

La lipoprotéine (a) : Un facteur de risque complexe de coronaropathie

PHILIP W. CONNELLY, PH.D.

Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* nous examinons les données à l'appui de l'utilisation de la lipoprotéine (a) [Lp (a)] pour évaluer le risque cardiovasculaire et guider les décisions thérapeutiques dans la prévention primaire et secondaire. La question sui-vante est au centre de cette discussion : La Lp (a) agit-elle seule ou interagit-elle avec d'autres facteurs de risque connus? Pour comprendre le mécanisme de la Lp (a), il est nécessaire d'analyser certains points. Le rôle de la Lp (a) dans la cardiopathie a toujours été controversé. Le débat initial a été initié par l'observation que la Lp (a) ne représente qu'environ un dixième du cholestérol plasmatique comparativement aux LDL. Comment un taux relativement faible de cholestérol peut-il causer la coronaropathie?

La lipoprotéine (a) : une perspective historique

Kare Berg a reconnu la Lp (a) (le « a » signifie antigène) comme une lipoprotéine de basse densité modifiée (LDL). La présence de la protéine apo (a) double le contenu protéique d'une particule semblable aux LDL, augmentant simultanément le diamètre hydraté et la densité. Cela produit une lipoprotéine ayant un plus grand diamètre que les LDL, mais dont la densité est semblable à celle des petites LDL denses et des grandes lipoprotéines de haute densité (HDL). La Lp (a) se distingue des LDL et des HDL en raison de sa mobilité pré-beta-électrophorétique dans l'électrophorèse en gel d'agarose, permettant ainsi d'évaluer la « présence » des lipoprotéines pré-beta¹.

Une étude transversale cas-témoins antérieure comparant des patients atteints de coronaropathie à des témoins appariés en fonction de l'âge et du sexe, a signalé pour la première fois la possibilité d'une interaction entre la concentration de Lp (a) et le cholestérol LDL². La probabilité que l'on observe un taux de Lp (a) > 30 mg/dL (~ 90^e percentile) pour l'ensemble de la cohorte était de 2,7. Celle-ci a été réduite à 1,47 lorsque l'on a pris en compte les sujets dont le taux de cholestérol LDL était inférieur au 50^e percentile et a augmenté à 4,5 lorsque l'on a pris en compte les sujets dont le taux de cholestérol LDL était supérieur au 50^e percentile.

Le clonage de l'apo (a) : modification du paradigme

L'apolipoprotéine (a) s'est avérée très difficile à étudier, car c'est une très grande glycoprotéine (poids moléculaire > 250 000 Da) ayant une faible solubilité. Le séquençage de l'apo (a) a révélé une propriété remarquable et inattendue. Elle contenait des domaines répétés multiples qui étaient très homologues au domaine IV Kringle du plasminogène et une copie d'un domaine homologue au domaine V Kringle du plasminogène et du domaine de la protéase (figure 1)³. Soudainement, les fonctions physiologiques et pathophysiologiques hypothétiques de la Lp (a) sont passées du rôle de métabolisme du cholestérol à un rôle combiné de métabolisme du cholestérol et de coagulation. De fait, on a démontré ultérieurement que la Lp (a) pouvait inhiber l'activation du plasminogène, bien que par un mécanisme qui soit complexe dans ses aspects cinétiques et moléculaires⁴.

Hétérogénéité génétique

L'analyse du poids moléculaire de l'apolipoprotéine (a) par l'électrophorèse en gel de gradient dénaturant révèle une hétérogénéité ou des isoformes. La méthode de phénotypage à la pointe du progrès sépare plus de 30 isoformes différentes d'apo (a) dont le nombre de répétitions de Kringle IV varie³.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

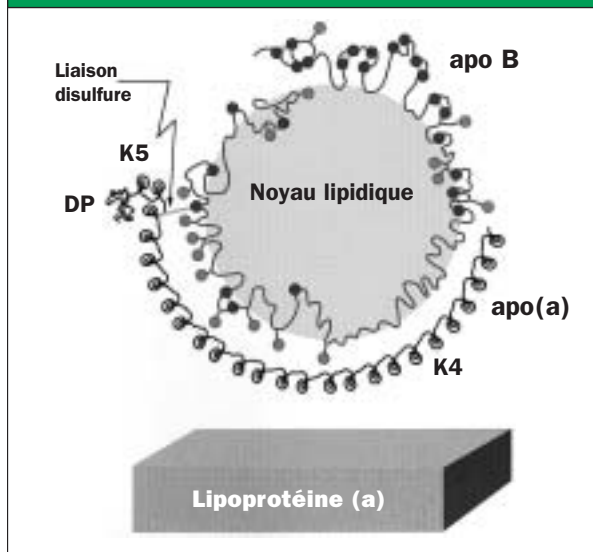
LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES*

GILLIAN BOOTH, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
ROBERT PATTEN, MD
LETICIA RAO, PHD
WILLIAM SINGER, MD
ROBERT VOLPE, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

**Figure 1 : Schéma d'une particule de Lp (a).
La particule de Lp (a) comprend une
particule de LDL (représentée par l'apoB
et le noyau lipidique) plus l'apo(a)³.**



apoB = apolipoprotéine B-100; apo(a) = apolipoprotéine (a);
K4 = Kingle de type 4 du plasminogène;
K5 = Kingle de type 5 du plasminogène;
DP = domaine de type protéase du plasminogène.

Des études de l'ADN ont séparé les déterminants génétiques de la Lp (a) en éléments « cis-acting » et polymorphisme de la protéine. Chez les Caucasiens, 90 % de la concentration sont génétiquement déterminés, env. 50 % étant constitués par les éléments « cis-acting » et env. 40 % étant constitués par le nombre de répétitions Kingle IV⁵. Il est évident que si le polymorphisme de la protéine code pour un isoforme de poids moléculaire très élevé, la concentration de Lp (a) est toujours très faible, alors que si le polymorphisme de la protéine code pour un isoforme de poids moléculaire moyen ou faible, la concentration d'apo(a) peut être élevée ou faible, selon les éléments « cis-acting ».

Les facteurs endocriniens et la Lp (a)

On a identifié deux états endocriniens qui modifient les concentrations de Lp (a). L'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie augmentent la concentration de la Lp (a)⁶⁻¹¹. Le traitement pour parvenir à un état euthyroïdien entraîne une baisse de la concentration de la Lp (a). Les concentrations de Lp (a) sont également affectées par les androgènes et les oestrogènes. La concentration de la Lp (a) est accrue chez les femmes postménopausées comparativement aux femmes préménopausées, et est réduite par l'hormonothérapie substitutive^{12,13}. La réponse de la Lp (a) au traitement hormonal chez les hommes dépend de la voie d'administration et de l'état endocrinien¹⁴.

Les études sur l'importance de l'insuline et du diabète en tant que déterminants de la Lp (a) n'étaient pas concluantes. Il existe certains rapports indiquant une concentration accrue de Lp (a) chez des patients atteints de diabète de type 2 « non équilibré », mais il existe également

des rapports indiquant que la concentration de Lp (a) n'est pas affectée par le diabète et ne répond pas au traitement.

Pourquoi la Lp (a) causerait-elle l'athérosclérose ?

La Lp (a) pourrait contribuer à l'athérosclérose par sa présence dans le sérum et/ou sa rétention sélective par la matrice extracellulaire normale de la paroi artérielle¹⁵. La Lp (a) peut altérer la fibrinolyse en inhibant l'activation du plasminogène en plasmine^{4,16}. Ce phénomène pourrait contribuer à la formation de la plaque et à l'occlusion des artères coronaires à une phase tardive. Il a également été démontré que la Lp (a) et les fragments protéolytiques de l'apo(a) augmentent la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses, contribuant possiblement à un remodelage athéroscléroseux des artères.

Conformément à ces hypothèses, on a signalé que chez les survivants d'un infarctus du myocarde (IM) dont la concentration de Lp (a) est > 30 mg/dL, le taux de nécrose myocardique et de dysfonction du ventricule gauche est plus élevé que chez ceux dont la concentration de Lp (a) est ≤ 30 mg/dL¹⁷.

La Lp (a), le défi analytique « Acheteurs, méfiez-vous »

La Lp (a) peut être mesurée par sa teneur en cholestérol¹⁸ ou par dosage immunologique et les résultats sont exprimés en mg de la masse totale de Lp (a)/dL ou en nmol d'apo (a)/L¹⁹. L'hétérogénéité de la structure de la Lp (a) a créé des difficultés pour l'élaboration des dosages immunologiques. On doit démontrer que les dosages réagissent avec des épitopes uniques pour que la concentration de la Lp (a) ne soit pas biaisée par les propriétés immunologiques des isoformes d'apo(a).

Les résultats du dosage de la Lp (a) varient selon les fabricants en raison de la calibration du dosage et de la sensibilité des isoformes d'apo(a)¹⁹. Certains dosages commerciaux surestiment le taux des isoformes de bas poids moléculaire, alors que d'autres surestiment le taux des isoformes de poids moléculaire élevé. Les fabricants documentent rarement les effets des isoformes dans les dosages commerciaux avant leur commercialisation.

Quand le taux de Lp (a) est-il élevé? Ce taux importe-t-il ?

Il n'existe pas de consensus sur la définition d'un taux « élevé » de Lp (a). De nombreuses études ont divisé la population à l'étude en tertiles, alors que d'autres ont utilisé une population de référence pour définir un 90^e ou 95^e percentile. Il n'existe pas de consensus sur la question de savoir si la relation entre la Lp (a) et la maladie suit un schéma dose-réponse ou est fonction d'une concentration seuil. Dans la plupart des études, on a constaté que lorsque le taux de Lp (a) est supérieur au 50^e ou au 90^e percentile, on peut identifier un risque de coronaropathie. On obtient des valeurs précises lorsqu'on utilise une méthode avec laquelle l'isoforme d'apo (a) n'a pas d'impact et qu'on interprète ces valeurs par rapport à une population de référence d'une ethnicité connue. La concentration de Lp (a) ne peut être interprétée sans ces connaissances de base. Comme nous le voyons ci-dessous, il n'existe pas de données convaincantes démontrant que la connaissance de

la concentration précise de la Lp (a) nous donne des informations supplémentaires.

La Lp (a) et la coronaropathie : études prospectives Cohortes représentatives

Danesh et ses collaborateurs ont publié une méta-analyse d'études prospectives sur la Lp (a) et la cardiopathie athéroscléreuse²⁰. Ils ont conclu que le risque relatif global de coronaropathie dû à un taux élevé de Lp (a) était de 1,8.

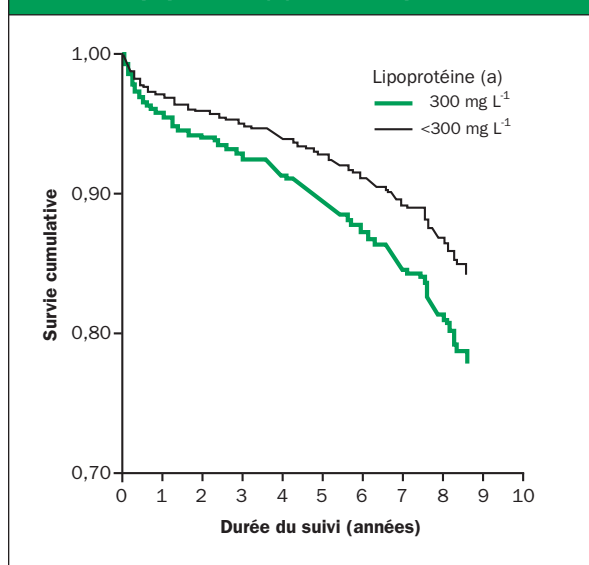
La Lp (a) a été mesurée dans du sérum frais dans un sous-groupe de 620 hommes participant à l'étude PROCAM (*Prospective Cardiovascular Munster*)²¹. Lors d'un suivi à 10 ans, 44 hommes présentaient un événement coronarien majeur et 8 avaient subi un accident cérébrovasculaire. Bien que l'incidence d'un paramètre coronarien par quintile de Lp (a) n'ait pas été constante, le quintile supérieur (défini comme un taux de Lp (a) > 0,17 g/L) associé à un taux de C-HDL < 0,9 mmol/L ou à un taux de C-LDL > 4,1 mmol/L ou à une hypertension systolique ou à un taux de triglycérides < 2,3 mmol/L a entraîné un risque relatif accru. Le risque relatif pour l'association du quintile supérieur de Lp (a) et d'un taux de C-HDL < 0,9 mmol/L était de 8,3 (IC à 95 %, 2-35,5). Paradoxalement, le risque relatif accru était inversé par le diabète, le tabagisme ou un taux de triglycérides > 2,3 mmol/L, des affections associées à un taux de C-HDL < 0,9 mmol/L. Ces inconstances et les larges intervalles de confiance en ce qui concerne l'estimation du risque relatif reflètent la nature exploratoire de l'analyse de sous-groupe qui a été effectuée et soulignent l'importance de la répétition de ces résultats dans un échantillon indépendant.

L'étude PRIME²² a signalé un risque relatif de 1,5 lors du suivi à 5 ans de 9 133 hommes français et d'Irlande du Nord âgés de 50 à 59 ans au départ. Cependant, un taux de Lp (a) ≥ 33 mg/dL n'était pas un facteur de risque chez les hommes dont le taux de C-LDL se situait dans le quartile le plus bas, alors que l'association d'un taux de Lp (a) ≥ 33 mg/dL et d'un taux de C-LDL > 4,2 était significative, le risque relatif étant de 1,58. Bien que la valeur du risque relatif ait été statistiquement significative, il est surprenant qu'elle soit si faible.

Une étude menée auprès de 5 632 patients italiens âgés de 65 ans ou plus, a signalé que le risque relatif de coronaropathie entraîné par l'association d'un taux de Lp (a) ≥ 20 mg/dL, de diabète et d'un taux de C-LDL $\geq 3,63$ était de 6,65 (IC à 95 %, 1,25-35,4), alors que la concentration de Lp (a) seule n'était pas un facteur de risque significatif²³. Ces résultats contrastent avec ceux de l'étude PROCAM, dans laquelle la concentration de Lp (a) n'a pas augmenté le risque associé au diabète.

Dans la *Quebec Cardiovascular Study* menée auprès de 2 125 hommes, on a constaté que la concentration de Lp (a) seule n'était pas un facteur de risque de coronaropathie, alors qu'un taux de fibrinogène > 4,05 g/L était un facteur de risque (RR 2,5, IC à 95 %, 1,4-4,2, ajusté en fonction de l'âge, du tabagisme, du diabète, de la tension artérielle, du cholestérol, du C-LDL)²⁴. Une autre analyse de sous-groupe a montré qu'un taux de fibrinogène > 4,05 g/L n'était un facteur de risque que lorsque le taux de Lp (a) était > 30 mg/dL (RR 2,5, IC à 95 %, 1,2-5,1).

Figure 2: Effets de la concentration de la lipoprotéine (a) sur le risque de survie²⁷



Le taux de Lp (a) était un facteur prédictif indépendant de coronaropathie dans un suivi de 10 ans de la cohorte de l'étude ARIC²⁵. Dans l'ensemble, il n'a pas augmenté de façon importante la valeur prédictive dans le contexte d'autres facteurs de risque. On a signalé que le taux de Lp (a) avait une valeur prédictive chez les femmes et les hommes de race blanche, mais non chez les hommes et les femmes de race noire.

On notera que la *Physicians Health Study* est une étude négative, même après la réanalyse des données en tenant compte de la randomisation à l'aspirine²⁶.

Cohortes de patients atteints de coronaropathie

Étant donné les mécanismes hypothétiques du rôle de la Lp (a) dans la cardiopathie, il est surprenant de constater qu'il existe peu d'études prospectives publiées sur la Lp (a) chez les patients atteints de cardiopathie. L'étude d'une cohorte suédoise a conclu qu'une concentration de Lp (a) équivalente au 75^e percentile entraînait un risque significatif de récurrence de crise cardiaque et de mortalité (figure 2)²⁷. Stubbs et ses collaborateurs²⁸ ont effectué une étude dans laquelle ils ont suivi 266 patients présentant un IM et 197 patients présentant une angine instable pendant 3 ans. Une concentration de Lp (a) ≥ 30 mg/dL (~90^e percentile) était associée à une augmentation de 62 % de la mortalité cardiaque dans le groupe ayant subi un IM. Une concentration de Lp (a) $\geq 7,9$ mg/dL (~50^e percentile) était un facteur prédictif significatif de mortalité cardiaque dans le groupe présentant une angine instable. C'est la première étude qui indique que la valeur du facteur de risque associé à la Lp (a) a un seuil différent selon la nature de la présentation clinique.

Études sur la Lp (a) et la prévention secondaire

La Lp (a) était un facteur prédictif important de mortalité dans l'étude 4S chez les patients recevant la simvastatine, mais non chez les patients recevant un placebo²⁹. L'étude FATS a noté spécifiquement que la réduction du

taux de LDL a amélioré le pronostic chez les patients chez qui la Lp (a) était corrélée avec la maladie au départ³⁰.

L'étude HERS a signalé que chez les femmes dont la concentration de Lp (a) se situait dans le quartile le plus bas au départ, l'hormonothérapie substitutive n'a pas eu d'effets bénéfiques, alors que chez femmes dont la concentration de Lp (a) se situait dans le quartile le plus élevé, on a noté une réduction de la récurrence des crises cardiaques³¹.

La Lp (a) et la coronaropathie : études familiales

On a signalé qu'une concentration de Lp (a) > 90^e percentile augmente significativement le risque de coronaropathie familiale uniquement en présence d'un rapport cholestérol total/C-HDL $\geq 4,5$ ou de facteurs de risque non liés aux lipides, comprenant l'hypertension, le tabagisme et un taux total d'homocystéine > 90^e percentile³². Bien que cette théorie soit quelque peu controversée, le risque de coronaropathie dans l'hypercholestérolémie familiale est accru par la Lp (a)³³ et le taux de Lp (a) est accru par l'hypercholestérolémie familiale³⁴.

La Lp (a) : données d'observation sur l'accident cérébro-vasculaire

Willeit et ses collaborateurs^{35,36} ont observé que la relation entre la Lp (a) et l'épaisseur de la carotide était modifiée par le fibrinogène. Nowak-Gottl et ses collaborateurs ont signalé que la Lp (a) était un facteur prédictif de l'accident cérébro-vasculaire récidivant chez les enfants³⁷. Ridker et ses collaborateurs n'ont constaté aucune relation entre la Lp (a) et l'accident cérébro-vasculaire dans une étude cas-témoins nichée de la cohorte de la *Physicians Health Study*³⁸. Ces résultats contrastaient avec ceux d'une étude transversale menée par Jurgens et ses collaborateurs³⁰ et l'observation de Nagayama et ses collaborateurs à savoir que la concentration de la Lp (a) était accrue chez les patients âgés de moins de 50 ans ayant subi un accident cérébro-vasculaire comparativement à des patients plus âgés⁴⁰.

La variabilité des résultats obtenus en ce qui concerne la relation entre la Lp (a) et l'accident cérébro-vasculaire indique que le plan de l'étude et/ou l'interaction avec d'autres facteurs sont des points importants qui doivent être réexaminés.

La Lp (a) et les Asiatiques du Sud : études transversales

Geethanjali et ses collaborateurs⁴¹ ont signalé dans une étude transversale d'une cohorte d'Indiens du Sud que la concentration de la Lp (a) était plus élevée chez les patients atteints de coronaropathie par rapport aux témoins. En utilisant une concentration de Lp (a) de 30 mg/dL (~75^e percentile), ils ont obtenu un risque relatif de 2,8. Ils ont noté un chevauchement important entre les patients et les témoins en ce qui concerne la concentration de Lp (a).

Anand et ses collaborateurs⁴² ont signalé que la concentration de Lp (a) était plus élevée chez les résidents canadiens d'origine d'Asie du Sud comparative-ment à ceux d'origine européenne ou chinoise.

Le diabète, la Lp (a) et la rétinopathie

Les études sur la Lp (a) et le diabète sont nombreuses, mais leur plan et leur qualité varient. Suehiro et ses collaborateurs ont signalé que dans une cohorte japonaise de patients atteints de diabète de type 2, le taux de Lp (a) était élevé chez les patients atteints de rétinopathie. Dans le groupe atteint de rétinopathie, le taux de Lp (a) était le plus élevé chez les patients atteints de rétinopathie proliférante. L'observation transversale d'un taux élevé de Lp (a) chez des patients atteints de rétinopathie diabétique a été signalée indépendamment par Tarkun et ses collaborateurs dans une étude de sujets turcs⁴⁴. Cependant, dans une autre étude transversale, Deepa et coll.⁴⁵ ont constaté une faible association statistiquement significative entre un taux élevé de Lp (a) et la présence de complications vasculaires, mais ils n'ont constaté aucune relation avec la rétinopathie. L'analyse transversale de la rétinopathie dans l'étude ARIC indique une relation très faible (probabilité/10 mg/dL de Lp (a) de 1,02) entre la concentration de la Lp (a) et le phénotype de l'exsudat dur.

Les traitements pharmacologiques qui réduisent le taux de Lp (a)

Il y a près de 20 ans, on a signalé que la niacine réduisait le taux de Lp (a)⁴⁷. Niaspan, une nouvelle formulation de la niacine à action prolongée, seul ou en association avec une statine, s'est avéré très efficace pour réduire le taux de Lp (a)⁴⁷⁻⁵¹. Les statines seules sont connues pour être inefficaces pour réduire le taux de Lp (a) et dans la cohorte à haut risque de l'étude 4S, elles étaient insuffisantes pour neutraliser le risque associé à la Lp (a)²⁹.

Récemment, on a signalé que l'aspirine réduit le taux de Lp (a) chez les patients atteints de cardiopathie⁵². Ces résultats sont conformes à un rapport selon lequel l'aspirine peut réduire l'expression de l'apo (a) par les hépatocytes humains⁵³.

On a signalé que le fénofibrate réduit le taux de Lp (a)⁵⁴ et il est bien établi que le fénofibrate augmente le taux de C-HDL et réduit le taux de fibrinogène, ce qui en fait un choix intéressant pour le traitement des patients ayant un taux élevé de Lp (a).

L'hormonothérapie substitutive est bien connue pour réduire le taux de Lp (a) et comme nous l'avons vu ci-dessus dans l'étude HERS^{31,55}, elle était associée à une amélioration du pronostic. Cependant, étant donné la controverse entourant l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive pour prévenir les événements coronariens, il est peu probable que les nouvelles études seront conçues pour vérifier cette observation.

Conclusion

Est-ce qu'une approche réductrice est compatible avec les études sur la Lp (a)?

Presque toutes les études sur les marqueurs de risque, les facteurs de risque et les facteurs prédictifs de coronaropathie étaient des études *a priori* ou *a posteriori*, visant à identifier les nouveaux facteurs de risque qui sont indépendants des facteurs de risque établis. Cependant, les données relatives à la Lp (a) suggèrent fortement que bien que la Lp (a) soit génétiquement et métaboliquement indépendante d'autres facteurs de risque, sa contribution à la progression de la coronaropathie est interdépendante de la présence d'au moins un autre facteur de risque, tel qu'un taux élevé de C-LDL et de fibrinogène ou un faible taux de C-HDL.

Les implications cliniques de la Lp (a) associée à d'autres facteurs de risque

Traditionnellement, de nouveaux facteurs de risque sont ajoutés à la liste des diagnostics différentiels comme causes de la coronaropathie et sont inclus dans les investigations lorsque l'on n'identifie pas de facteurs de risque établis. Cependant, les données examinées dans le présent article indiquent que la Lp (a) n'agit pas seule, même dans les syndromes familiaux^{32,33}. Les données actuelles suggèrent plutôt que la Lp (a) contribue principalement à la coronaropathie prématurée en présence de facteurs de risque multiples. Ainsi, on a avantage à connaître le taux de Lp (a) pour la prévention primaire des patients présentant des facteurs de risque multiples. L'avantage de connaître le taux de Lp (a) dans le cadre de la prévention primaire chez les sujets présentant peu de facteurs de risque serait de leur fournir une motivation supplémentaire pour adopter un style de vie sain et éviter d'acquérir des facteurs de risque qui interagissent avec la Lp (a). Cela pourrait aussi aider quant à la décision de prescrire des agents hypolipémiants. En raison du nombre limité d'études prospectives de prévention secondaire, il serait raisonnable de déterminer le taux de Lp (a) chez tous les patients atteints de coronaropathie.

Philip W. Connelly, Ph.D est chercheur et directeur du J. Alick Little Lipid Research Laboratory à l'hôpital St. Michael, et professeur agrégé, département de médecine, Biochimie et Médecine de laboratoire et Pathobiologie, Université de Toronto.

Références

1. Breckenridge WC, Maguire GF. Quantification of sinking pre-beta lipoprotein in human plasma. *Clin Biochem* 1981;14:82-86.
2. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986;62:249-257.
3. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:57U-66U.
4. Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces. *J Biol Chem* 2003; 15 avril, epub ahead of print.

5. Puckey LH, Lawn RM, Knight BL. Polymorphisms in the apolipoprotein(a) gene and their relationship to allele size and plasma lipoprotein(a) concentration. *Hum Mol Genet* 1997;6: 1099-1107.
6. de Bruin TW, van Barlingen H, Linde-Sibenius TM, van Vuurst de Vries AR, Akveld MJ, Erkelens DW. Lipoprotein(a) and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:121-126.
7. Engler H, Riesen WF. Effect of thyroid hormones on Lp(a) and lipid metabolism. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:731-735.
8. Erem C, Deger O, Bostan M, et al. Plasma lipoprotein (a) concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects. *Acta Cardiol* 1999;54:77-81.
9. Kung AW, Pang RW, Lauder I, Lam KS, Janus ED. Changes in serum lipoprotein(a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. *Clin Chem* 1995;41:226-231.
10. Martinez-Triguero ML, Hernandez-Mijares A, Nguyen TT, et al. Effect of thyroid hormone replacement on lipoprotein(a), lipids, and apolipoproteins in subjects with hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1998;73:837-841.
11. Susic M, Bozиков V, Mesic R, Sokolic L. Lipoprotein (a) levels in thyroid dysfunction before and after treatment. *Croat Med J* 1998; 39:19-22.
12. Davidson MH, Maki KC, Marx P, et al. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000;160: 3315-3325.
13. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Circulation* 1998;97:979-986.
14. Berglund L, Carlstrom K, Stege R, et al. Hormonal regulation of serum lipoprotein (a) levels: effects of parenteral administration of estrogen or testosterone in males. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 2633-2637.
15. Lundstam U, Hurt-Camejo E, Olsson G, Sartipy P, Camejo G, Wiklund O. Proteoglycans contribution to association of Lp(a) and LDL with smooth muscle cell extracellular matrix. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1162-1167.
16. Biemond BJ, Friederich PW, Koschinsky ML, et al. Apolipoprotein(a) attenuates endogenous fibrinolysis in the rabbit jugular vein thrombosis model *in vivo*. *Circulation* 1997;96: 1612-1615.
17. Aksoy M, Kepekci Y, Goktekin O, et al. Relation of plasma lipoprotein(a) with myocardial viability and left ventricular performance in survivors of myocardial infarction. *Jpn Heart J* 1999;40:703-713.
18. Seman LJ, Jenner JL, McNamara JR, Schaefer EJ. Quantification of lipoprotein(a) in plasma by assaying cholesterol in lectin-bound plasma fraction. *Clin Chem* 1994;40:400-403.
19. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem* 2000;46:1956-1967.
20. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102: 1082-1085.
21. von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:434-439.
22. Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002;163: 377-384.
23. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al. Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol in patients > or = 65 years of age (The Italian Longitudinal Study on Aging). *Am J Cardiol* 2002;89:825-829.
24. Cantin B, Despres JP, Lamarche B, et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 2002;89:662-666.
25. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density sub-fractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-1113.
26. Ariyo A, Hennekens CH, Stampfer MJ, Ridker PM. Lipoprotein (a), lipids, aspirin, and risk of myocardial infarction in the Physician's Health Study. *J Cardiovasc Risk* 1998;5:273-278.
27. Glader CA, Birgander LS, Stenlund H, Dahlen GH. Is lipoprotein(a) a predictor for survival in patients with established coronary artery disease? Results from a prospective patient cohort study in northern Sweden. *J Intern Med* 2002;252:27-35.
28. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19:1355-1364.

29. Berg K, Dahlen G, Christophersen B, Cook T, Kjekshus J, Pedersen T. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Genet* 1997;52:254-261.
30. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995;274:1771-1774.
31. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000;283:1845-1852.
32. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Lipoprotein(a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2783-2792.
33. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990;322:1494-1499.
34. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, Hohenegger M, Utermann G. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:522-528.
35. Willeit J, Kiechl S, Santer P, et al. Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study. *Stroke* 1995;26:1582-1587.
36. Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:529-537.
37. Strater R, Becker S, von Eckardstein A, et al. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood—a 5-year follow-up study. *Lancet* 2002;360:1540-1545.
38. Ridker PM, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of lipoprotein(a) and the risk of future stroke. *JAMA* 1995;273:1269-1273.
39. Jurgens G, Taddei-Peters WC, Koltringer P, et al. Lipoprotein(a) serum concentration and apolipoprotein(a) phenotype correlate with severity and presence of ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1995;26:1841-1848.
40. Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T. Lipoprotein(a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke* 1994;25:74-78.
41. Geethanjali FS, Jose VJ, Kanagasabapathy AS. Lipoprotein (a) phenotypes in south Indian patients with coronary artery disease. *Indian Heart J* 2002;54:50-53.
42. Anand SS, Yusuf S, Vuksan V, et al. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *Lancet* 2000;356:279-284.
43. Suehiro M, Ohkubo K, Kato H, et al. Analyses of serum lipoprotein(a) and the relation to phenotypes and genotypes of apolipoprotein(a) in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:319-324.
44. Tarkun I, Cetinarslan B, Canturk Z. Lipoprotein(a) concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus without cardiovascular disease: relationship to metabolic parameters and diabetic complications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12:127-131.
45. Deepa R, Mohan A, Rema M, Haranath SP, Saravanan G, Mohan V. Lipoprotein(a) in South Indian type 2 diabetic subjects in relation to diabetic vascular complications. *J Assoc Physicians India* 2002;50:657-661.
46. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002;109:1225-1234.
47. Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB, Jr. Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 1985;57:293-301.
48. Guyton JR, Blazing MA, Hagar J, et al. Extended-release niacin vs gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Niaspan-Gemfibrozil Study Group. *Arch Intern Med* 2000;160:1177-1184.
49. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:672-678.
50. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, et al. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003;91:667-672.
51. Pan J, Lin M, Kesala RL, Van J, Charles MA. Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp(a) in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:255-261.
52. Akaike M, Azuma H, Kagawa A, et al. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem* 2002;48:1454-1459.
53. Kagawa A, Azuma H, Akaike M, Kanagawa Y, Matsumoto T. Aspirin reduces apolipoprotein(a) (apo(a)) production in human hepatocytes by suppression of apo(a) gene transcription. *J Biol Chem* 1999;274:34111-34115.
54. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet* 1998;34:155-162.
55. Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003;138:81-89.

Réunions scientifiques à venir

22 au 25 juin 2003

8th International Pituitary Congress

New York, NY

Renseignements :

Donna Price; Bristol, R.-U.

Tél. : +44 1 454 642240

Fax : +44 1 454 642222

Courriel : conferences@endocrinology.org

Site Web : www.pituitarycongress 2003.com

10 au 13 juillet 2003

International Symposium on Triglycerides, Metabolic Disorders, and Cardiovascular Disease

New York Marriott Marquis

New York, NY

Renseignements :

Giovanni Lorenzini Medical Foundation

Tél. : 713-797-0401

Fax : 713-796-8853

Courriel : TG2003@bcm.tmc.edu

16 au 21 septembre 2003

American Thyroid Association 75th Annual Meeting

The Breakers

Palm Beach, Florida

Renseignements :

Tél. : 703 998-8890

Site Web : http://www.thyroid.org

19 au 23 septembre 2003

American Society for Bone and Mineral Research

Minneapolis Convention Center

Minneapolis, Minnesota, É.-U.

Renseignements : www.asbmr.org

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

Aventis Pharma