg/dL (2,5 mmol/l))

• **Validité interne** : Score AGREE 2/7

- **Forces** : Recommandations identifiables et explicites
- **Faiblesses** : Méthodologie incomplète, aucun article à l'appui des conclusions, pas mention critères de sélection, processus d'élaboration non divulgué, pas de niveau de preuve

• **Validité externe** : Faible

Guide F : Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement

Royaume-Uni, 2022

• **Qui dépister ?**

- Tous les adultes lors de leur premier dépistage métabolique OU plus tôt si :
 - Histoire personnelle d'AVC ischémique
 - ATCDs familiaux de MCAS précoce
 - ATCDs familiaux de Lp(a) élevée sans explication franche (contribution génétique)
- Parenté d'un patient avec :
 - Hypercholestérolémie familiale
 - Tendance familiale de Lp(a) très élevée
 - ATCDs familiaux de MCAS
- **Ne pas répéter le dosage** sauf si dosage initial effectué lors d'une insuffisance hépatique, rénale ou autre infection aiguë

• **Intervalles de risque :**

- Zone faible < 75 nmol/L (30 mg/dL)
- Zone élevée \geq 125 nmol/L (ou 50 mg/dL)
- Zone grise 75-125 nmol/L (30-50 mg/dL)

• **Application clinique :**

- Agir tôt sur les facteurs de risque cardiovasculaire si Lp(a) élevée
- Combiner la valeur de Lp(a) et le risque cardiovasculaire de base (JBS3) pour cibler les interventions requises

• **Validité interne** : Score AGREE 4/7

- **Forces** : Recommandations identifiables et claires, conseils d'application clinique
- **Faiblesses** : Manque de précision des recommandations, méthodologie, processus d'élaboration et critères de sélection non divulgués, pas de mention des limites ou niveau de preuve

• **Validité externe** : Modérée

Articles retenus

Guide A	Guide B	Guide C	Guide D	Guide E	Guide F
2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults	Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association	Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association	Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA)	HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action	Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement
Canada	États-Unis	États-Unis	Pays-Bas	Royaume-Uni	Royaume-Uni
2021	2022	2021	2021	2019	2022

QUI DÉPISTER ?

- **Tous les patients, au dépistage lipidique initial (≥ 40 ans au Canada)**
- **Dépistage précoce** si : MCAS, AAA, DB, HTA, tabagisme +, DLP sévère (LDL ≥ 4,9) ou une HF, stigmates de DLP, DLP ne répondant pas au traitement, IRC, obésité, une maladie inflammatoire, VIH, dysfonction érectile, MPOC, SAo dégénérative, ATCDs de trouble hypertensif de grossesse ATCDs familiaux de MCAS précoce, de DLP précoce ou de Lp(a) élevée.
Patients avec SRF intermédiaire (10-19%) ou limite (5- 9,9%), chez qui la décision d'initier un traitement est incertaine

APPLICATION CLINIQUE

Chez les patients non sous traitement hypolipémiant

Intensification de la prise en charge des facteurs de risque modifiables du risque cardiovasculaire

Intégration de la Lp(a) dans la stratification du risque cardiovasculaire et décision d'initier un traitement hypolipémiant

Conclusion

Dosage unique

Seuil à risque ≥ 100 nmol/L (ou 50 mg/dL).

APPLICATION CLINIQUE

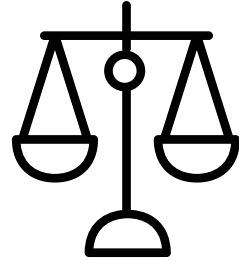
Chez les patients déjà sous traitement hypolipémiant

Intensification de la prise en charge des facteurs de risque modifiables du risque cardiovasculaire

Pas de consensus
- Ajout ezetimibe ? iPCSK9 ?
- Prévoir une atteinte + difficile d'atteinte des cibles et intensifier plus rapidement traitement

Critique

FORCES



LIMITATIONS

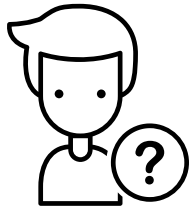
- Recherche rigoureuse supervisée par bibliothécaire
- Guides cliniques récents seulement
- Analyse uniformisée de la validité interne avec Grille AGREE
- Analyse à l'aveugle des 2 évaluateurs

- Seulement 2 évaluateurs
- Évaluateurs non externes
- Biais de langue : articles français ou anglais seulement

Que retenir pour ma pratique ?

5,53 \$

Demanderez -
vous la Lp(a)
dans votre prochain
bilan lipidique ?



1

Lipoprotéine (a)

Un marqueur révélateur du risque intrinsèque cardiovasculaire de vos patients

2

Dosage simple et peu coûteux

Une fois au premier dépistage lipidique ou avant dans certains cas

3

Interprétation simple

Niveau ≥ 100 nmol/L jugé à risque

4

Application judicieuse

Agir précocement sur habitudes de vie des patients avec dépistage +

Chez les patients à risque modéré : incorporer Lp(a) dans la décision d'initier une statine

Références

1. Wilson, D. P., Jacobson, T. A., Jones, P. H., Koschinsky, M. L., McNeal, C. J., Nordestgaard, B. G., & Orringer, C. E. (2022). Use of Lipoprotein (a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*, 16(5), e77-e95.
2. Reyes-Soffer, G., Ginsberg, H. N., Berglund, L., Duell, P. B., Heffron, S. P., Kamstrup, P. R., ... & American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Peripheral Vascular Disease. (2022). Lipoprotein (a): a genetically determined, causal, and prevalent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 42(1), e48-e60
3. Pearson, G. J., Thanassoulis, G., Anderson, T. J., Barry, A. R., Couture, P., Dayan, N., ... & Wray, W. (2021). 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Canadian journal of cardiology*, 37(8), 1129-1150
4. Durlach, V., Bonnefont-Rousselot, D., Boccara, F., Varret, M., Charcosset, M. D. F., Cariou, B., ... & Anglés-Cano, E. (2021). Lipoprotein (a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA). *Archives of cardiovascular diseases*, 114(12), 828-847.
5. Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E. S., Ference, B. A., Arsenault, B. J., Berglund, L., ... & Catapano, A. L. (2022). Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European heart journal*, 43(39), 3925-3946.
6. Cegla, J., Neely, R. D. G., France, M., Ferns, G., Byrne, C. D., Halcox, J., ... & Scientific and Research Committee. (2019). HEART UK consensus statement on Lipoprotein (a): A call to action. *Atherosclerosis*, 291, 62-70.
7. Board, J. B. S. (2014). Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*, 100(Suppl 2), ii1-ii67.

Remerciements



Dre Annie Pacitto-Allard

Responsable du projet d'érudition
local



Loredana Caputo

Bibliothécaire CSSS Laval
Aide à la recherche bibliographique





**Merci pour
votre écoute !**

Camille Beaulieu et Émilie Corbeil
Supervisé par Dre Pacitto-Allard
Université de Montréal
UMF Cité-de-la-Santé
Juin 2022