

A.C.C.A.

Amicale des Cardiologues
de la Côte d'Azur

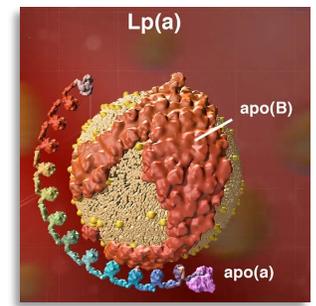
Quand faut-il doser la Lp(a)?

François Diévert

Dunkerque

Disclosures – Dr François Diévert

Consulting fees or fees for conferences – last 10 years



- Laboratoires pharmaceutiques : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, BMS, Bouchara-Recordati, Hikma, Lily, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Organon, Pfizer, Sanofi, Servier

Other

- Président du Collège national des cardiologues français (CNCF) 2024-2027
- Membre du bureau du CNP-CV
- Membre du conseil d'administration du Syndicat national des cardiologues (SNC), Vice-president du SNC
- Membre des comités de rédaction ou de lecture de Réalités Cardiologiques (rédacteur en chef), Le Cardiologue, Le Quotidien du Médecin, theHeart.org
- Membre (2019-2022 et 2024-2027) du Nucleus of the Council of cardiology practice de la Société européenne de cardiologie (ESC)
- Président du groupe Coeur, vaisseaux et métabolisme de la SFC (2022-2025), membre de la Société française d'HTA, du GACI, de l'ESC, de l'EAPCI, de la HFA,
- Membre du conseil d'administration de la Société française de cardiologie (SFC) : 2020-2024
- Président du groupe Pharmacologie Clinique et thérapeutique de la SFC (2011-2018)

Plan

- Qu'est ce que c'est?
- Distribution en population
- Facteur ou marqueur de risque?

- Problèmes:
 - Pas de traitement
 - Pas de preuve du bénéfice à la diminuer
 - Pas de normes
 - Pas de remboursement
 - ...

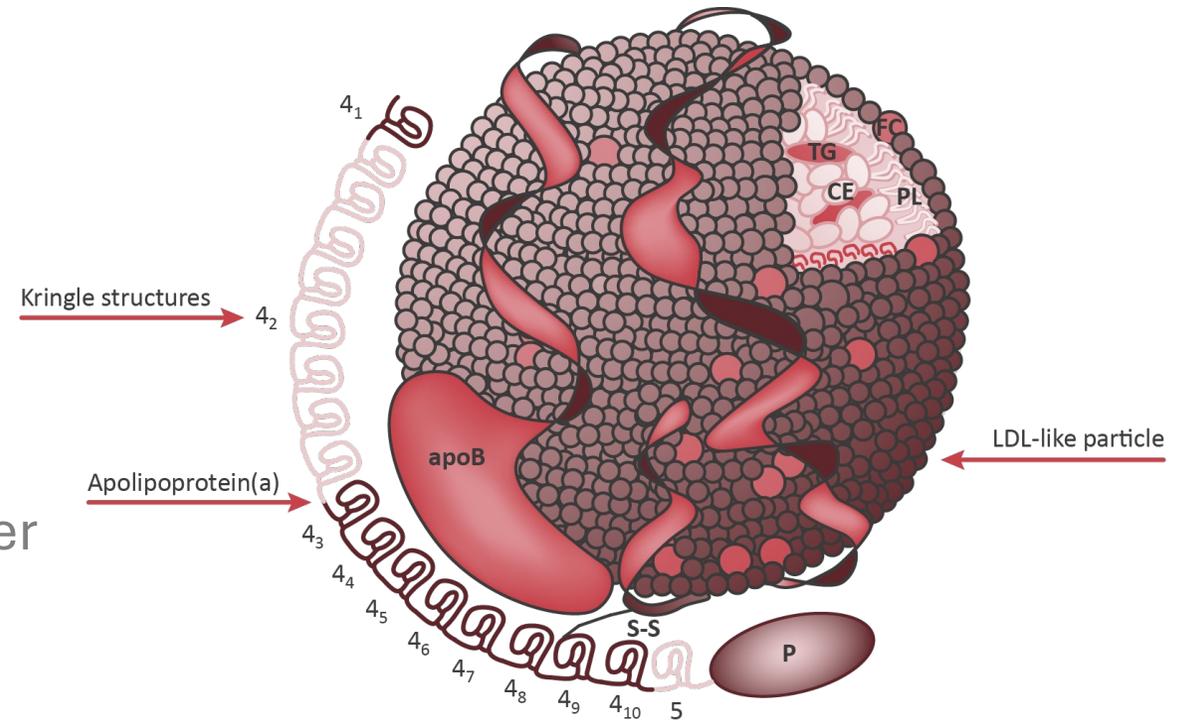
- Alors chez qui ?

Plan

- **Qu'est ce que c'est?**
- Distribution en population
- Facteur ou marqueur de risque?

- Problèmes:
 - Pas de traitement
 - Pas de preuve du bénéfice à la diminuer
 - Pas de normes
 - Pas de remboursement
 - ...

- Alors chez qui ?

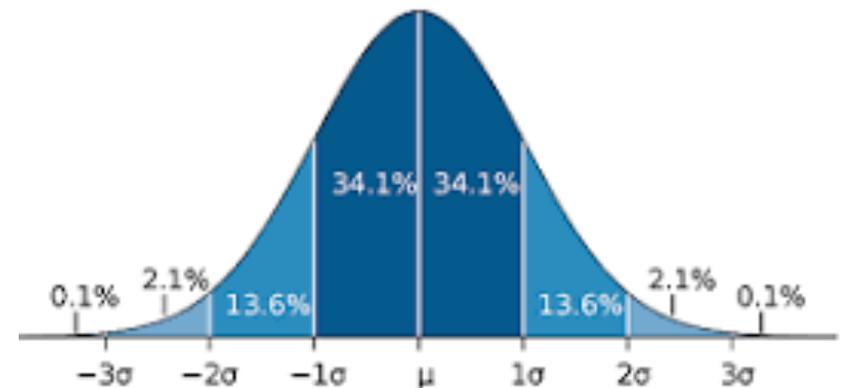


Plan

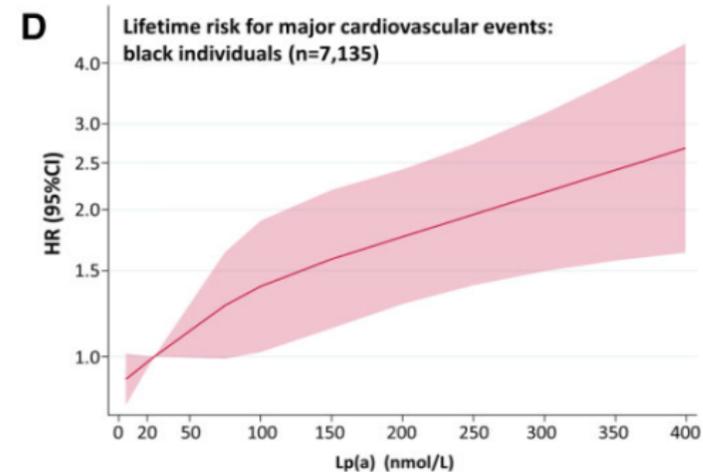
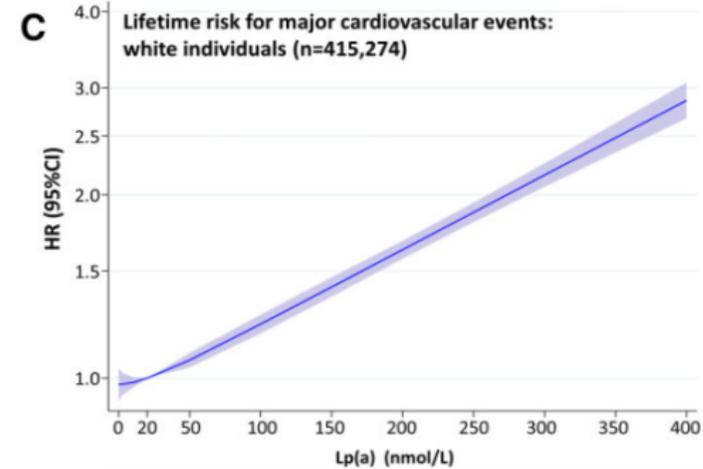
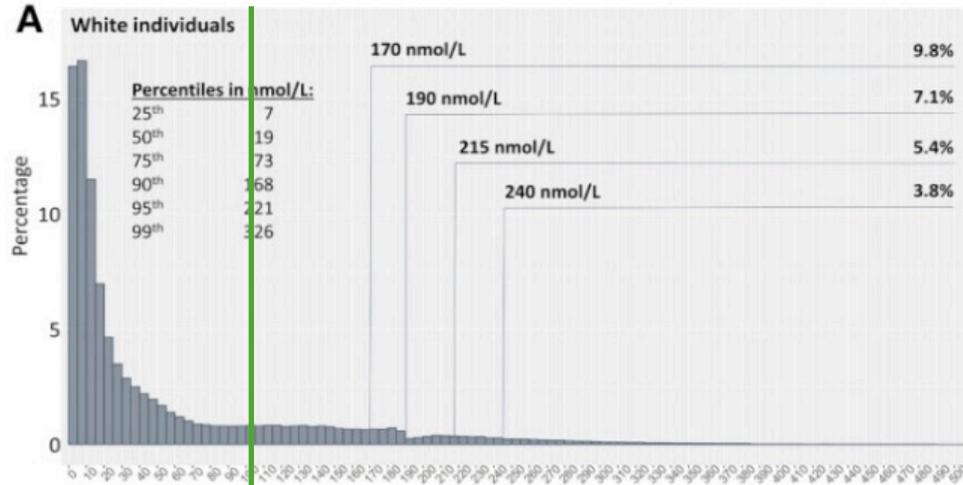
- Qu'est ce que c'est?
- **Distribution en population**
- **Facteur ou marqueur de risque?**

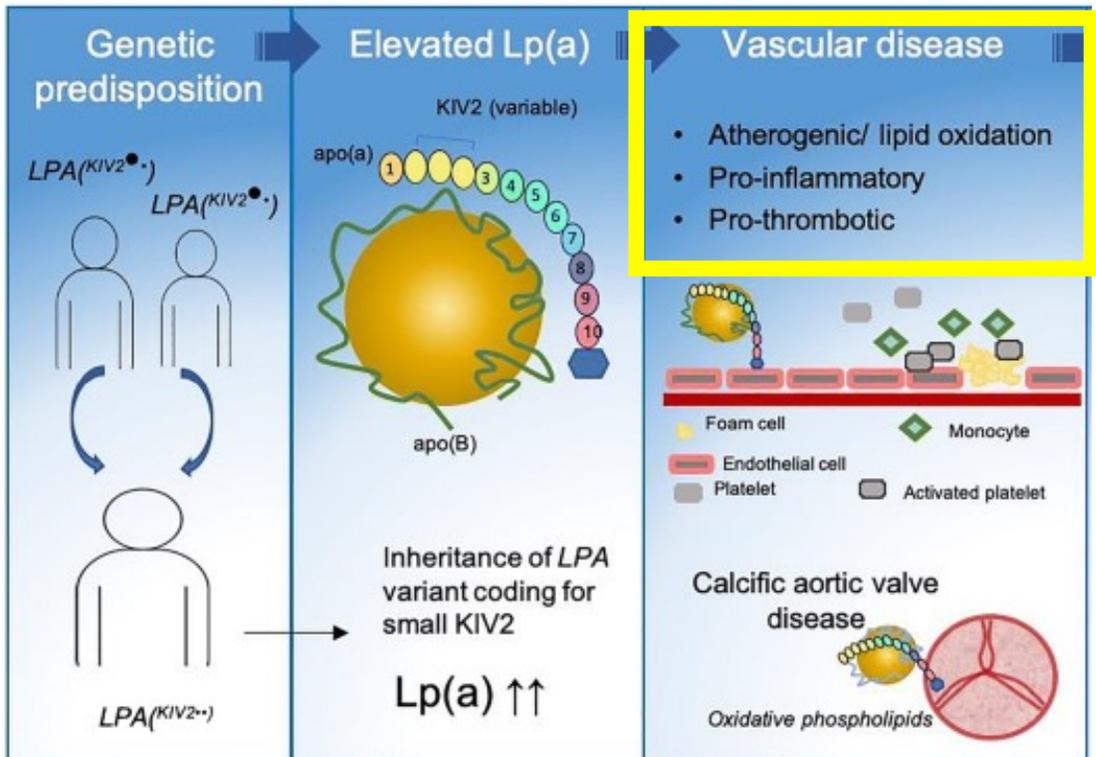
- Problèmes:
 - Pas de traitement
 - Pas de preuve du bénéfice à la diminuer
 - Pas de normes
 - Pas de remboursement
 - ...

- Alors chez qui ?

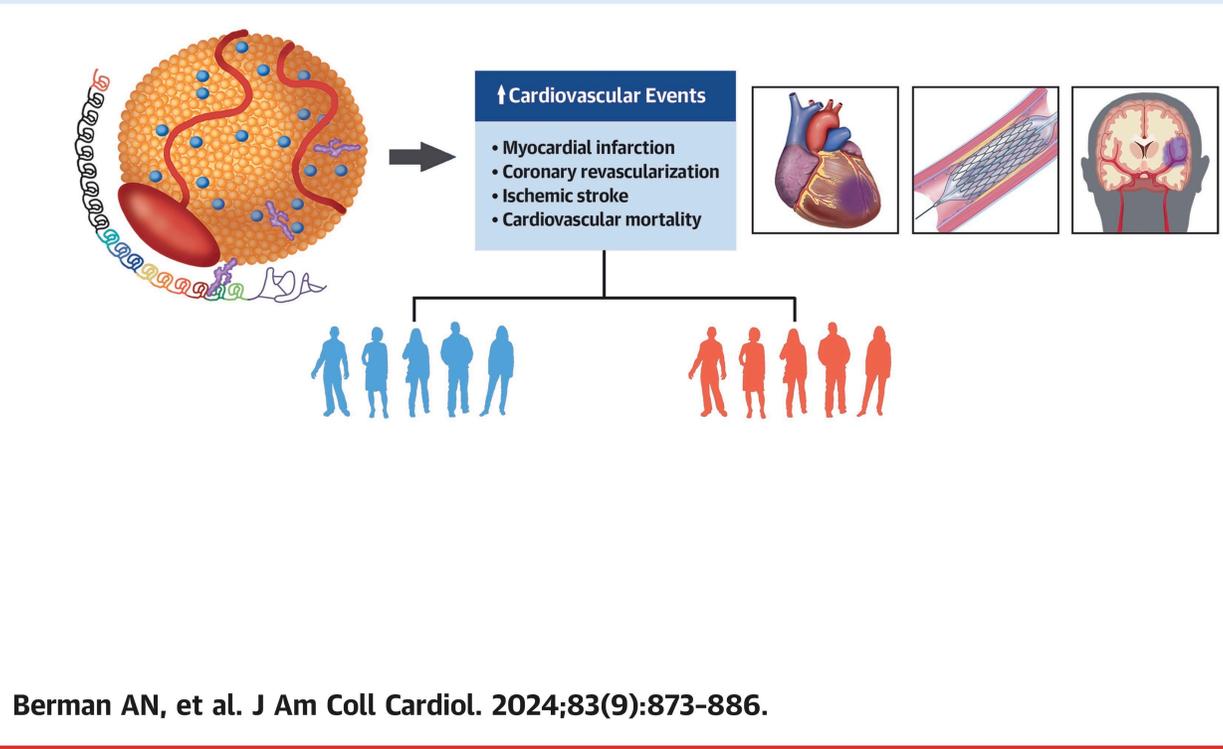


Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement

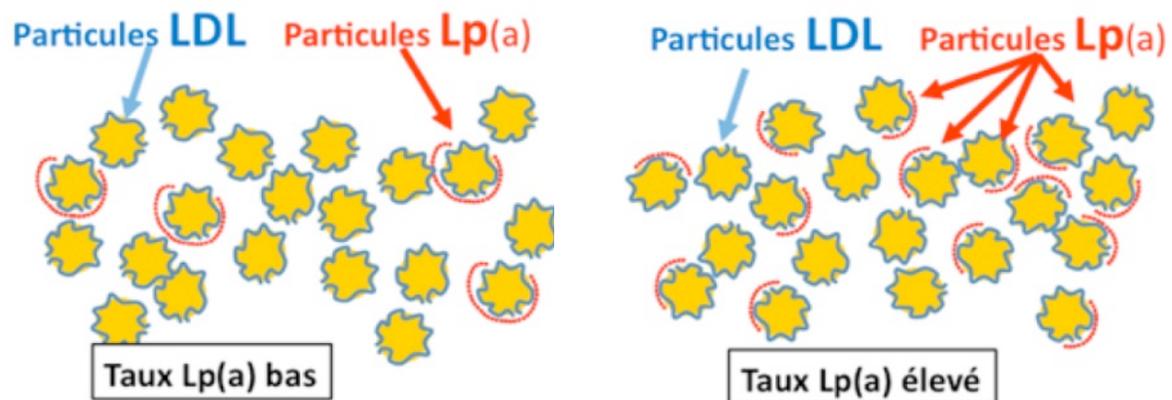




CENTRAL ILLUSTRATION: Lipoprotein(a), Adverse Cardiovascular Events, and Baseline Atherosclerotic Cardiovascular Disease Status



Berman AN, et al. J Am Coll Cardiol. 2024;83(9):873-886.



Plan

- Qu'est ce que c'est?
- Distribution en population
- Facteur ou marqueur de risque?
- **Problèmes:**
 - **Pas de traitement**
 - **Pas de preuve du bénéfice à la diminuer**
 - Pas de normes
 - Pas de remboursement
 - ...
- Alors chez qui ?



Phase III RCT with hard endpoints

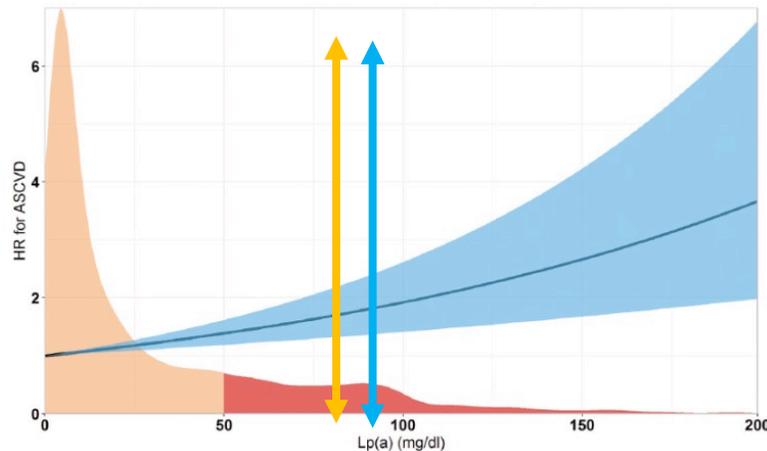
Drug	Mechanism of action	Mean/median Lp(a) reduction (%)	Absolute Lp(a) reduction (nmol/L)	Current clinical trial stage/NCT identifier	Projected trial completion
Pelacarsen	GalNAc-conjugated ASO targeting apo(a) mRNA	Phase 2: 35–80 % [141]	Phase 2: 96–188	Phase 3 [Lp(a)HORIZON]/ NCT04023552	2025
Olpasiran	GalNAc-conjugated siRNA targeting apo(a) mRNA	Phase 2: 70–97 % [143]	Phase 2: 250	Phase 3 [OCEAN(a)-Outcomes] NCT05581303	2026
Zerlasiran	GalNAc-conjugated siRNA targeting apo(a) mRNA	Phase 1: 46–98 % [144]	Phase 1: 183–259	Phase 2 NCT05537571	2024
Lepodisiran	GalNAc-conjugated siRNA targeting apo(a) mRNA	Phase 1: 41–97 % [161]	Phase 1: 36–127	Phase 2 NCT05565742	2024
Muvalaplin	Small molecule inhibitor targeting Lp(a)	Phase 1: Up to 65 % [146]	Phase 1: N/A	Phase 2 [KRAKEN] NCT05563246	2024

Secondary prevention

High level of Lp(a)

MACE

70 93 mg/L



Lp(a)HORIZON

- Inclusion Criteria: History of MI, History of ischemic stroke, history of PAD
- Baseline Cut-Off Lp(a) Value: 175 nmol/L
- Primary Outcome: Composite of cardiovascular death, MI, stroke, and urgent coronary revascularization requiring hospitalization

N = 8300

Injection : 80 mg/30 d

OCEAN(a)

- Inclusion Criteria: History of MI, PCI with a high-risk condition
- Baseline Cut-Off Lp(a) Value: 200 nmol/L
- Primary Outcome: Composite of CHD death, MI, or urgent revascularization

N = 7300

Injection : 12 wks

Effects of available treatments on Lp(a)

Therapeutic strategy	Effect on Lp (a)	Effect on LDL-C	Possible Lp(a)-lowering mechanism
Apheresis* 	30–35 % time-averaged reduction [27]	70 % reduction [121]	Removal of circulating apoB-100 and/or apo(a)-containing lipoproteins [121]
Statins 	9–20 % increase [152]	30–50 % reduction [153] [†]	Increased apo(a) synthesis and secretion [152]
Ezetimibe 	0–7 % reduction [9]	15–22 % reduction [81]	Unknown

Therapeutic strategy	Effect on Lp (a)	Effect on LDL-C	Possible Lp(a)-lowering mechanism
Bempedoic acid 	No significant change [118]	17–28 % reduction [156]	–
Niacin 	21 % reduction [6]	12 % reduction [6]	Inhibits LPA gene expression at the promoter level [152]
PCSK9 mAbs/ siRNA 	19–27 % reduction [7,8,119]	51–61 % reduction [158–160]	Enhanced clearance and reduced production of Lp(a) [8]

Plan

- Qu'est ce que c'est?
- Distribution en population
- Facteur ou marqueur de risque?
- **Problèmes:**
 - Pas de traitement
 - Pas de preuve du bénéfice à la diminuer
 - **Pas de normes**
 - Pas de remboursement
 - ...
- Alors chez qui ?

Pourquoi faire une norme ?

- Définir un **langage commun**
- **Harmoniser** des pratiques
- Assurer la **compatibilité technique** de matériels ou **l'interopérabilité** de systèmes
- Définir des **méthodes de caractérisation communes** des produits
- Fournir des modes de **preuve de conformité** à la réglementation
- **Donner confiance** aux utilisateurs, aux consommateurs, aux pouvoirs publics ...

Dosage: vers une standardisation

- **Masse moléculaire de la Lp(a)** liée à la quantité de Kringle IV.
- **Dosages immunologiques** basés sur la reconnaissance des anticorps, soit d'une partie potentiellement variable, répétitive et à l'origine d'une **erreur par excès en cas de répétition accrue du Kringle**, soit d'une partie non variable (qui serait à privilégier).
- On utilise une **expression massique** pour les unités (mg/dl ou g/l).
- La recommandation est, **dans l'idéal, d'utiliser les nmol/l pour parler en particules et minimiser la part de variabilité.**
- **Pas de facteur de conversion recommandé** entre les deux unités. Formule proposée pour conversion : $\text{nmol/L} = 2.18 \times [\text{mg/dl}] - 3.83$ mais il est préférable d'aller vers une uniformisation des dosages en nmol/L

Plan

- Qu'est ce que c'est?
- Distribution en population
- Facteur ou marqueur de risque?
- **Problèmes:**
 - Pas de traitement
 - Pas de preuve du bénéfice à la diminuer
 - Pas de normes
 - **Pas de remboursement**
 - ...
- Alors chez qui ?



FICHE TARIFAIRE FRANCE (€)

CARDIOVASCULAIRE

Bilan de base 249,00

CRP ultrasensible	2,16
Lp-PLA2 HN	45,00
Homocystéine HN	34,00
Ac. gras éryth. (Omega6/Omega3) HN	86,00
Vitamine D HN	9,45
Vitamine E	27,00
Cortisol salivaire réveil HN	24,24
Cortisol salivaire réveil+30' HN	24,24
Homa/Quicki	20,25
ApoA1/ApoB HN	3,78
Ac. LDL oxydés HN	31,31

Bilan complet 399,00

(Inclut le bilan de base et les test suivants)

Ac. folique érythrocytaire	10,26
α-amylase salivaire réveil HN	24,24
α-amylase salivaire réveil+30' HN	24,24
Coenzyme Q10 HN	30,30
Chol/HDL/Trig	5,40
Vit B12 active HN	20,20
Ac. gras érythrocytaires HN	97,00
LBP HN	45,45
Caroténoïdes fractionnés HN	59,00
Lp(a) HN	5,05

Liste des analyses hors nomenclature

Code Biomnis	Paramètre	Cotation
LIPAU	Lipase - urines	18.00 EUR non remboursable
LPA	Lipoprotéine Lp-a - sérum	18.00 EUR non remboursable



[Accueil](#)

[Présentation](#)

Titre	Lipoprotéines
Sous-titre	Lipoprotéine Lp-a - sérum
Code groupe	LPA
Prix HN	25 €
Spécialité	Biochimie
Prix fixe	OUI
Synonymes	LPA Lp(a) lipoprotéine a

Plan

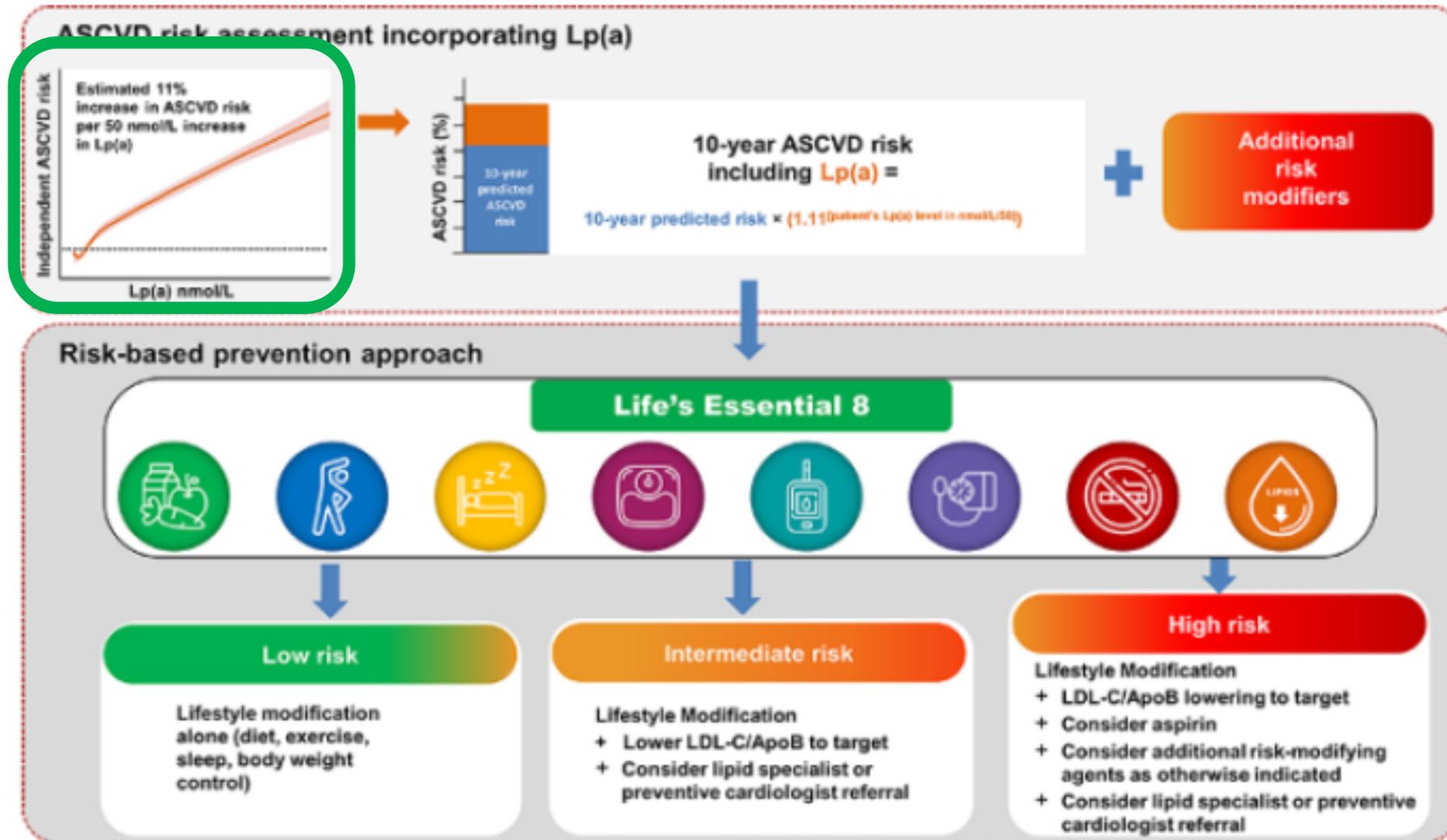
- Qu'est ce que c'est?
- Distribution en population
- Facteur ou marqueur de risque?

- Problèmes:
 - Pas de traitement
 - Pas de preuve du bénéfice à la diminuer
 - Pas de normes
 - Pas de remboursement
 - ...

- **Alors chez qui ?**



So what to do today?



Si bénéfice non connu: chez qui doser?

Chez personne: car pas d'utilité démontrée

Chez tous: au moins une fois dans sa vie car marqueur de risque

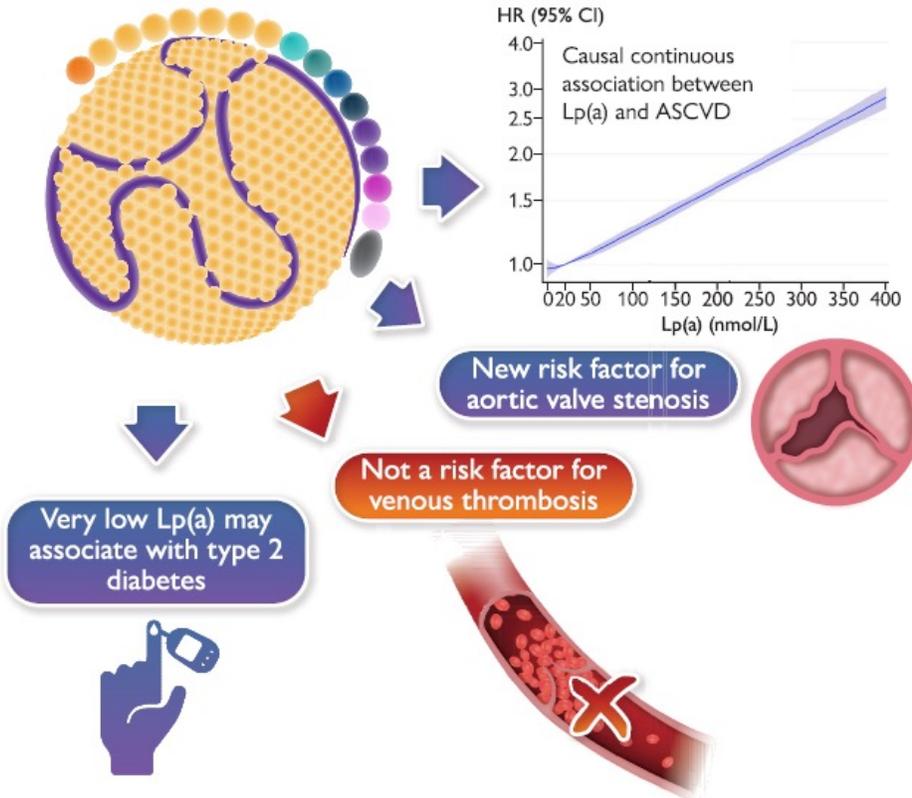
Chez des patients sélectionnés: car stratégie de prévention repensée en fonction du résultat

En faveur du « chez tous »

1 people in 5 has a Lp(a) > 50 mg/dL (> 125 nmol/L)^{1,2}

Independent & genetically determined Risk factor³

2022 EAS Consensus on Lp(a)



EAS

Lp(a) should be measured at least once in adults

Interpretation of Lp(a) concentration in the context of absolute global CVD risk

Intensified risk factor management by lifestyle modification and medications

Specific Lp(a)-lowering therapies in phase II/III trials

← **≥50 mg/dL**

Marked Lp(a) elevation indicates *vulnerable* plaques⁴ in *vulnerable* patients and identifies *vulnerable* families³.

Lp(a) guideline	ACC/AHA 2018/2019/2022	EAS/EFLM 2018/2020	NLA 2019	ESC/EAS 2019	AACE/ACE 2020	LAI 2020	NSFA 2021	CSC 2021	CCS 2021	NLA 2024
Pays / continent										
Au moins une fois										
Histoire familiale prématurée MCV										
Histoire personnelle prématurée MCV										
Risque CV modéré à haut										
Histoire familiale de Lp(a) élevée										
Hypercholestérolémie familiale										

Propositions du CNP-CV et du groupe CVM de la SFC pour le remboursement par la solidarité nationale

Franck Boccara, François Diévert, Cyrille Bergerot 2025

Chez qui : 3 circonstances

Hérédité familiale Lp(a)

- si membre de la famille avec **élévation connue de la Lp(a)**
- dépistage familial pour **améliorer la prévention CV**

Atteinte athéromateuse précoce non expliquée

- atteinte athéromateuse (IDM ou revascularisation coronaire ou AVC ischémique ou AOMI symptomatique)
- précoce (hommes < 55 ans, femmes < 65 ans)
- mal expliquée par les FdR avec discordance entre LDL-c et importance des lésions athéromateuses
- pour **recherche causale**

Absence de la baisse attendue du LDL sous statine

- observants de leur traitement
- mais avec une faible diminution du LDL sous forte dose de statine
- **recherche causale** de l'anomalie pour **adapter le traitement** et réduire le risque CV.

Soyons pratiques et pas dogmatiques

	Inutile	Intellectuel = pourquoi	Opérationnel = intensité ttt FdR
Prévention primaire			
Bas risque, LDL bas	+		
Haut risque, LDL élevé	+		
Haut risque familial Lp(a)	LDL bas, LDL élevé		LDL intermédiaire
Risque intermédiaire, LDL intermédiaire			+/- (car imagerie non invasive)

Messages: dosage de la Lp(a)

- Marqueur de risque additionnel, quel que soit le niveau du LDL-c
- Améliorer l'évaluation et la classification du risque CV
- Taux élevé = adapter les mesures de diminution du risque CV
- **Indications = être pragmatique = si conséquences opérationnelles**

