Lipoprotéine(a) : de la physiopathologie aux dernières recommandations

Carpentier Maxime

Laboratoire de Biochimie

CHD Vendée, La Roche sur Yon

CNBH
Collège National de Biochimie des Hopitaux

JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

ACNBH
ASSOCIATION DES COLLOQUES
NATIONAUX DES BIOLOGISTES HOSPITALIERS

9e
JFBM
JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE
14 – 16 octobre 2026
CARRÉ DES DOCKS
Le Havre



CARRÉ DES DOCKS
LE HAVRE NORMANDIE

www.jfbm.fr

Conflit d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt avec la thématique de cette présentation

Une découverte fortuite

FROM THE INSTITUTE OF FORENSIC MEDICINE, UNIVERSITY HOSPITAL, RIKSHOSPITALET, OSLO, NORWAY

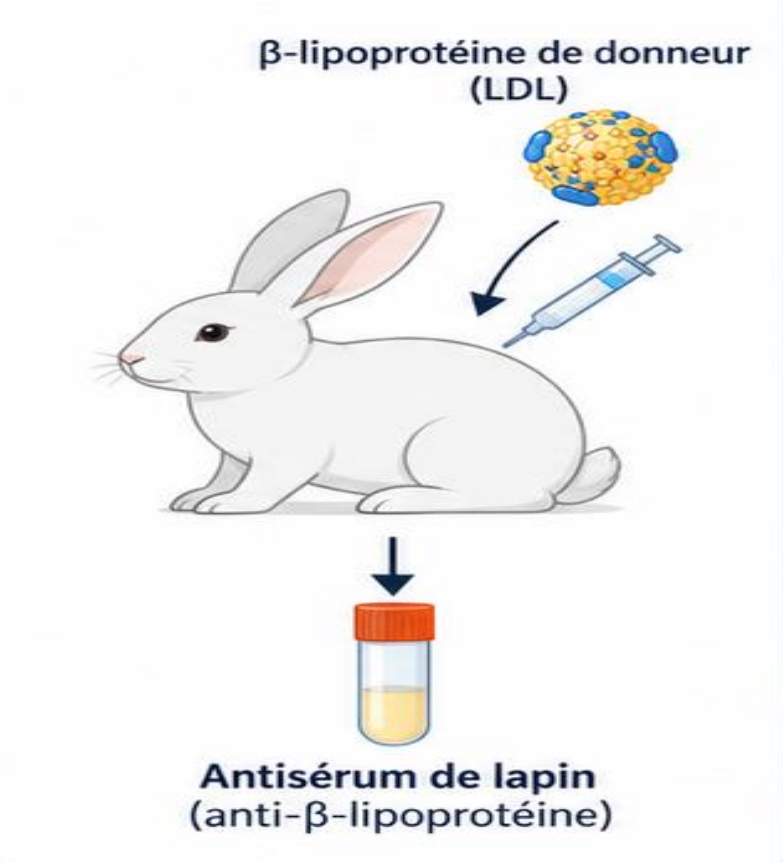
A NEW SERUM TYPE SYSTEM IN MAN—THE Lp SYSTEM

By

KÅRE BERG

Received 25.iii.63

Une découverte fortuite



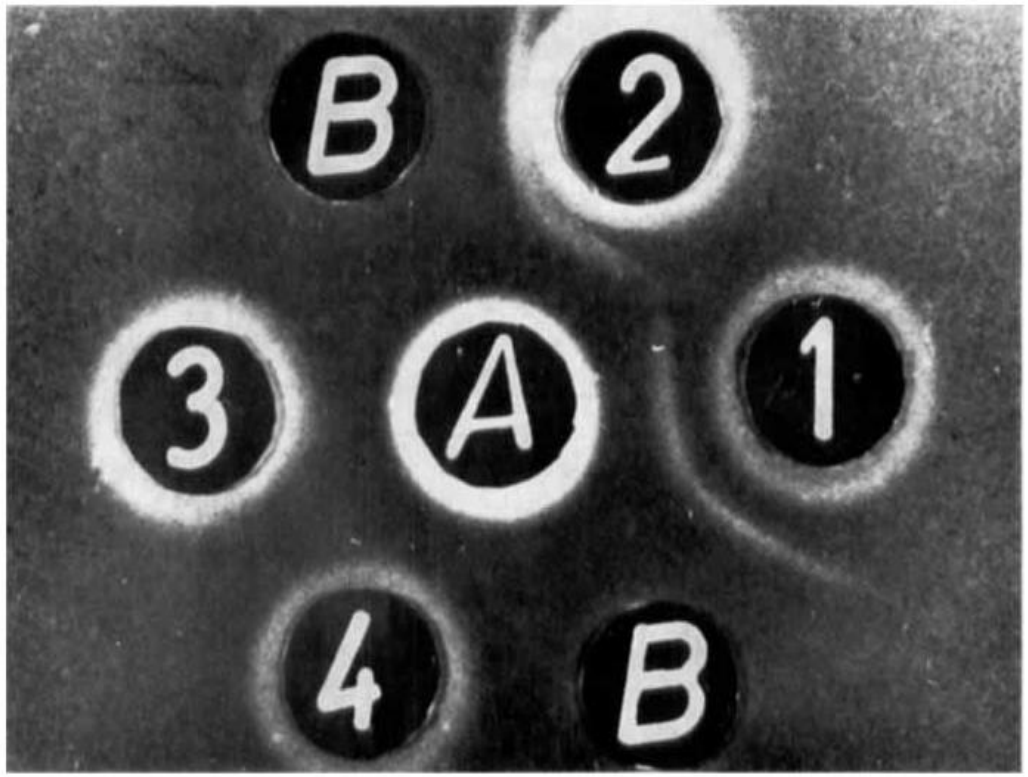


Fig. 4.

Une découverte fortuite

- Mise en évidence d'un nouveau système antigénique appelé Lipoprotéine antigène [Lp(a)]
- Caractère héréditaire de ce système
- Deux phénotypes :
  - Lp(a+) : présence du déterminant antigénique.
  - Lp(a−) : absence de réaction détectable.

Une particule proche des LDL

Acta path. microbiol. scand. Section B. *78*, 459–466, 1970

CHARACTERIZATION OF THE Lp(a) LIPOPROTEIN IN HUMAN PLASMA

KAI SIMONS, CHRISTIAN EHNHOLM, OSSI RENKONEN and BJÖRN BLOTH

JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

Une particule proche des LDL



Fig. 1. Polyacrylamide gel electrophoresis of: A. fraction of density 1.05–1.12 g/ml from Lp(+) plasma (HDL band not shown). B. purified Lp(a) lipoprotein and C. LDL (1.019–1.050 g/ml). Pre-stained with Sudan black. Anode at the bottom.

- Présence de déterminants antigéniques communs.
- Compositions lipidiques relativement similaires.
- Morphologie avec aspect sphérique comparable en microscopie électronique.
- Propriétés physicochimiques

Identification de l'apolipoprotéine(a)

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY
Vol. 258, No. 7, Issue of April 10, pp. 4582–4589, 1983
Printed in U.S.A.

Human Plasma Lipoprotein [a]

STRUCTURAL PROPERTIES*

(Received for publication, July 16, 1982)

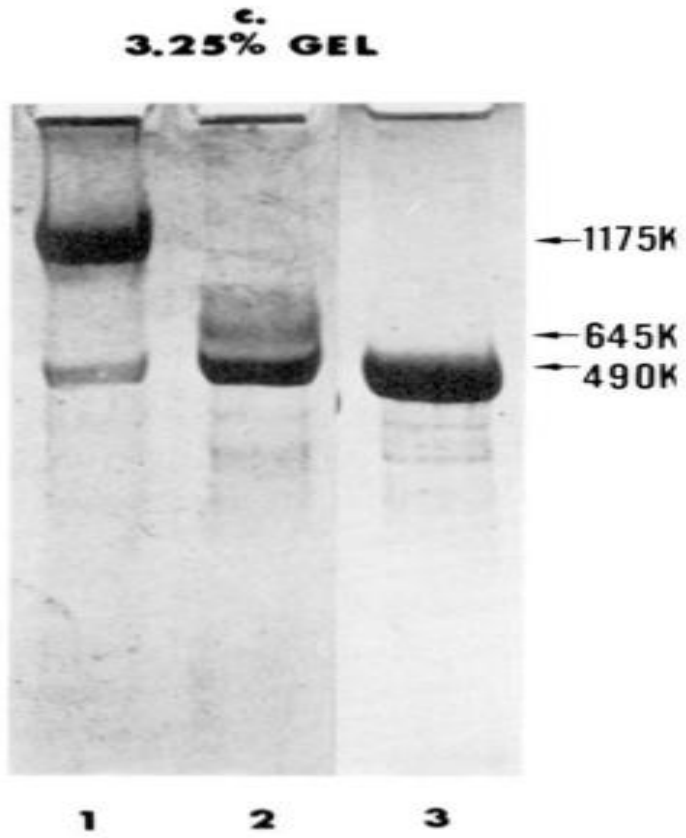
John W. Gaubatz‡, Carol Heideman, Antonio M. Gotto, Jr., Joel D. Morrisett‡, and Gosta H. Dahlen

From the Departments of Medicine and Biochemistry, The Methodist Hospital and Baylor College of Medicine Houston, Texas 77030

JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

Identification de l'apolipoprotéine(a)

- Lp(a) délipidé
  - complexe protéique de haut poids moléculaire.
- Réduction des ponts disulfures
  - Apparition de deux bandes protéiques distinctes
  - Identification de l'apoB-100
  - Mise en évidence de l'apo(a)



Héritabilité et polymorphisme de Lp(a)

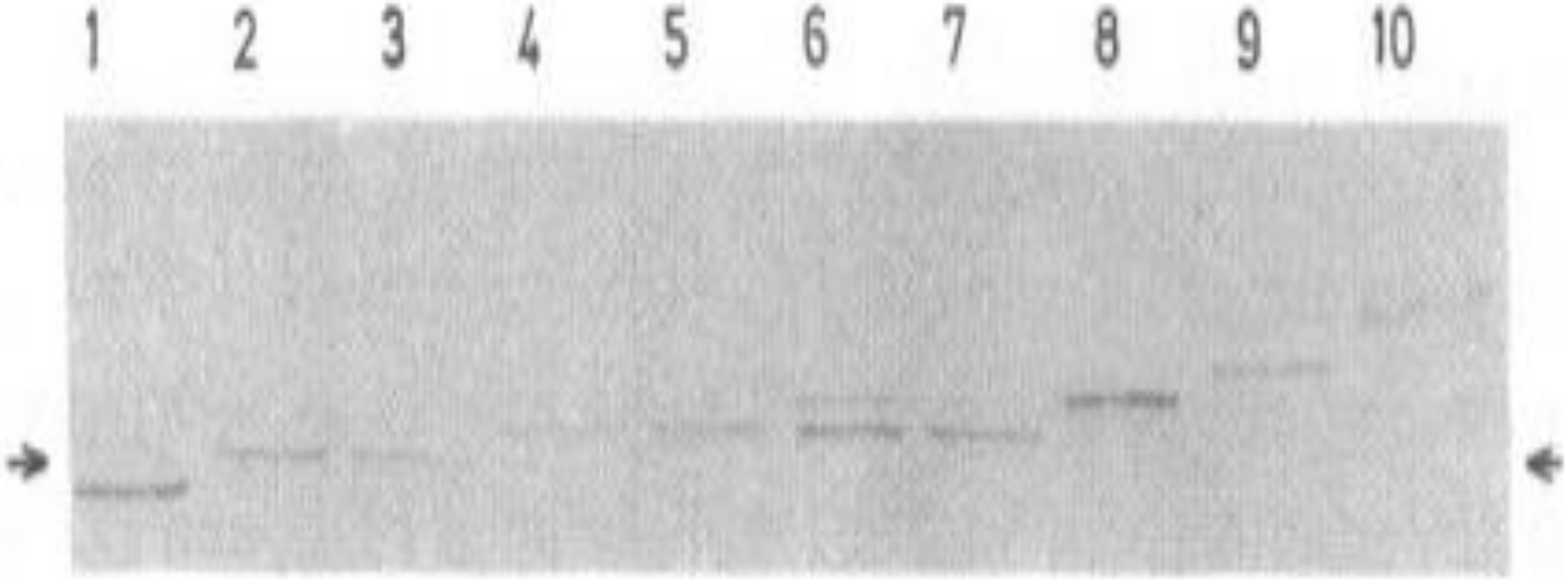
Lp(a) Glycoprotein Phenotypes

Inheritance and Relation to Lp(a)-Lipoprotein Concentrations in Plasma

G. Utermann,* H. J. Menzel,* H. G. Kraft,* H. C. Duba,* H. G. Kemmler,‡ and C. Seitz§

**Institute of Medical Biology and Genetics and ‡Institute of Biostatistics, University of Innsbruck, 6020 Innsbruck, Austria; and §Institute of Human Genetics, University of Marburg/Lahn, 3550 Marburg, Federal Republic of Germany*

Polymorphisme de taille de l'apo(a)

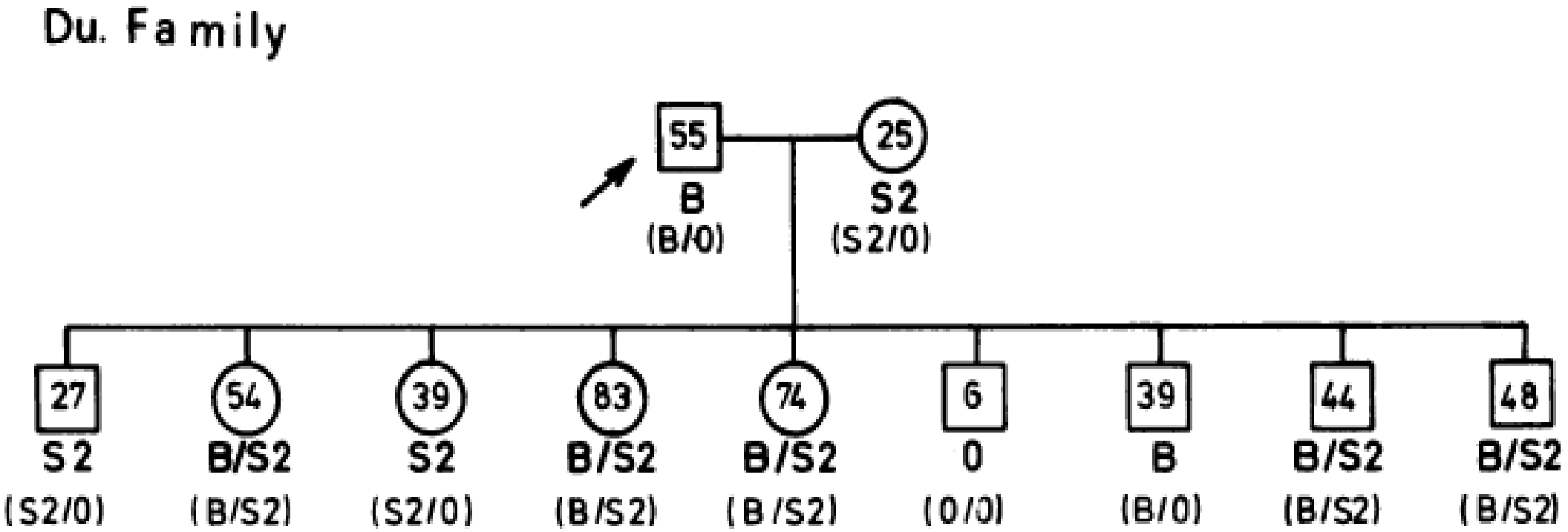


Polymorphisme de l'apo(a) et concentration plasmatique de Lp(a)

Lp(a) phenotype	No.	Mean	SD	Median	Range
B	4	28.0	13.4	31.0	10–40
S1	18	16.3	14.1	13.5	0–46
S2	33	15.5	9.8	12.0	0–44
S3	33	8.2	4.2	8.0	0–22
S4	25	8.0	5.4	8.0	0–28

Concentrations measured in milligrams per deciliter. Significance of overall differences between phenotypes, $P < 0.005$ (Kruskal-Wallis test).

Une transmission héréditaire



Séquence homologue au plasminogène

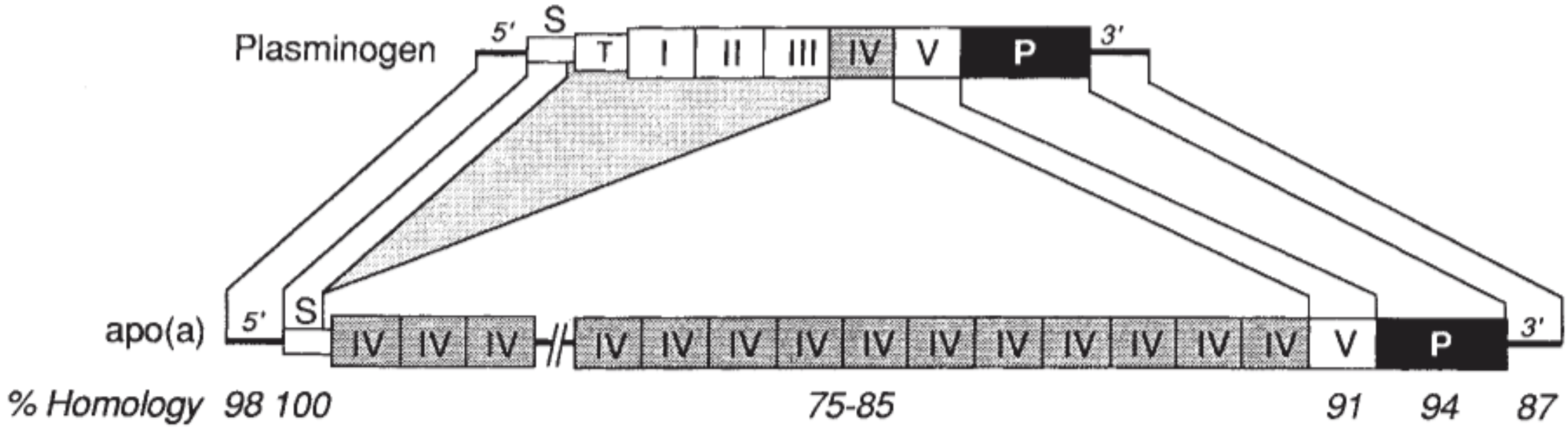
cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen

John W. McLean, James E. Tomlinson, Wun-Jing Kuang*, Dan L. Eaton, Ellson Y. Chen*, Gunther M. Fless†, Angelo M. Scanu† & Richard M. Lawn

Departments of Cardiovascular Research and * Molecular Biology, Genentech, Inc., 460 Point San Bruno Boulevard, South San Francisco, California 94080, USA
† Department of Medicine, Biochemistry and Molecular Biology, University of Chicago, Chicago, Illinois 60637, USA

JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

Séquence homologue au plasminogène



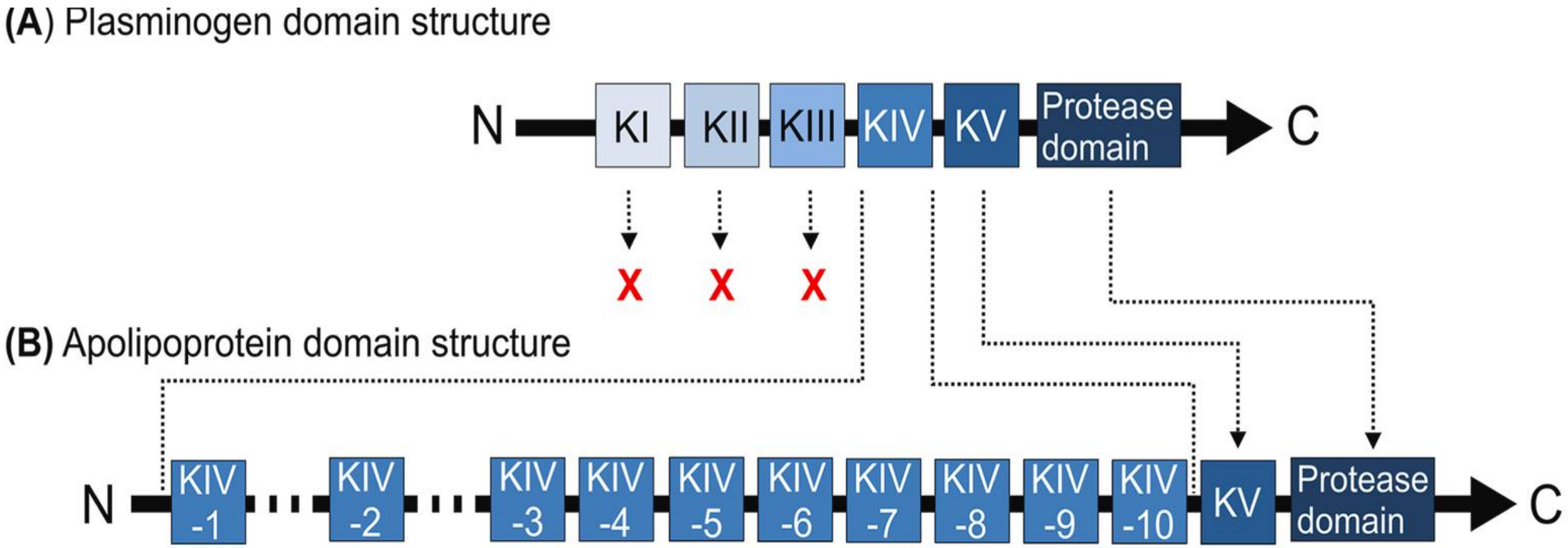
Séquence proche du plasminogène

The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen

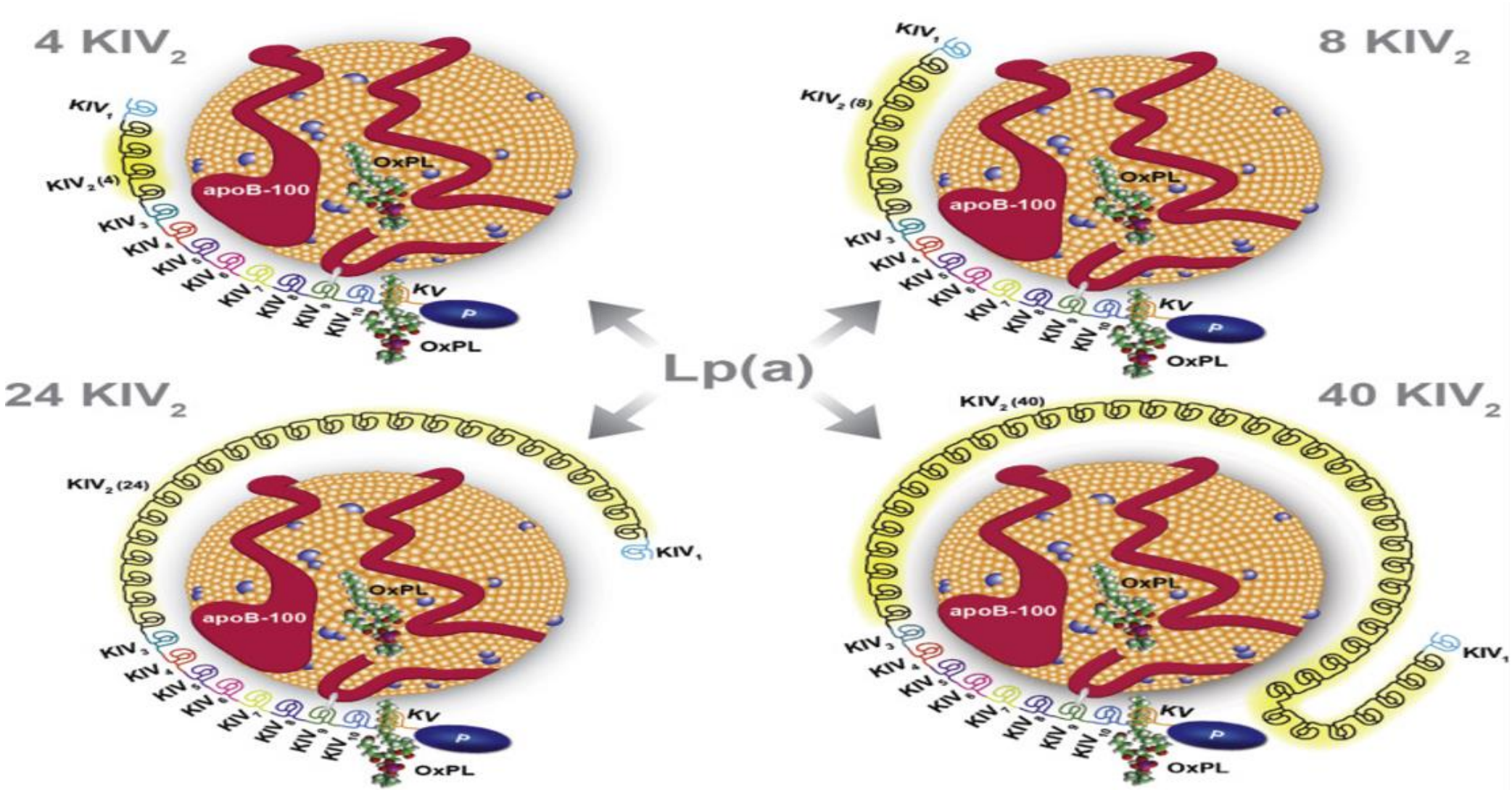
Susan Lynn Frank[1], Ivana Klisak[2], Robert S. Sparkes[2], T. Mohandas[3], James E. Tomlinson[4], John W. McLean[4], Richard M. Lawn[4], and Aldons J. Lusis[1,2]

[1]Department of Microbiology and [2]Department of Medicine, School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA 90024, USA
[3]Division of Medical Genetics, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA 90509, USA
[4]Department of Cardiovascular Research, Genentech, Inc., 460 Point San Bruno Boulevard, South San Francisco, CA 94080, USA

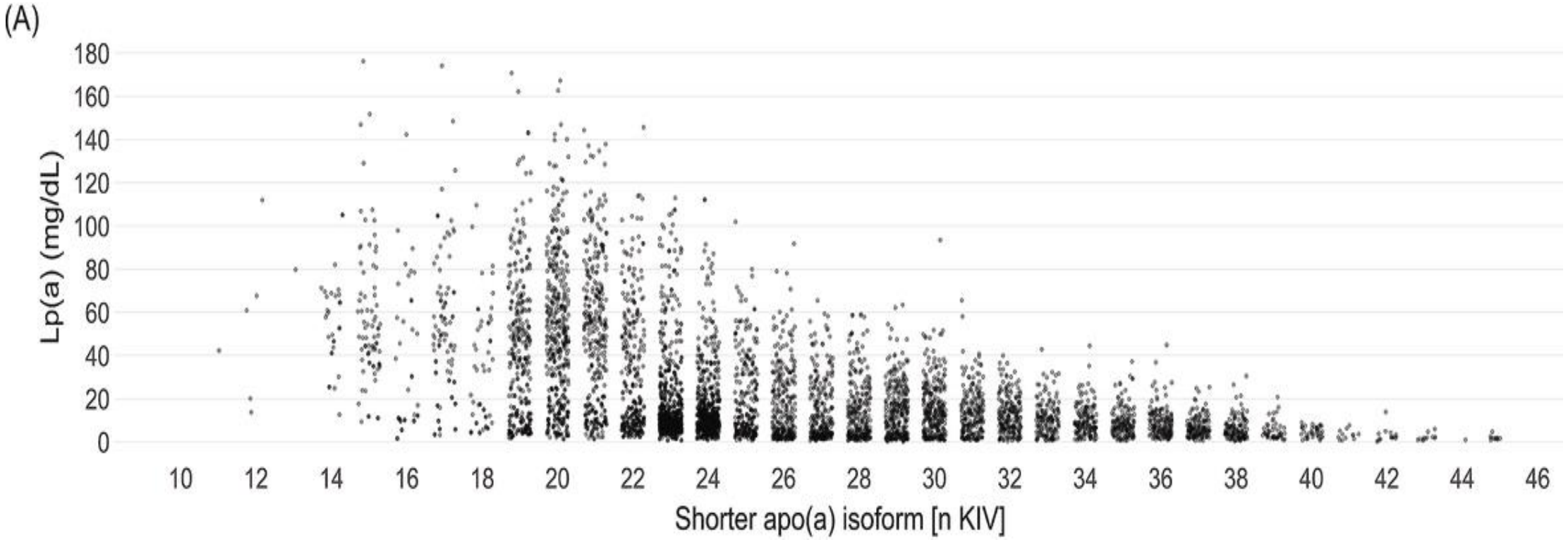
Des répétitions des K-IV au polymorphisme KIV-2



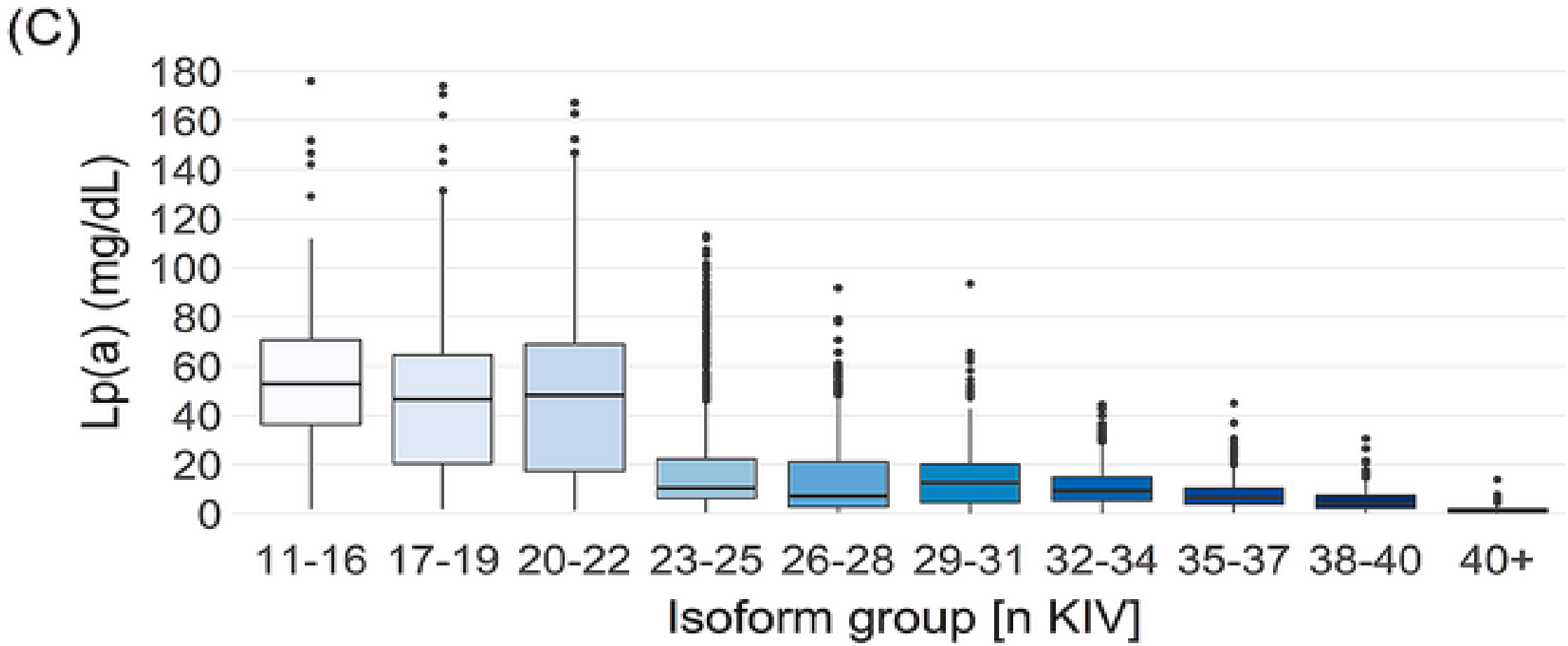
Structures de la lipoprotéine(a)



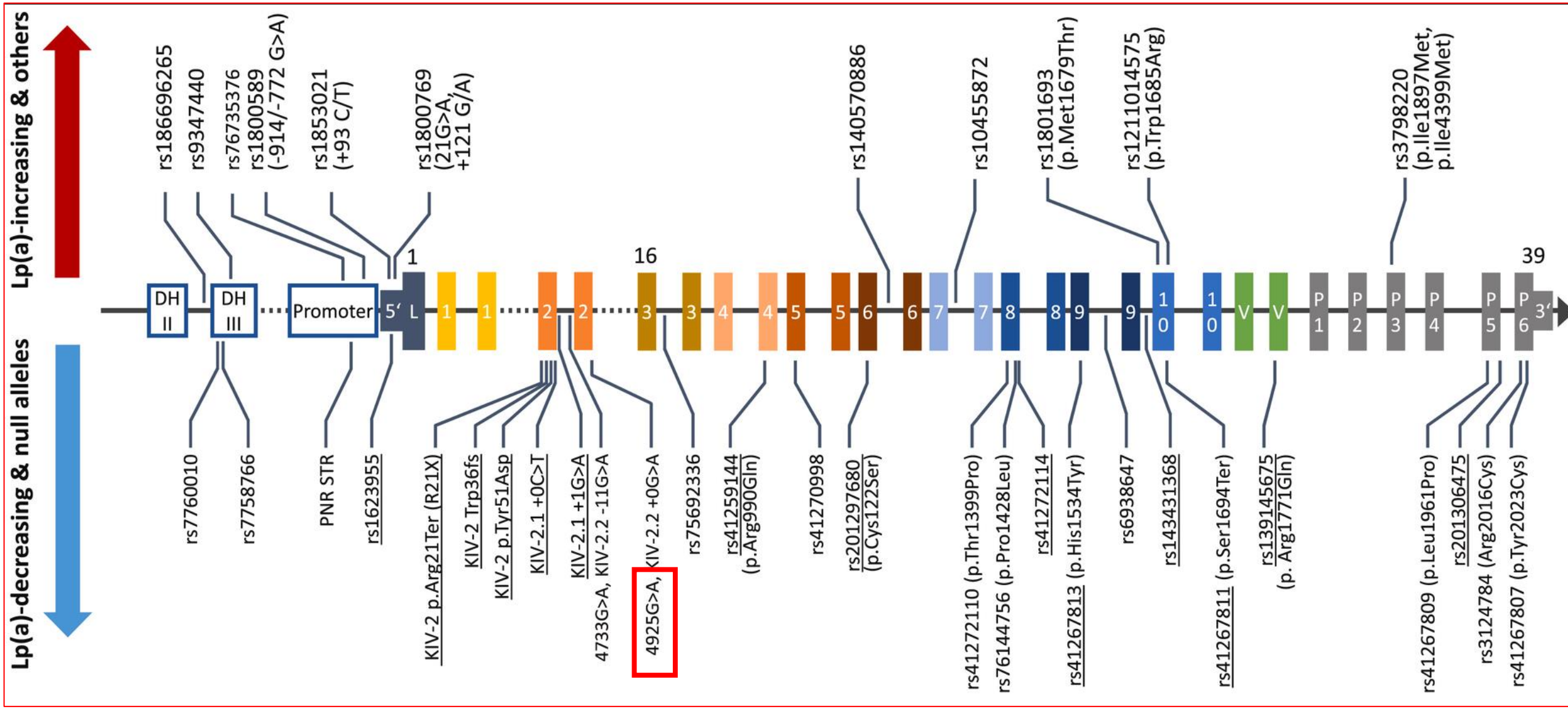
Relation entre taille des isoformes et concentration



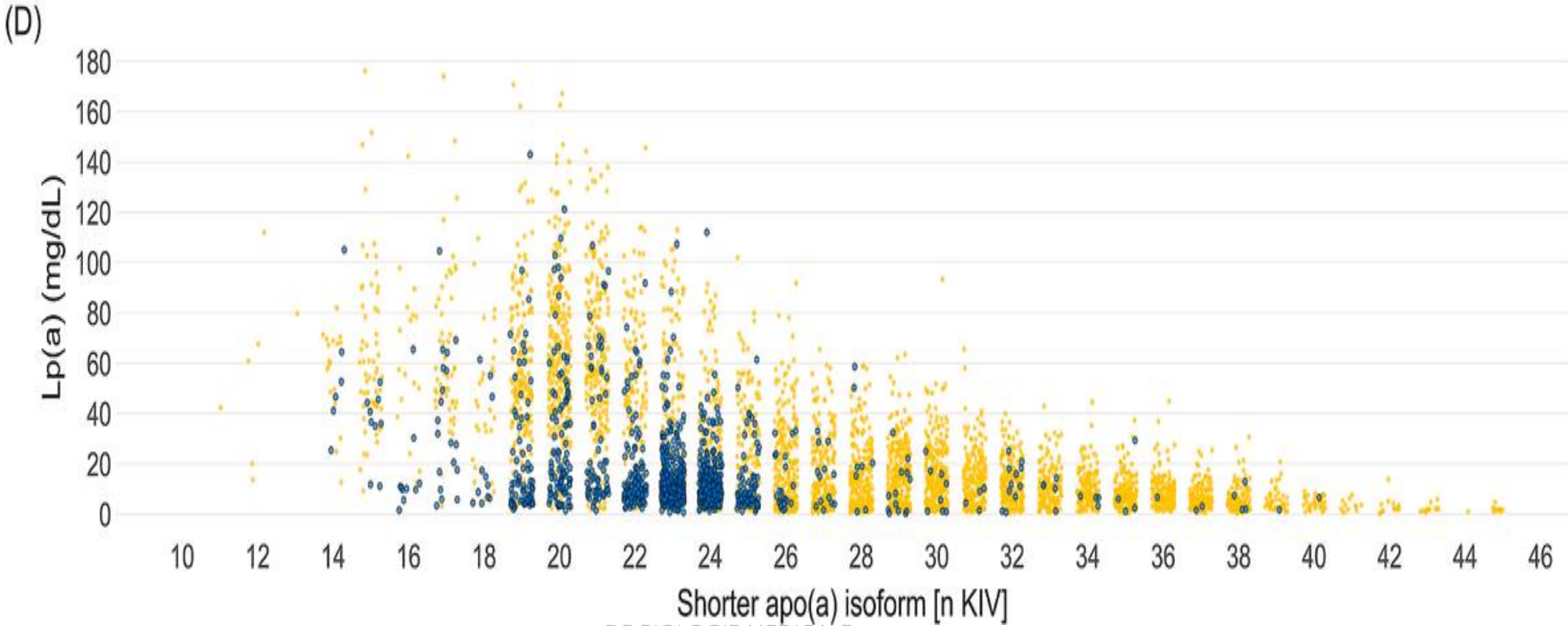
Distribution des concentrations selon la taille de l'isoforme



Les variants génétiques modulent l'expression de LPA

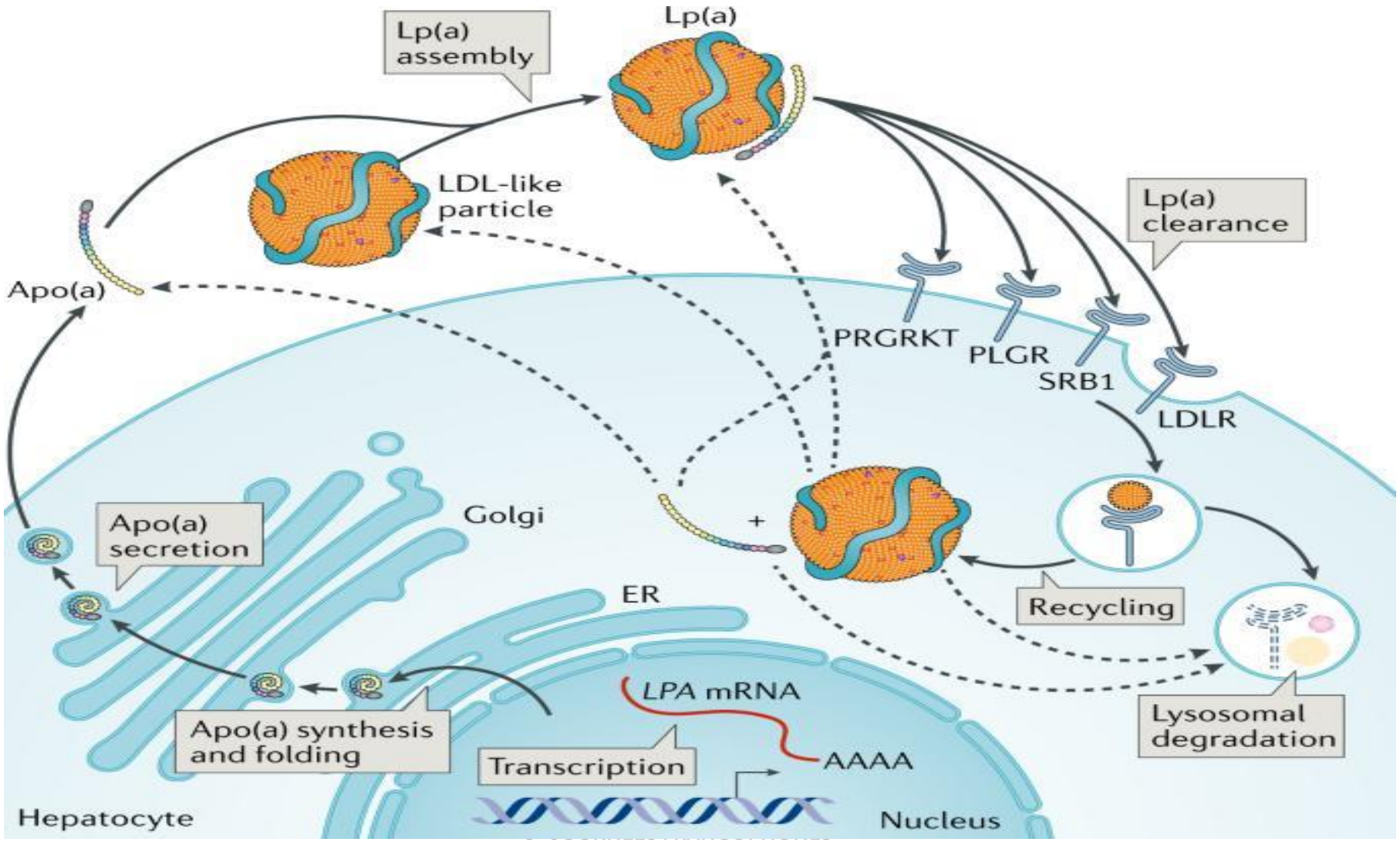


La concentration de Lp(a) ne dépend pas uniquement de la taille des isoformes

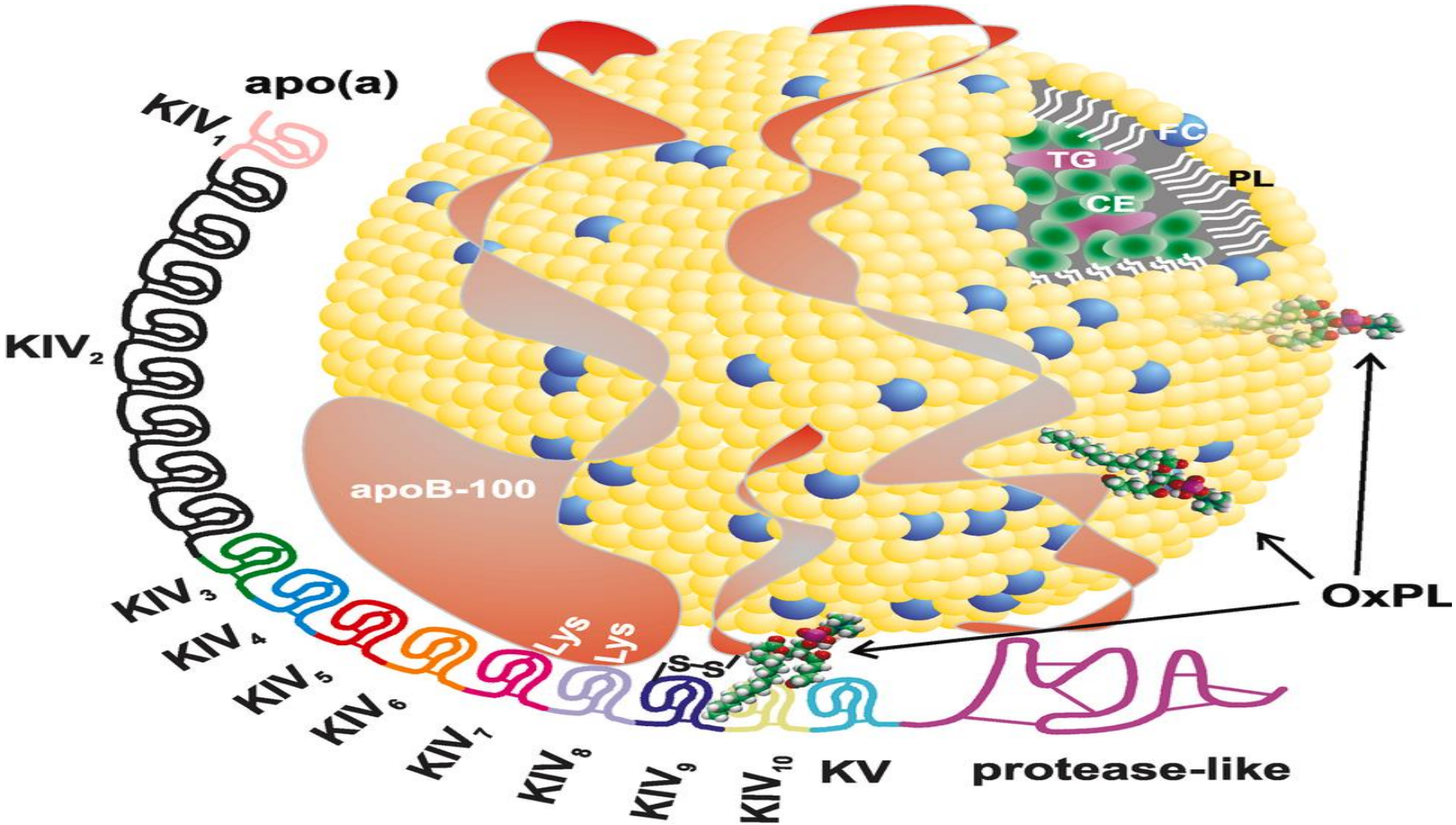


DE BIOLOGIE MEDICALE

Métabolisme et catabolisme de la Lp(a)



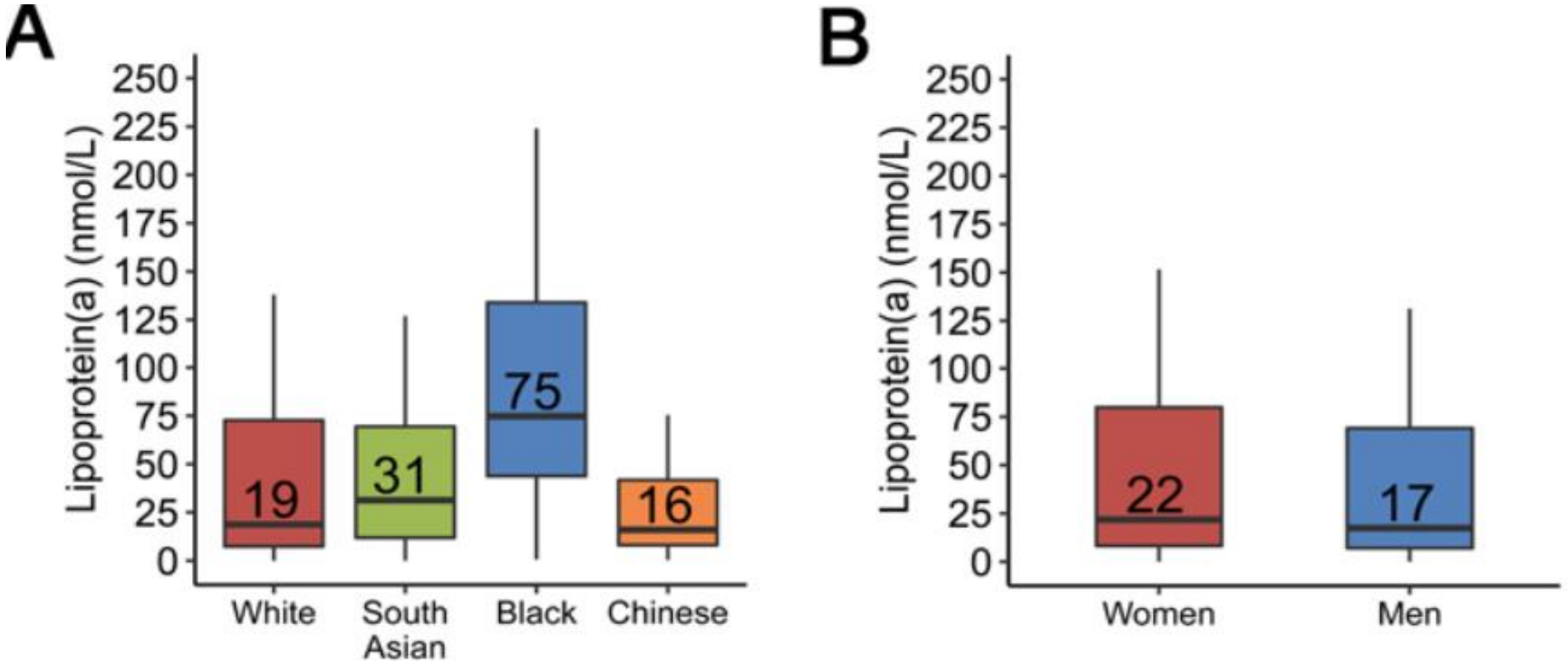
La Lp(a) : un transporteur privilégié de phospholipides oxydés



Une lipoprotéine rare dans le règne animal

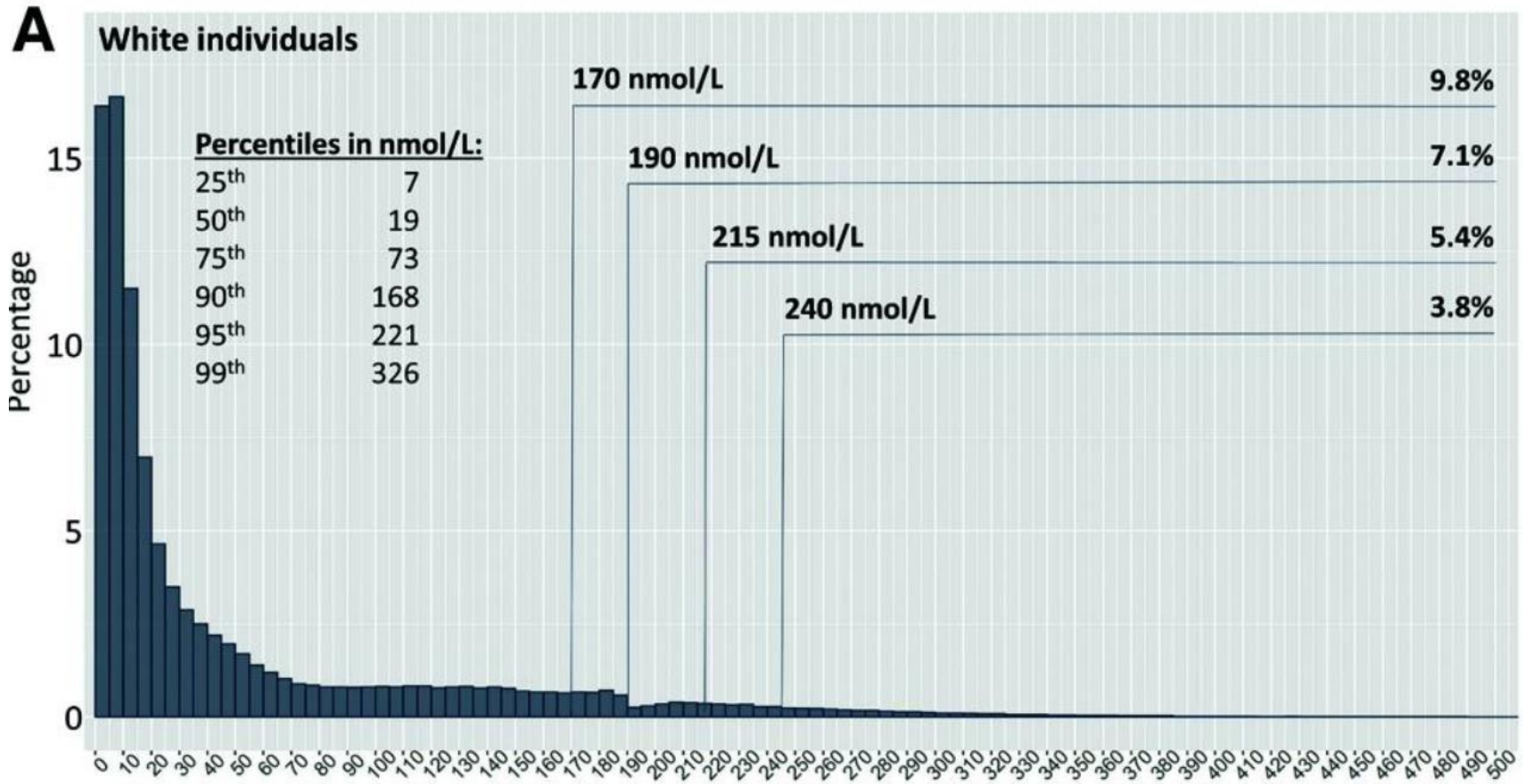
- Uniquement chez les primates de l'ancien monde
  - Humain
  - Grands singes
- Particule analogue retrouvé chez le hérisson
  - Répétions de Kringle 3

Distribution de la Lp(a) chez les humains



JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

La concentration de Lp(a) a une forte variabilité interindividuelle



La Lp(a): un facteur de risque cardiovasculaire

Lp(a) lipoprotein and pre-ß$_1$-lipoprotein in patients with coronary heart disease

KÅRE BERG[1], GØSTA DAHLÉN[2], AND M. HEIKKI FRICK[3]

[1]Institute of Medical Genetics, University of Oslo, Norway,
[2]Central Hospital, Boden, Sweden, and
[3]University Central Hospital, Helsinki, Finland

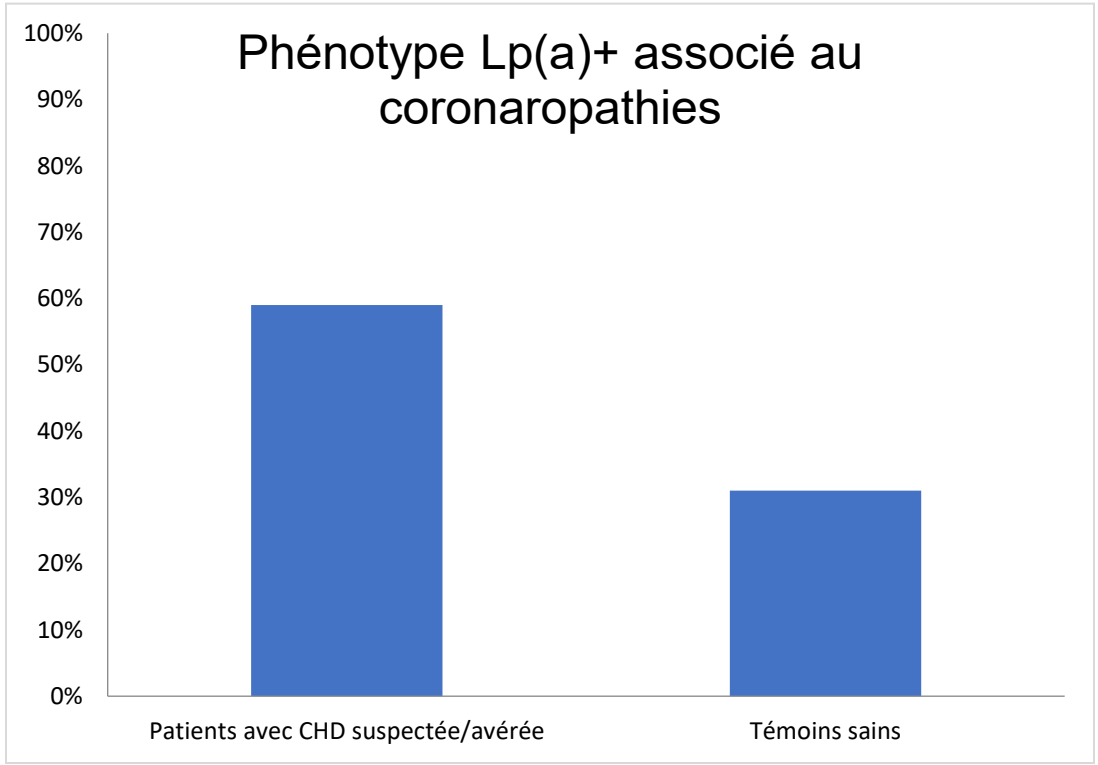
JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

La Lp(a): un facteur de risque cardiovasculaire

A. Distribution of Lp phenotypes in 46 Finnish patients with suspected or proven CHD, and in 61 healthy Finns

	Number of individuals		
	Lp(a+)	Lp(a−)	Total
Finnish patients	27 (59 %)	19 (41 %)	46
Healthy Finns	19 (31 %)	42 (69 %)	61
Total	46	61	107

$\chi^2 = 7.04$; 1 d.f.; $0.005 < P < 0.01$



Facteur de risque indépendant d'Infarctus du myocarde

Lp(a) Lipoprotein as a Risk Factor for Myocardial Infarction

George G. Rhoads, MD, MPH; Gosta Dahlen, MD, PhD; Kare Berg, MD, PhD;
Newton E. Morton, PhD; Andrew L. Dannenberg, MD, MPH

JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

Facteur de risque indépendant d'Infarctus du myocarde

- Hommes d'origine japonaise vivant à Hawaï
- 303 patients avec IDM/ 408 témoins.
- Concentration moyenne de Lp(a) :
  - 17,1 mg/dL chez les patients.
  - 13,7 mg/dL chez les témoins.
- **Association retrouvée après ajustement sur les principaux facteurs de risque cardiovasculaire.**
- Hommes ≤60 ans : OR ≈ 2,5 pour le quartile supérieur de Lp(a).

Quand une étude remet en question une hypothèse?

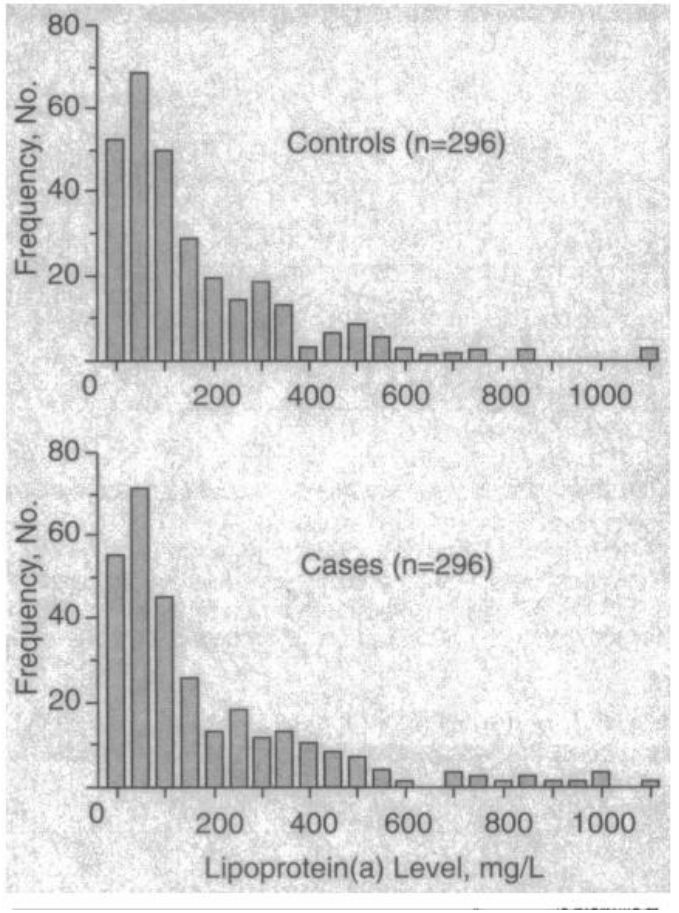
A Prospective Study of Lipoprotein(a) and the Risk of Myocardial Infarction

Paul M. Ridker, MD; Charles H. Hennekens, MD; Meir J. Stampfer, MD

JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

Absence d'association entre Lp(a) et IDM

- 296 IDM/ 296 témoins.
- Médecins américains.
- Âge moyen : 59,4 ans.
- Suivi moyen de 5 ans
- Appariement sur l'âge, le tabagisme et le bilan lipidique.



Un risque génétiquement déterminé

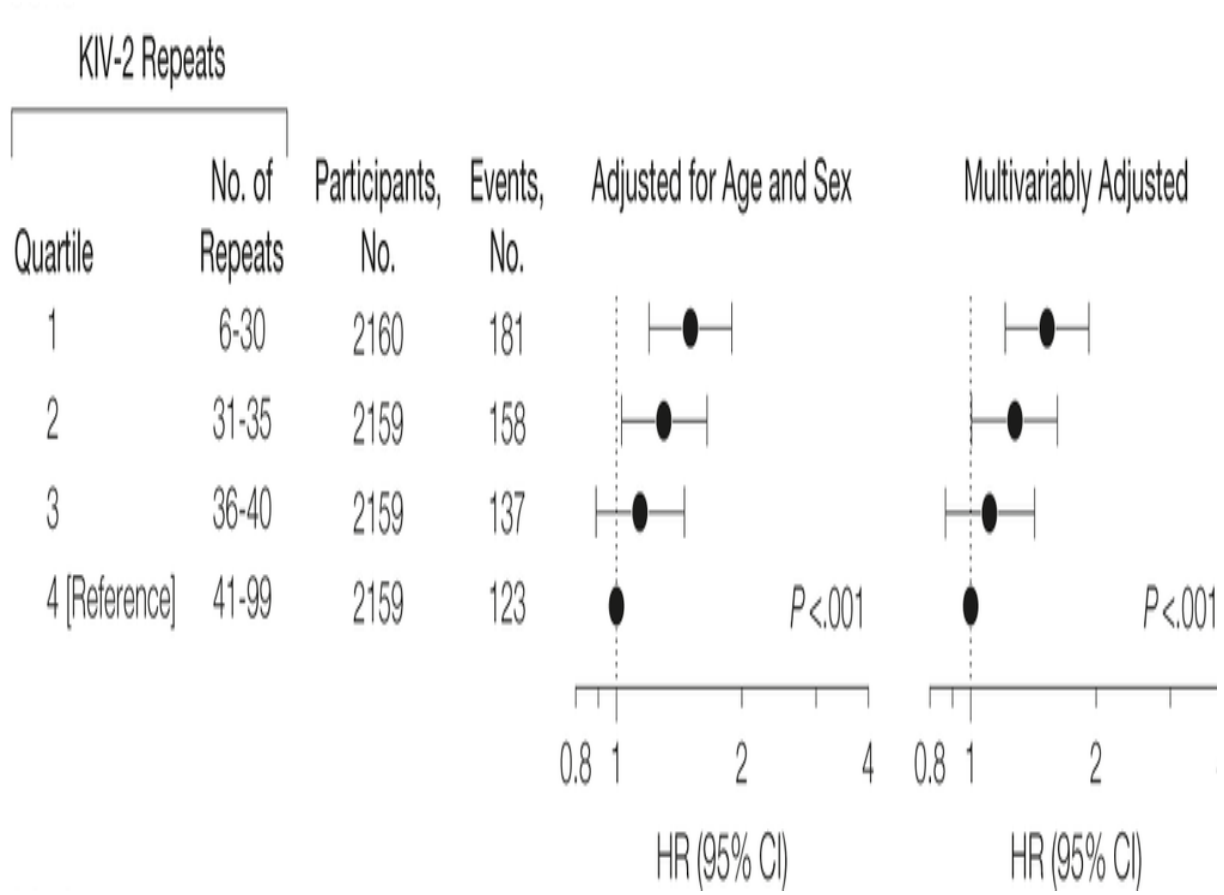
Original Contribution

Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction

Pia R. Kamstrup, MD, PhD; Anne Tybjærg-Hansen, MD, DMSc; Rolf Steffensen, MD; et al

Un risque génétiquement déterminé

- Trois cohortes danoises
  - 40 000 participants.
- Nombre de répétitions KIV-2 du gène LPA et risque d'infarctus.
- Moins de répétitions KIV-2:
  - risque d'infarctus plus important.
- Arguments génétiques forts



Au-delà du risque coronarien

Review > JAMA. 2009 Jul 22;302(4):412-23. doi: 10.1001/jama.2009.1063.

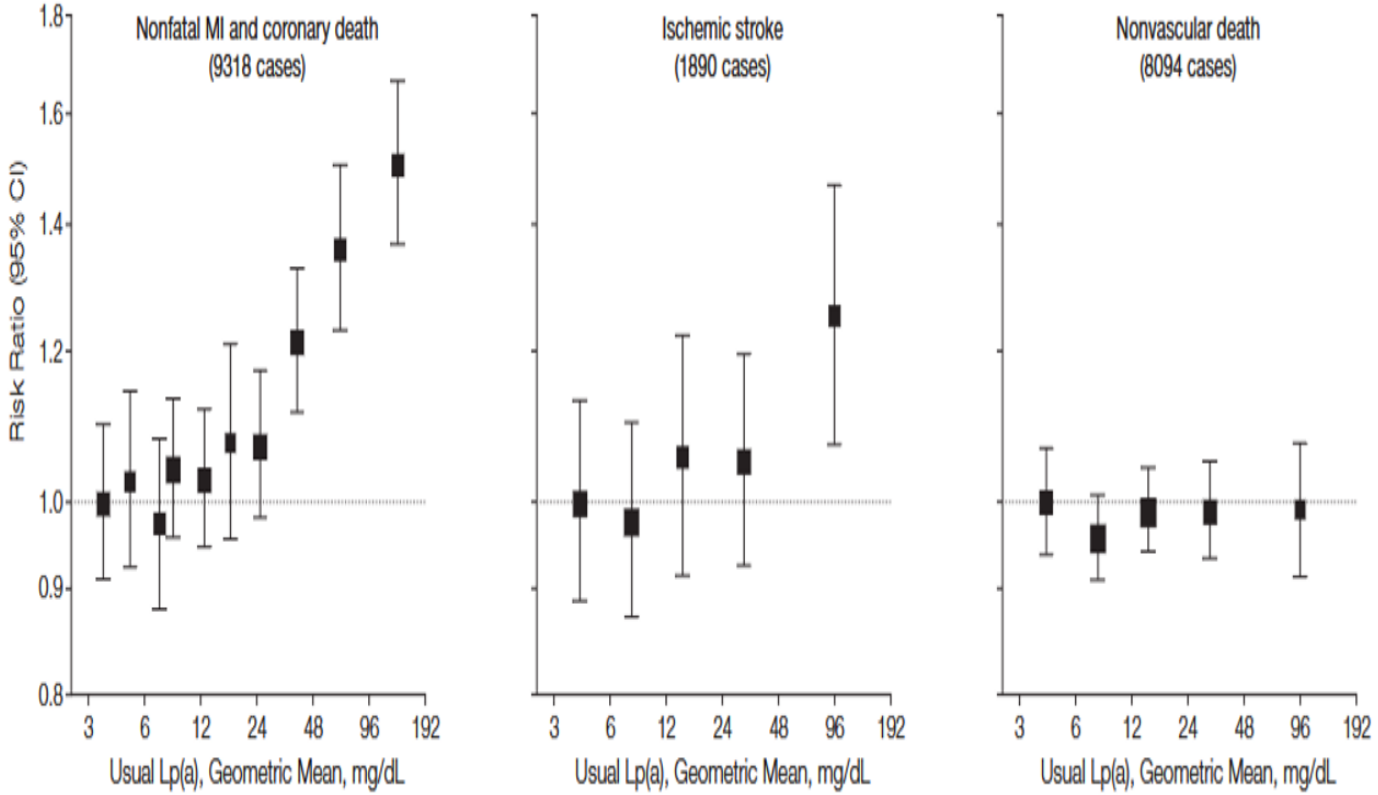
Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality

Emerging Risk Factors Collaboration; Sebhat Erqou, Stephen Kaptoge, Philip L Perry, Emanuele Di Angelantonio, Alexander Thompson, Ian R White, Santica M Marcovina, Rory Collins, Simon G Thompson, John Danesh

JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

Au-delà du risque coronarien

- Méta-analyse
  - 36 études prospectives
  - 126 634 participants.
  - Confirmation de l'association entre concentration de la Lp(a) et risque coronarien.
- Association avec le risque d'AVC ischémique



Le risque de sténose de la valve aortique

Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Aortic Valve Stenosis in the General Population

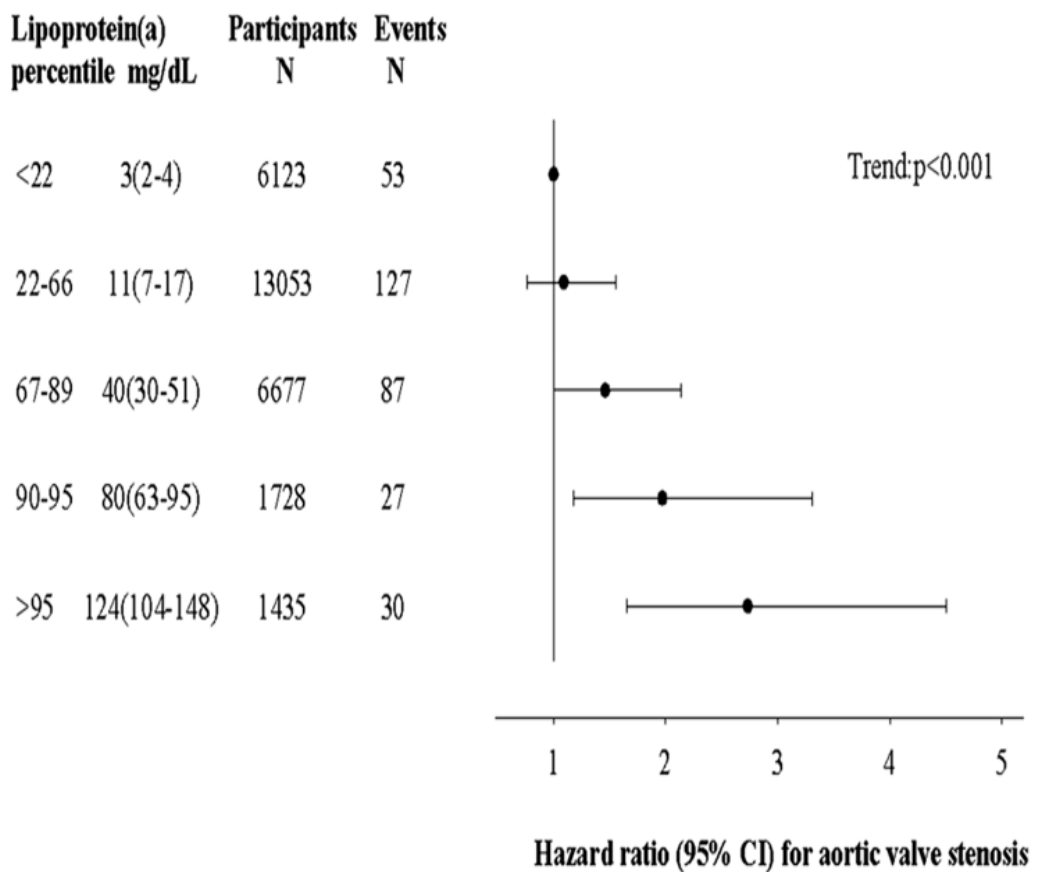
Heart Valve Disease: Editorial Comment: New Therapeutic Targets for Calcific Aortic Valve Stenosis

Authors: Pia R. Kamstrup, MD, PhD, Anne Tybjærg-Hansen, MD, DMSc, and Børge G. Nordestgaard, MD, DMSc | AUTHORS INFO & AFFILIATIONS

Publication: JACC • Volume 63, Number 5

Le risque de sténose de la valve aortique

- 77 680 participants issus de deux cohortes danoises.
- Jusqu'à 20 ans de suivi.
- 454 diagnostics de sténose aortique.
- Une augmentation graduelle du risque selon la concentration de Lp(a).
- Concentrations ≥ 90 mg/dL
  - HR ajusté = 2,9 par rapport au groupe ≤ à 5 mg/dL.



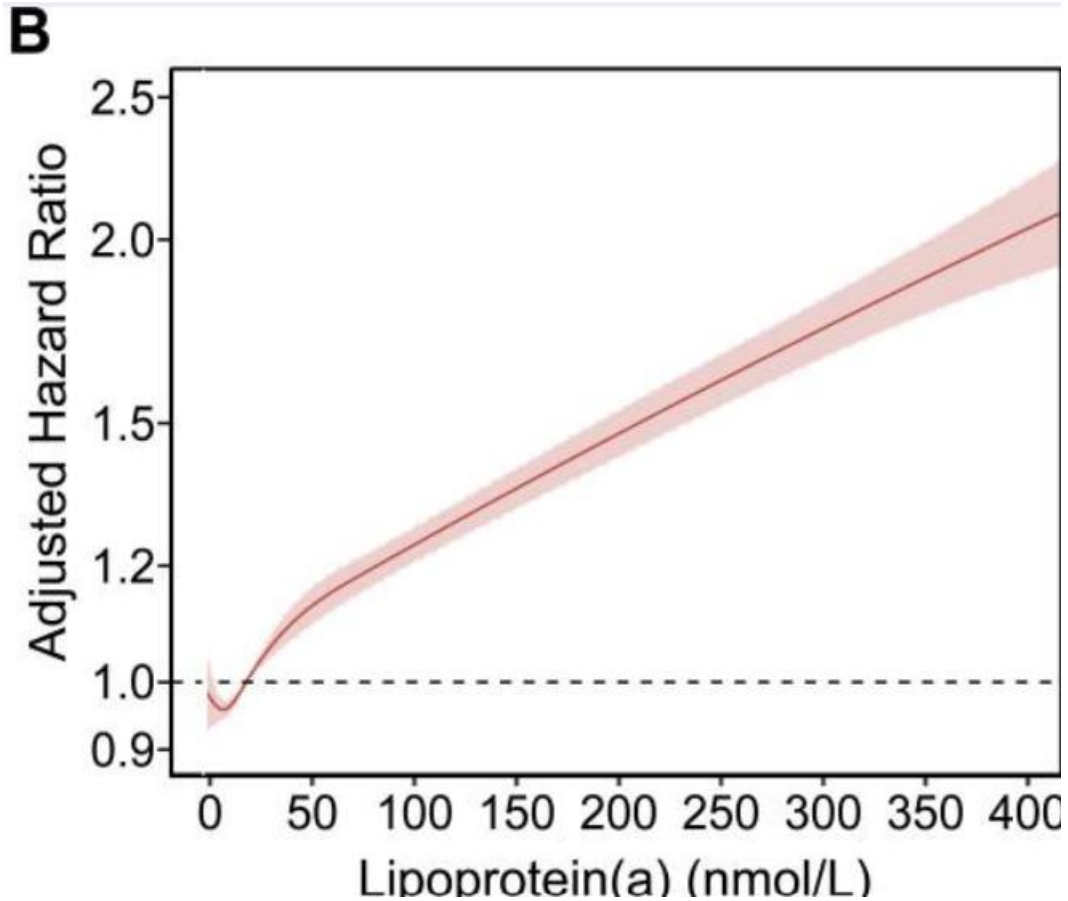
Une nouvelle vision du risque CV

Lipoprotein(a) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank

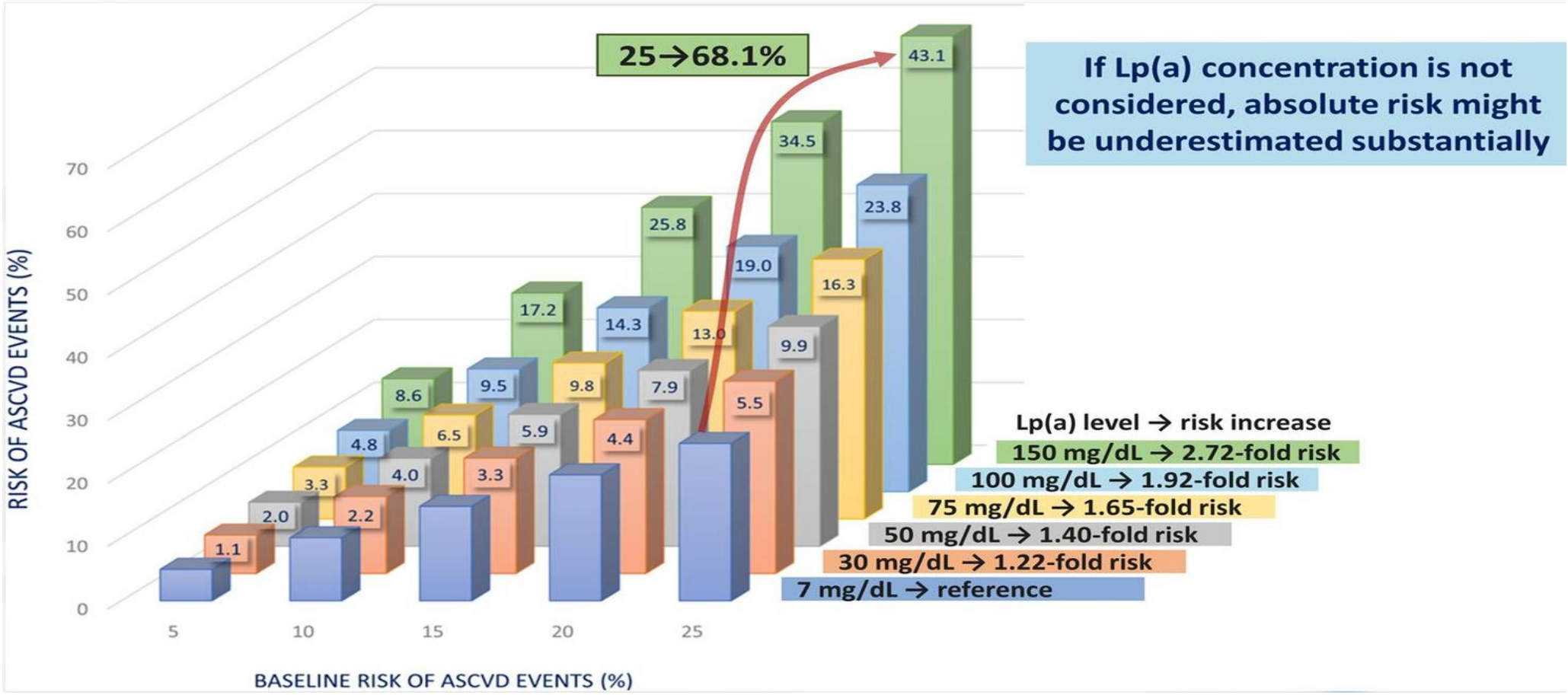
Aniruddh P. Patel, M.D.[1,2,3,4,5], **Minxian Wang, Ph.D.**[4,5], **James P. Pirruccello, M.D.**[1,2,3,4,5], **Patrick T. Ellinor, M.D.,Ph.D.**[1,2,3,4,5], **Kenney Ng, Ph.D.**[6], **Sekar Kathiresan, M.D.**[2,3,4,7], **Amit V. Khera, M.D.,M.Sc**[1,2,3,4,5]

Un risque continue

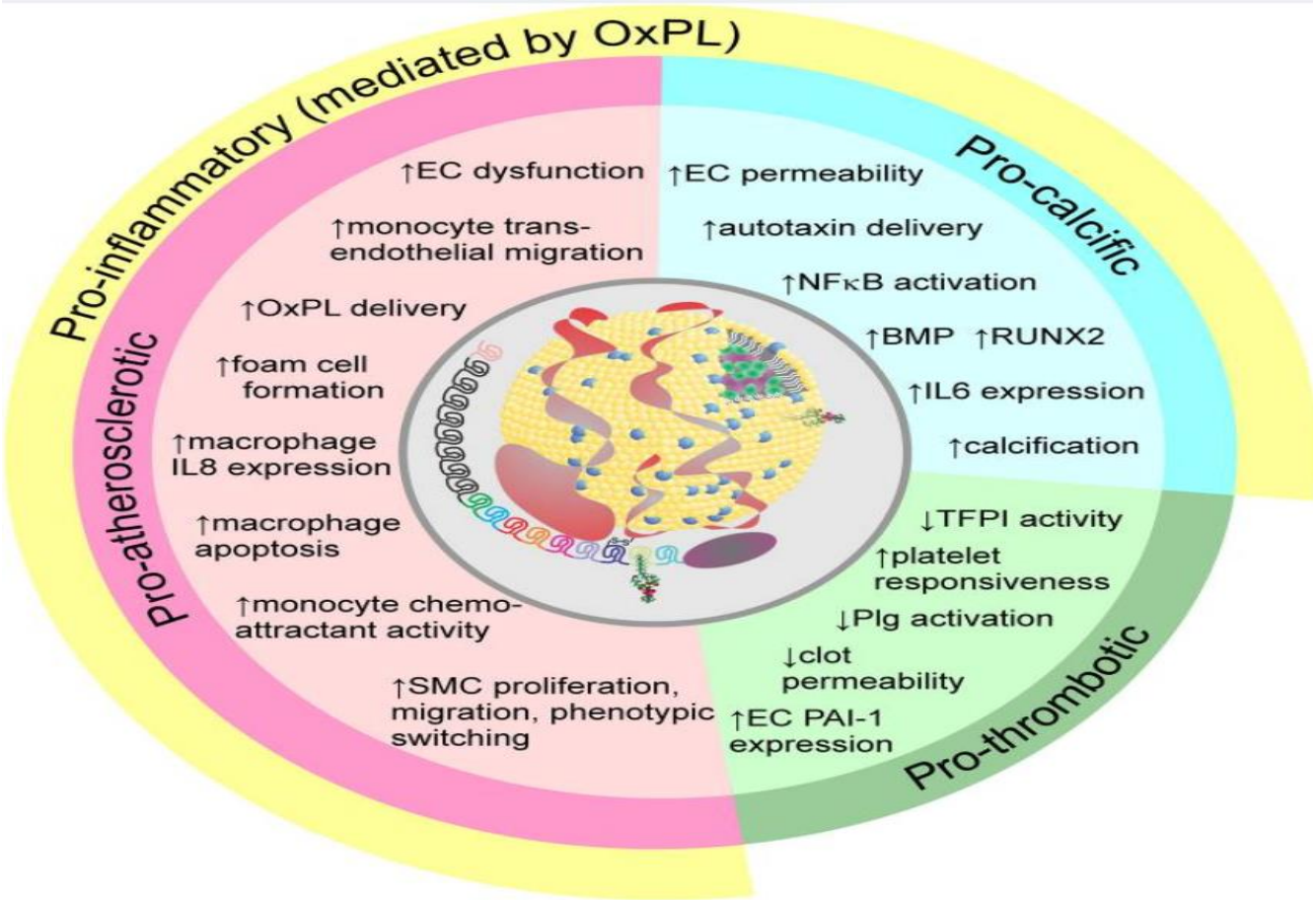
- 460 506 participants de la UK Biobank.
- Suivi médian de 11,2 ans.
- 22 401 événements cardiovasculaires athéroscléreux.
- Risque augmentant de manière linéaire avec la concentration.
- 11% par augmentation de 50 nmol/L



Le risque cardio vasculaire absolu



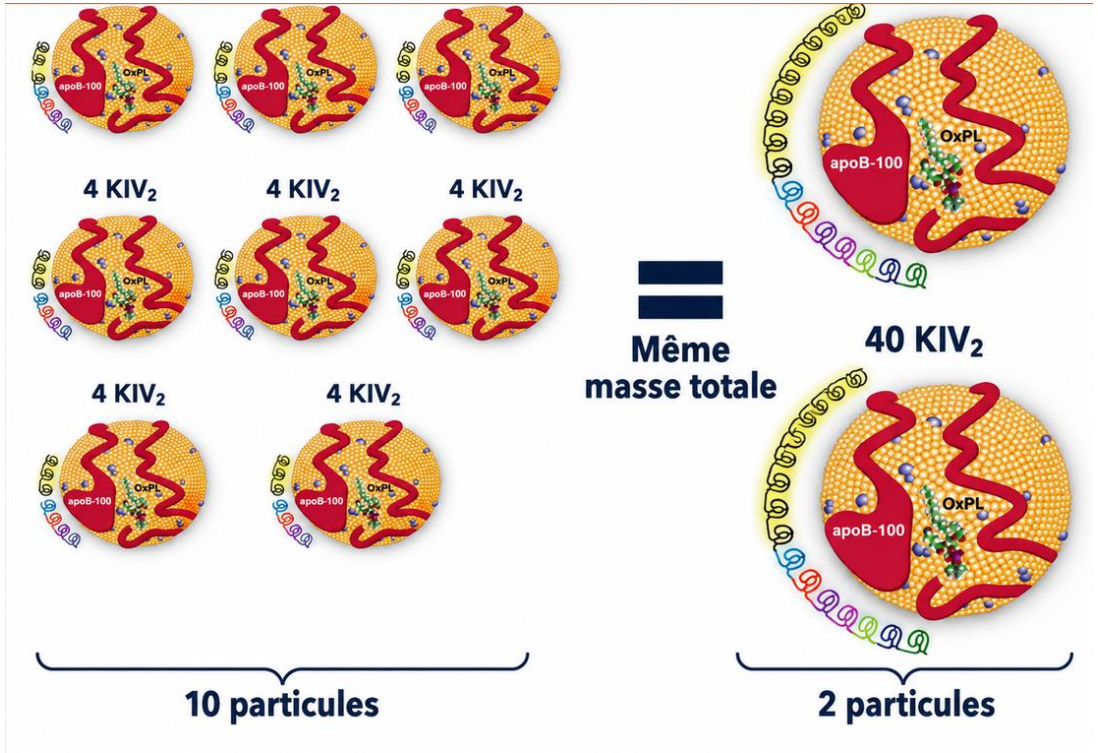
Physiopathologie



Dosage de la Lp(a) : aspects pré-analytiques

- Jeûne : non nécessaire.
- Matrice : sérum ou plasma selon la méthode.
- Pas d’interférence majeure
- Congélation prolongée : risque de diminution de la Lp(a) mesurée, à −20 °C.
- Congélations-décongélations répétées : risque supplémentaire de perte d'immunoréactivité.

mg/dL ou nmol/L

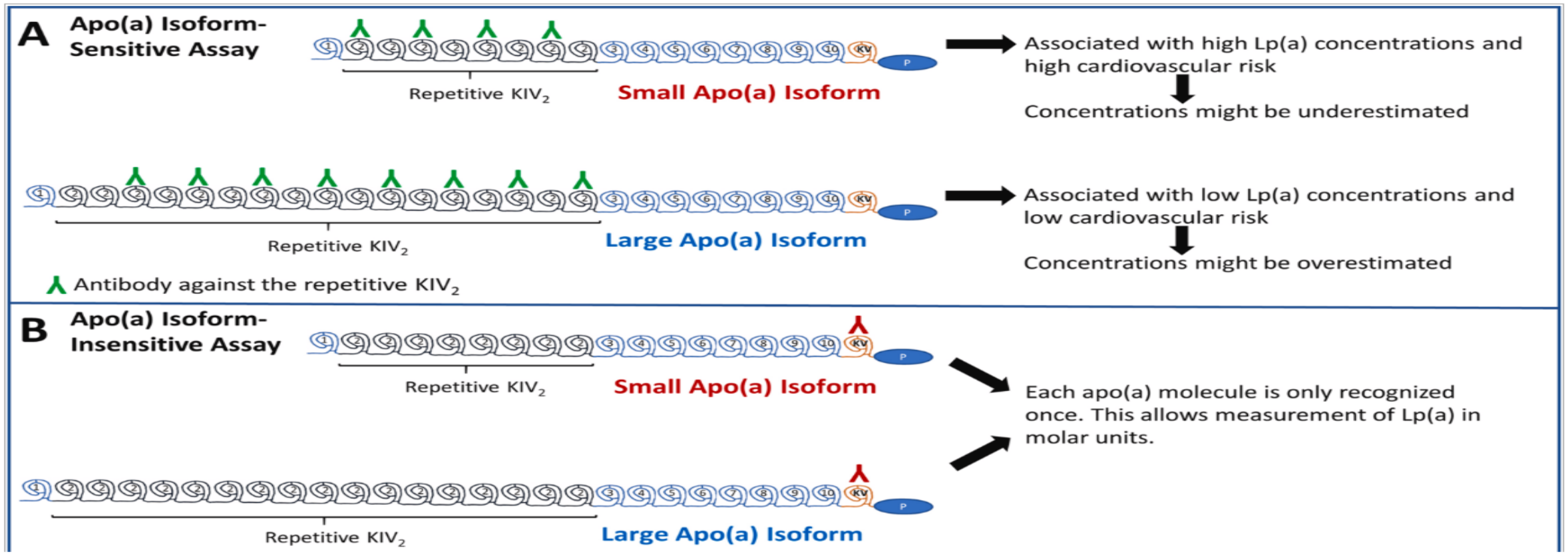


50mg/dL

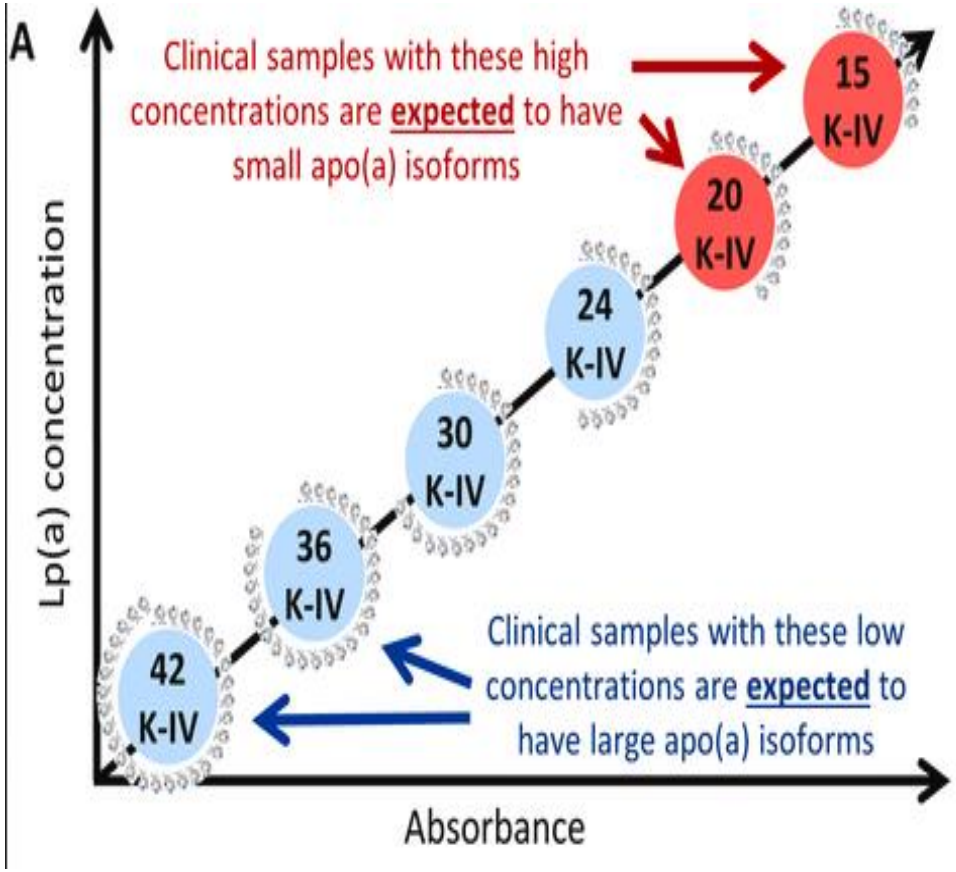
50mg/dL

- Polymorphisme KIV-2
  - Taille variable de l'apo(a)
  - Concentration massique identique le nombre de particules peut être différent.
  - Concentration molaire reflète le nombre de particules, indépendamment de leur masse.
- Absence de facteur universel de conversion
- nmol/L privilégiée

Le polymorphisme de l'apo(a) : un défi pour les immunodosages

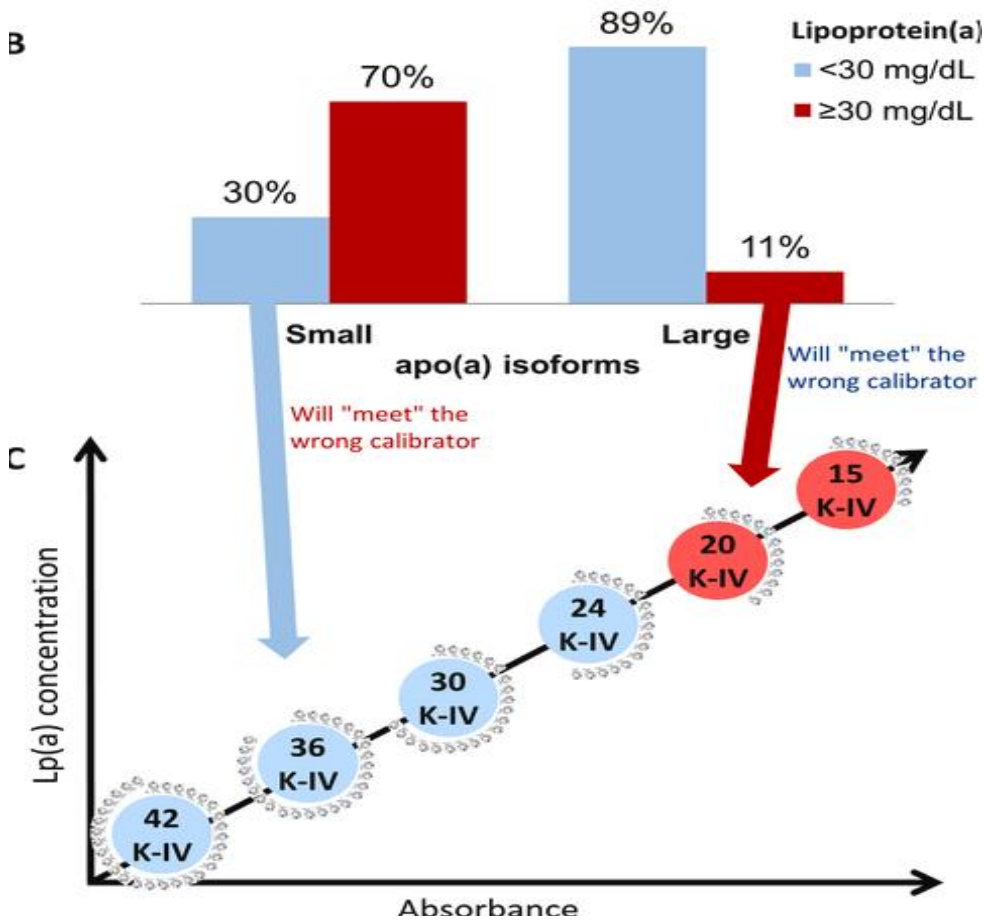


La calibration multipoint



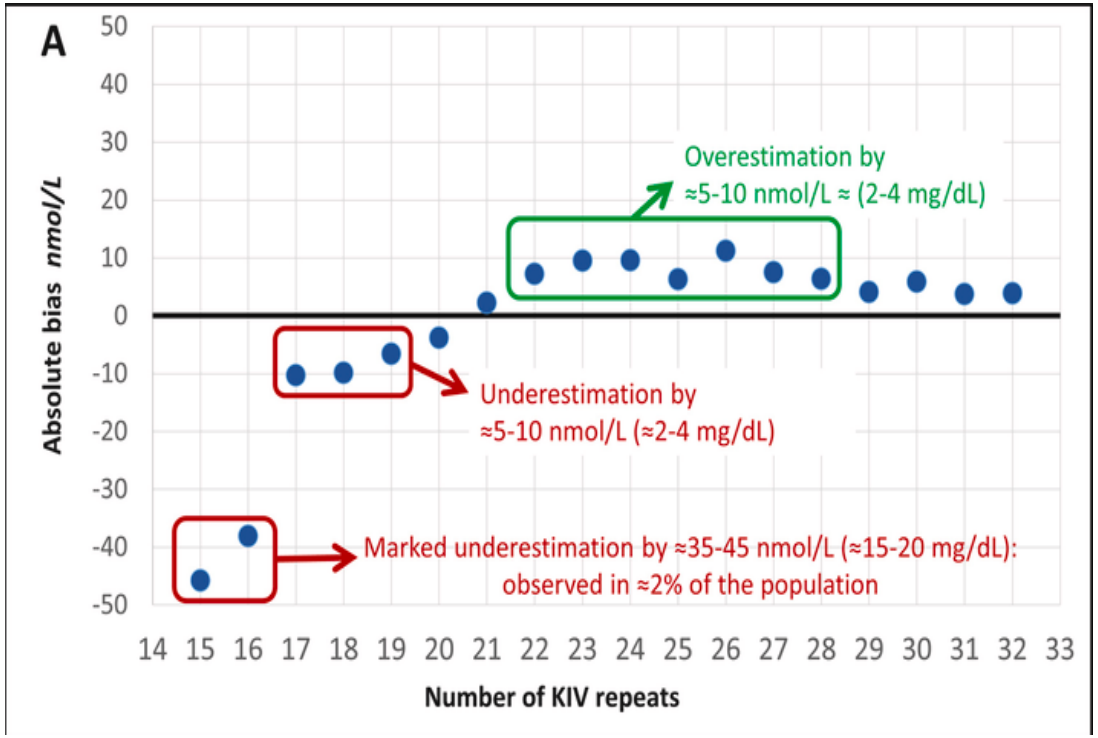
- L'isoforme utilisé pour le calibrant est importante
- Calibrant idéal avec des isoformes adaptées à la concentration en Lp(a)

La calibration multipoint



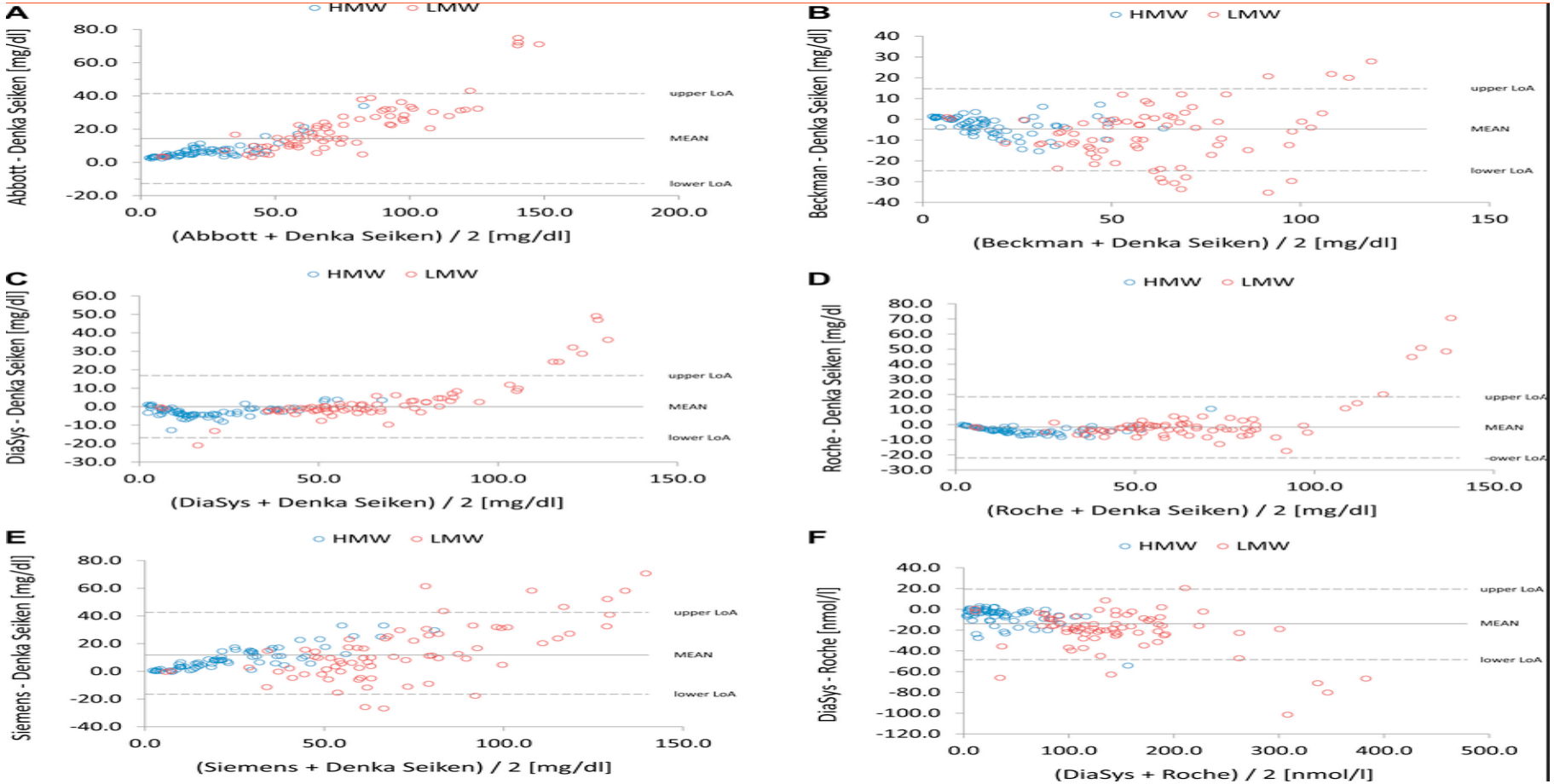
- 30% des petites isoformes ont des valeurs basses
- 11% des grandes isoformes ont des valeurs élevées

Biais analytiques quelles importances cliniques

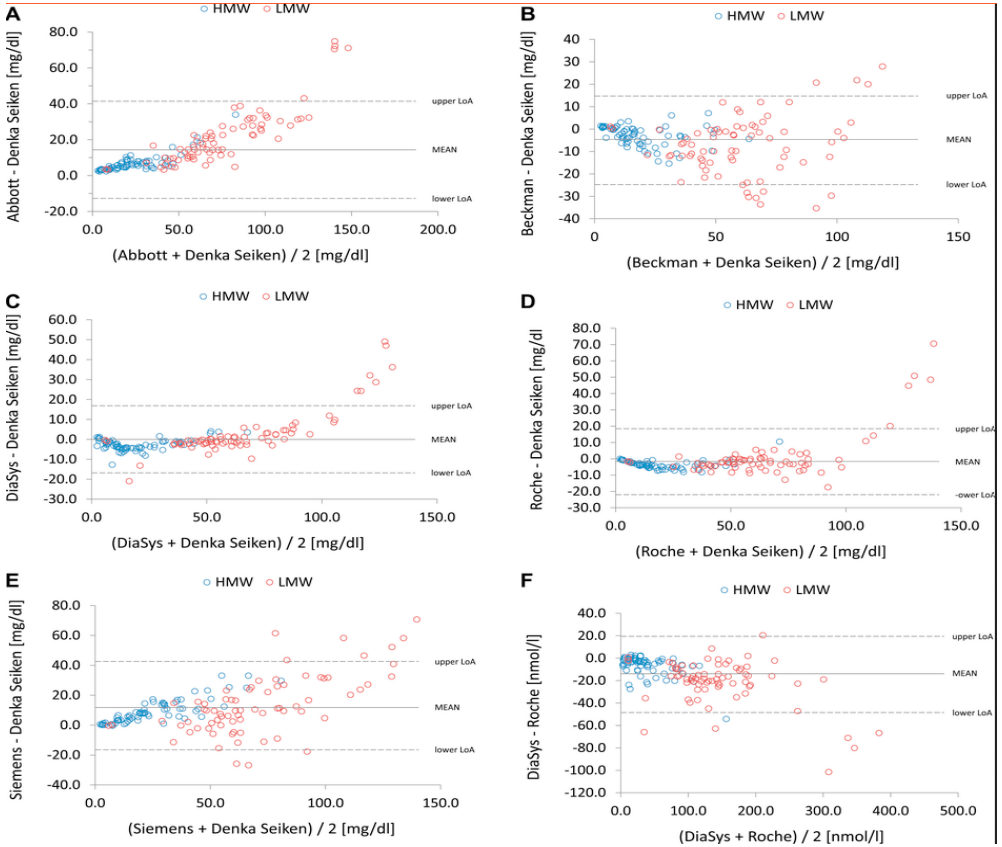


- Risque de sous estimation majeure pour des patients avec les plus petites isoformes :35-45 nmol/L
- Sinon biais estimé à 5-10nmol/L

Comparaison interméthodes



Comparaison interméthodes



- 6 méthodes commerciales
- Les méthodes sont souvent fortement corrélées.
- Biais ne sont pas constants et peuvent augmenter avec la concentration.
- Les différences observées ne sont pas expliquées de façon concluante par les isoformes d'apo(a).
- Ces discordances peuvent avoir des conséquences sur la classification du risque cardiovasculaire.

LC-MS/MS méthode candidate de référence

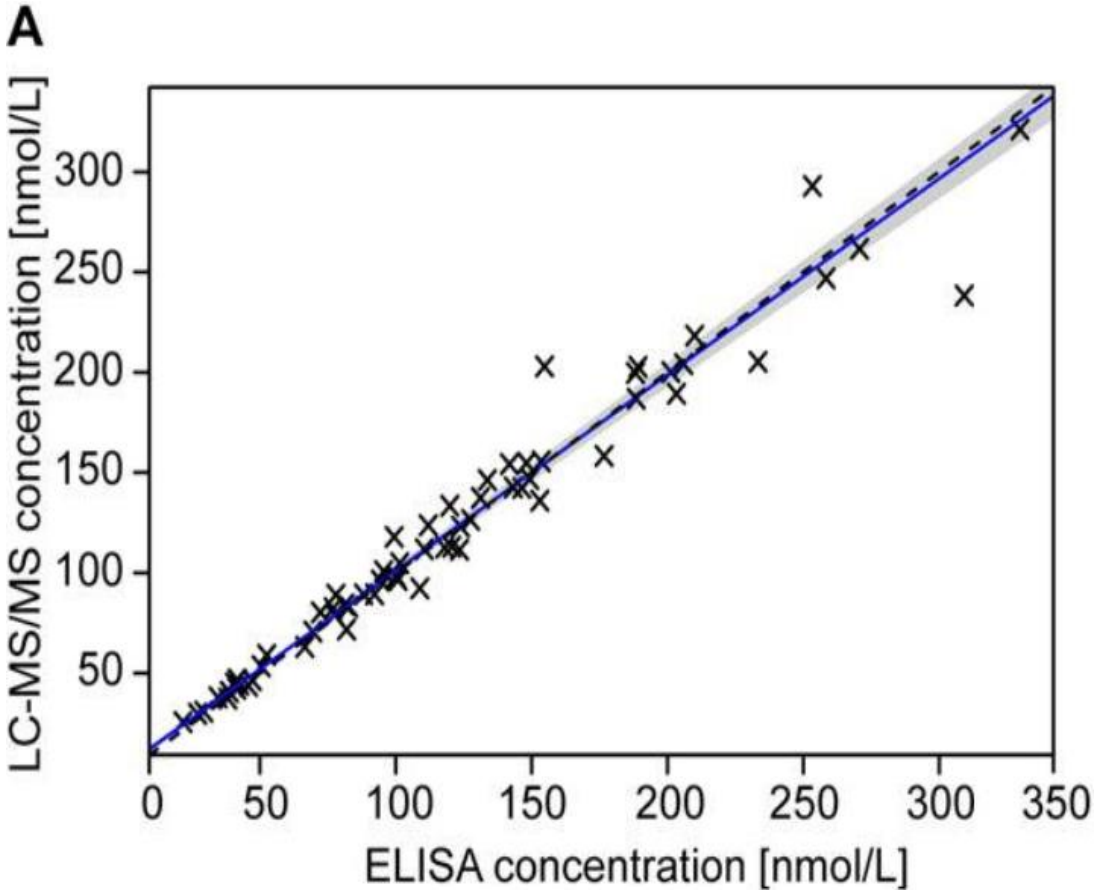
Development of an LC-MS/MS Proposed Candidate Reference Method for the Standardization of Analytical Methods to Measure Lipoprotein(a)

Santica M Marcovina [1,1,#], Noémie Clouet-Foraison [1,2,#], Marlys L Koschinsky [3], Mark S Lowenthal [4], Allen Orquillas [6], Michael B Boffa [5], Andrew N Hoofnagle [2,6], Tomáš Vaisar [2,✉,#]

JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

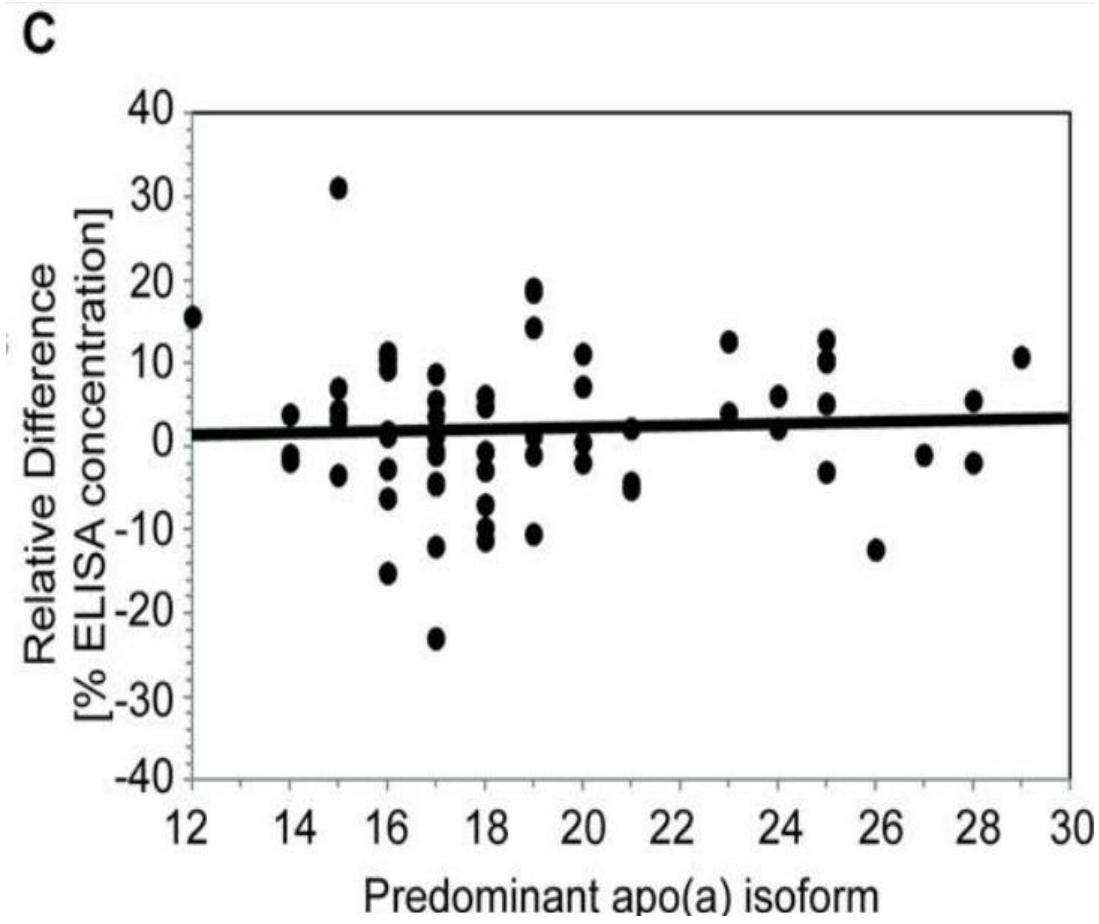
LC-MS/MS méthode candidate de référence

- 3 peptides spécifiques
- Peptides indépendants des répétitions KIV-2 : KIV-4,5,9
- Excellente concordance avec l'ELISA de référence : $R^2 = 0,958$.



LC-MS/MS méthode candidate de référence

- 3 peptides spécifiques
- Peptides indépendants des répétitions KIV-2 :-KIV-5,6,9
- Excellente concordance avec l'ELISA de référence : $R^2 = 0,958$.
- Absence de biais significatif lié aux isoformes
- Méthode candidate pour la standardisation des dosages de Lp(a).



L'avenir du dosage de la Lp(a) : vers une nouvelle standardisation internationale

On the cusp of global lipoprotein(a) standardization

Christa M. Cobbaert, Nicolaas J.M. van Neer, Nina M. Diederiks, Ernst J.J. Leijnse and L. Renee Ruhaak

Published/Copyright: February 16, 2026

JFBM
9e JOURNÉES FRANCOPHONES
DE BIOLOGIE MÉDICALE

L'avenir du dosage de la Lp(a) : vers une nouvelle standardisation internationale

- Méthode de référence IFCC par LC-MS/MS : quantification molaire de l'apo(a), indépendante de la taille des isoformes.
- Nouvelle génération de matériaux de référence : sérums humains commutables, caractérisés et raccordés au WHO/IFCC SRM2B.
- Prochaine étape : Transfert de cette traçabilité aux immunodosages commerciaux et évaluation des biais résiduels.

Recommandations

- ESC/EAS 2025: Europe
- AAC/AHA 2026: Amérique
- SFE/SFD/NSFA/SFC 2026: France

Recommandations

- **Dosage :** convergence internationale vers un dosage au moins une fois dans la vie adulte, mais approche française davantage sur les patients prioritaires.
- **Patients prioritaires :** risque cardiovasculaire élevé, hypercholestérolémie familiale, antécédents cardiovasculaires personnels précoces ou familiaux.
- **Risque cardiovasculaire :** augmentation continue avec la concentration de Lp(a), sans véritable effet seuil.
- **Seuils de risque :** ≥ 50 mg/dL (105 nmol/L) ou ≥ 125 nmol/L, selon les recommandations.
- **Exigences analytiques :** privilégier des méthodes de dosage aussi peu sensibles que possible au nombre de répétitions Kringle IV-2 de l'apo(a).

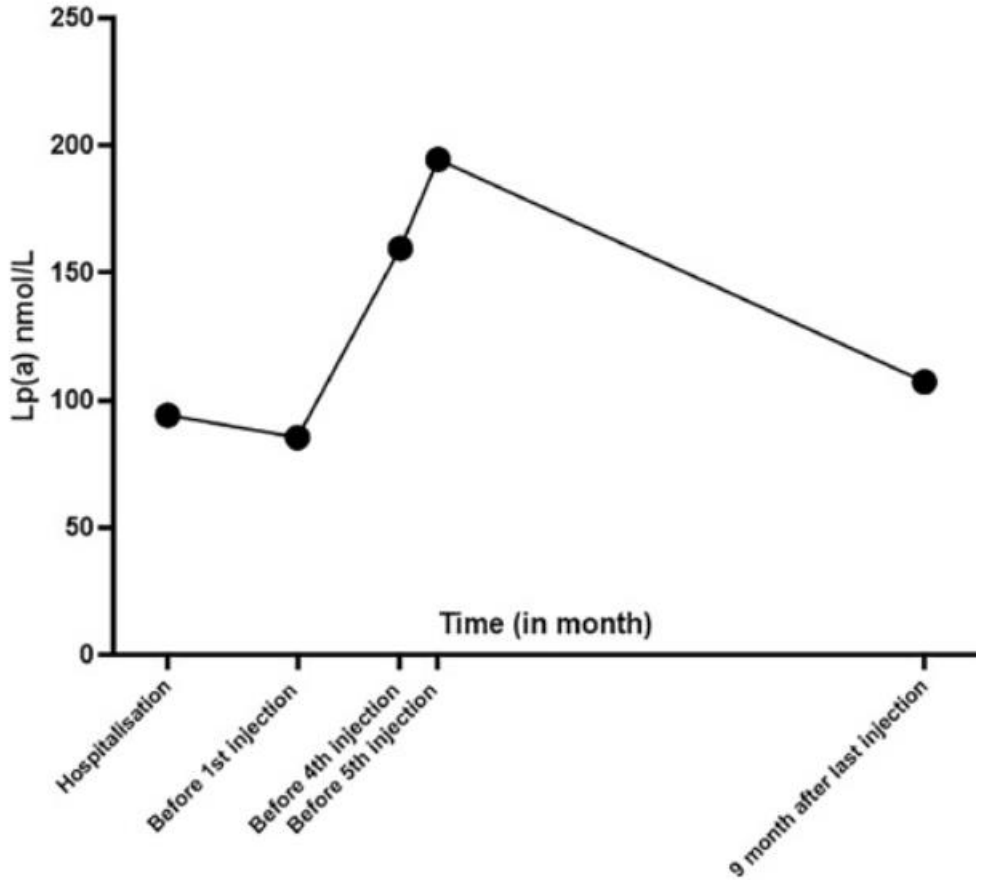
Un dosage une fois dans la vie ?

Major lipoprotein(a) increase under IGF-1R inhibition in Graves' orbitopathy: A case report

Maxime Carpentier, MD, PhD [1,2] · Pierre-Olivier Bertho, Pharm D [2] · Pierre Lebranchu, MD, PhD [4] · Delphine Drui, MD [3] · Bertrand Cariou, MD, PhD [1,3]

Un dosage une fois dans la vie ?

- Patiente de 74 ans
  - Orbitopathie basedowienne.
  - Cortico-résistante
- Utilisation d’ un anticorps monoclonal anti IGF1-R
- Mesure des différents paramètres dont la Lp(a)



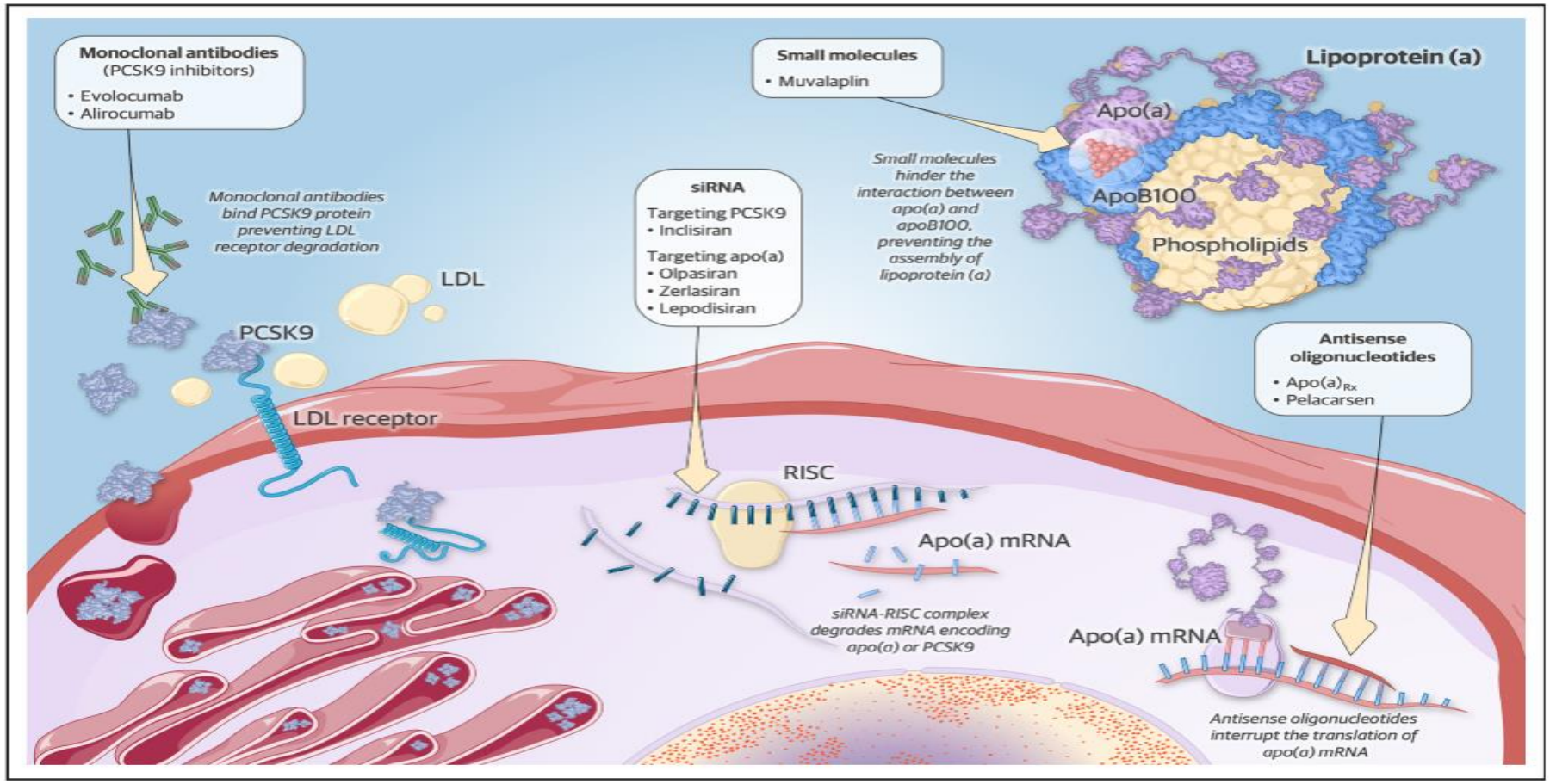
Situations de variations de la Lp(a)

Situation	Variation	Ordre de grandeur	Commentaire
Grossesse	↑	jusqu'à ×2	Augmentation possible, retour post-partum
Ménopause	↔ / ↑	modérée	Effet variable selon les études
THS (œstrogènes)	↓	≈ 20–25 %	Diminution sous traitement hormonal
Hypothyroïdie	↑	variable	Baisse après substitution
Hyperthyroïdie	↓	variable	Remonte après traitement
Hormone de croissance	↑	≈ 25–100 %	Effet potentiellement important
Syndrome néphrotique	↑	≈ ×3 à ×5	Augmentation majeure
Dialyse péritonéale	↑	≈ ×2	Plus élevé que témoins
IRC / hémodialyse	↑	variable	Surtout avec grandes isoformes
Transplantation rénale	↓	variable	Tendance à la normalisation
Insuffisance hépatique	↓	variable	Dépend de la sévérité
Inflammation aiguë / chronique	↑ possible	variable	Résultats hétérogènes
Sepsis / brûlures étendues	↓ possible	variable	Paradoxe inflammatoire
Tocilizumab	↓	≈ 30–40 %	Argument pour régulation via IL-6
Statines	↔ / ↑	faible	Effet souvent faible ou nul
Inhibiteurs de PCSK9	↓	≈ 15–30 %	Diminution reproductible
Régime (moins gras saturés)	↑	≈ 10–15 %	Variation modeste
Régime pauvre en glucides	↓	≈ 10–15 %	Variation modeste
Exercice physique	↔	faible / nul	Pas d'effet constant
Jeûne	↔	nul	Pas d'effet significatif attendu

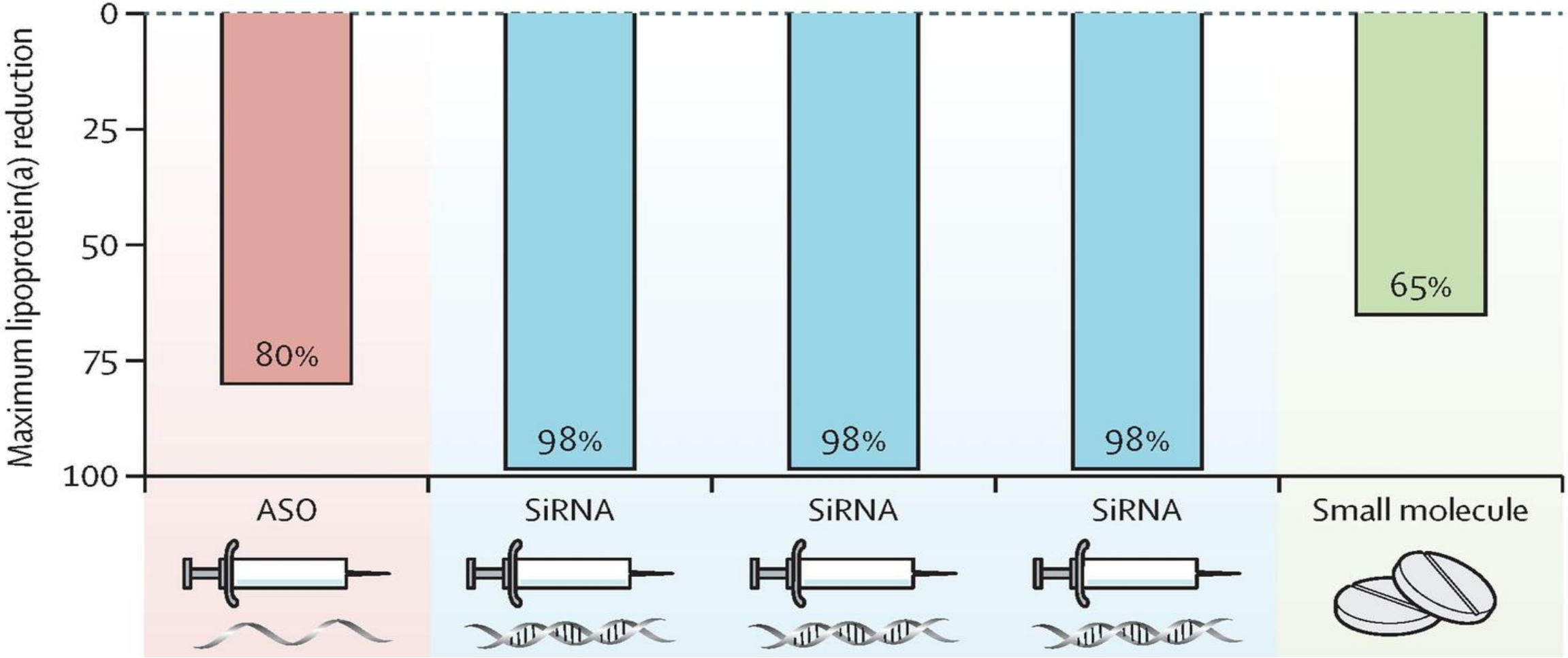
Savoir quand doser et redoser

- Pour éviter une mauvaise évaluation du risque cardiovasculaire globale du patient:
  - Privilégier une situation clinique non pathologique
  - Ne pas hésiter à faire un nouveau dosage lorsque le patient rentre dans une situation chronique modifiant sa Lp(a)

Thérapeutiques et leurs effets



Thérapeutiques et leurs effets



Essai clinique Lp(a) HORIZON

Trial	Lp(a)HORIZON
Clinicaltrials.gov identifier	NCT04023552
Design	Double-blind, phase 3
Sample	N=8323
Population	Patients with established ASCVD and Lp(a) >175 nmol/L (70 mg/dL)
Investigational drug	Pelacarsen 80 mg, injected subcutaneously once per month
Primary outcome(s)	Time to first MACE (cardiovascular death, nonfatal MI, nonfatal stroke, or urgent coronary revascularization requiring hospitalization)
Expected completion date (month/year)	May 2025

Essai clinique Lp(a) HORIZON

Novartis announces Lp(a)HORIZON Phase III topline results for pelacarsen in patients with elevated Lp(a) and established cardiovascular disease (CVD)

Sep 04, 2026

Ad hoc announcement pursuant to Art. 53 LR

Basel, September 4, 2026 – Novartis today announced that the pelacarsen phase III Lp(a)HORIZON trial, a pioneering cardiovascular outcomes study, did not meet its primary endpoint of reducing the risk of cardiovascular events, a composite of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, and urgent coronary revascularization requiring hospitalization, compared to placebo[1]. Lower lipoprotein (a), Lp(a), levels were achieved with pelacarsen in this study population, which was receiving guideline-directed treatments, including lipid lowering and antihypertensive therapies[1,2]. The findings provide important new evidence on the relationship between Lp(a) lowering and cardiovascular outcomes. Elevated Lp(a) is an inherited cardiovascular risk factor affecting approximately one in five people worldwide with no approved targeted treatment[1,3].

Take home message

- Une lipoprotéine singulière
- Une concentration essentiellement génétique, mais pas immuable
- Un facteur de risque cardiovasculaire continu indépendant
- Connaitre les limites analytiques des méthodes de dosages actuelles
- Savoir quand et qui doser
- Des perspectives thérapeutiques majeures mais un bénéfice clinique à démontrer!

Merci pour votre attention,

et penser à évaluer cet atelier sur l'application !

