

Données nouvelles sur la lipoprotéine(a) : une curiosité biochimique ou un facteur de risque cardiovasculaire important ?

*New data about lipoprotein(a) : a curious molecule or a
causal cardiovascular risk factor ?*

V. de Brouckère¹, F. Liénart¹ et J. Ducobu^{2,3}

¹Service de Médecine Interne, C.H.U. Tivoli, ²Médecine Interne, C.H.U. de Charleroi,

³Université de Mons

RESUME

La lipoprotéine(a) est une molécule intéressante à la fois les chercheurs et les cliniciens qui s'occupent de l'évaluation du risque cardiovasculaire. La Lp(a) est une particule hybride, composée d'une moitié indistinguishable du LDL, liée par un pont disulfure à un composant glycoprotéique particulier, l'apolipoprotéine(a). Beaucoup d'arguments épidémiologiques arrivent à la conclusion que l'élévation de la Lp(a) est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. L'apolipoprotéine(a) présente des homologies avec le plasminogène car elle contient de nombreux motifs en boucle appelés « kringle » semblables à ceux du plasminogène. Le nombre des kringles de l'apo(a) explique l'hétérogénéité de taille des isoformes de la Lp(a). Les similitudes entre la Lp(a) et le LDL d'une part et le plasminogène d'autre part ont conduit à formuler l'hypothèse que la Lp(a) joue un rôle à la fois dans l'athérogenèse et la thrombogenèse. De plus, l'apo(a) possède des propriétés spécifiques qui expliquent que la Lp(a) peut affecter la fonction plaquettaire et aussi contribuer à la dysfonction endothéliale. De nouvelles données récentes ont mis en évidence un rôle de la Lp(a) dans l'élimination des phospholipides oxydés. Les futurs développements dans ce domaine comprendront la détermination du rôle de la taille des isoformes de l'apo(a), la mise en évidence des rôles physiologiques de la Lp(a) ainsi que l'élaboration de recommandations cliniques pour la meilleure prise en charge d'un taux élevé de Lp(a).

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 171-6

ABSTRACT

Lipoprotein(a) is of interest to both basic researchers as well as to clinicians who are involved in the contribution of Lp(a) to cardiovascular risk profiles. The Lp(a) particle is a hybrid molecule consisting of a half part indistinguishable from circulating LDL linked to the unique glycoprotein component apolipoprotein(a). Many epidemiological data indicate that elevated Lp(a) levels are an independent risk factor for vascular disease. Apo(a) is highly homologous to the fibrinolytic plasminogen containing many repeated kringle motifs similar to several of those found in the plasminogen molecule. The size of the kringle domain in apo(a) gives rise to Lp(a) isoforms heterogeneity which is a hallmark of this lipoprotein. The similarity between Lp(a) and plasminogen led to speculation of a bridging role for Lp(a) in atherosclerosis and thrombosis mechanisms based on the double structure of this lipoprotein. Moreover, there are specific properties that apo(a) confers to Lp(a) : this include the ability of Lp(a) to affect platelet function and to contribute to endothelial dysfunction. Recently, new data have revealed a potential role for Lp(a) in the elimination of oxidized phospholipids. Future areas of development in this field include the role of apo(a) isoform size as a risk factor, the possible physiological roles of Lp(a), as well as recommendations for the best treatment of elevated Lp(a) in clinical practice.

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 171-6

Key words : lipoprotein(a), cardiovascular diseases, plasminogen

INTRODUCTION

La lipoprotéine(a) (Lp(a)) a été décrite, pour la première fois, il y a plus de 40 ans par Kare Berg, comme étant un variant de la LDL¹. Pendant de nombreuses années, la Lp(a) a été considérée plus comme une curiosité biochimique que comme une entité pathogénique^{2,3}.

STRUCTURE

La Lp(a) est constituée d'une LDL liée de manière covalente à l'apolipoprotéine(a) (apo(a)) par un pont disulfure⁴ (figure 1). La partie LDL est, comme toutes les lipoprotéines, composée d'un noyau central d'esters de cholestérol (CE) et de triglycérides (TG), entouré par des phospholipides (PL), du cholestérol non estérifié et une molécule d'Apo B-100.

L'apo(a) est constituée de la répétition d'une structure complexe en forme de boucles (appelées *kringles*). Ces *kringles* diffèrent entre eux par leurs séquences d'acides aminés. Il existe 1 *kringle* V (KV), 9 *kringles* IV (KIV type 1 et 3 à 10) et enfin un nombre variable de *kringles* IV type 2. Ce nombre variable de copies de KIV type 2 donne naissance à l'hétérogénéité de taille de la Lp(a). Le *kringle* IV de type 10 présente des sites de liaison forte à la lysine (*Lysine Binding Sites* ou LBS), tandis que des LBS plus faibles sont présents dans les *kringles* IV type 5 à 8 (figure 2).

Ces *kringles* sont très proches de ceux du plasminogène qui en contient 5 différents (I à V). De plus, l'apo(a) possède aussi une protéase (P) analogue à celle du plasminogène, mais qui est inactive. Par contre, seule la molécule d'apo(a) contient d'importantes structures glycosylées dont le rôle n'est pas élucidé.

Les similitudes de l'apo(a) et du plasminogène ont généré beaucoup d'hypothèses pour expliquer les effets de la Lp(a). L'hypothèse principale est que la Lp(a) pourrait interférer avec l'action du plasminogène et donc promouvoir la thrombogénèse⁴.

METABOLISME

Le processus de synthèse de la Lp(a), qui se déroule dans le foie, comprend 2 étapes : une interaction non-covalente entre l'apo(a) et l'Apo-B100 suivie de la formation d'un pont disulfure entre les 2 molécules.

Le site majeur du catabolisme de la Lp(a) semble être le foie mais sa présence dans les muscles et la rate n'est pas jusqu'à présent expliquée. Les LDL récepteurs de Brown et Goldstein ne reconnaissent pas la Lp(a)⁵. Par contre, un nouveau récepteur reconnaissant les asialoglycoprotéines (ASGPR) exprimé dans le foie vient d'être découvert : il est capable de fixer et d'internaliser la Lp(a). Des fragments d'apo(a) ont également été mis en évidence dans l'urine humaine, suggérant que le rein jouerait aussi un rôle dans la clearance de la Lp(a).

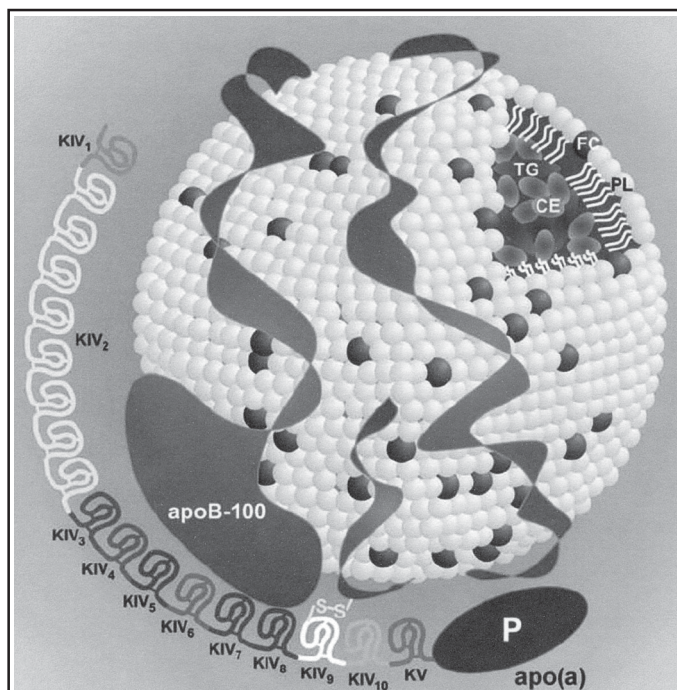


Figure 1 : Structure de la particule de la Lp(a) (d'après la référence 4).

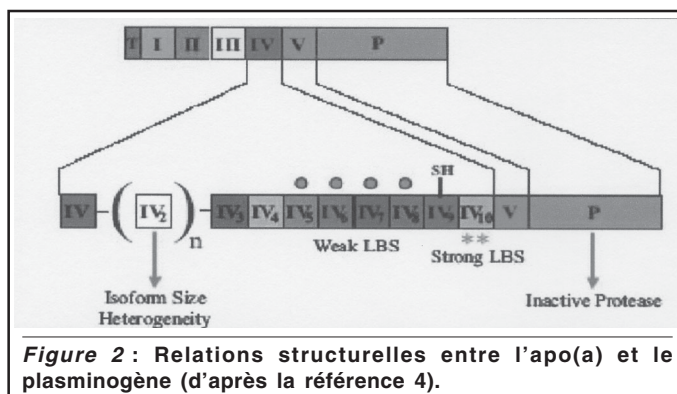


Figure 2 : Relations structurales entre l'apo(a) et le plasminogène (d'après la référence 4).

CONCENTRATION DE LA LP(A)

La concentration de la Lp(a) dans le plasma peut dépasser 140 mg/dl. La Lp(a) est plus élevée chez les noirs que chez les européens^{6,7}. Les études épidémiologiques (voir plus loin) ont établi que la concentration idéale de Lp(a) est située en dessous de 25 mg/dl.

Une concentration de Lp(a) supérieure à 30 mg/dl est observée chez environ 15 % des européens et chez plus de 50 % des africains subsahariens.

La variabilité de la concentration de la Lp(a) peut être expliquée par la variabilité du gène de l'apo(a) (reflétant surtout la taille du domaine du *kringle* IV type 2). Elle contribue approximativement à 60 % de la variation des concentrations plasmatiques de la Lp(a). Ce contrôle génétique puissant explique la stabilité des concentrations de Lp(a), qui sont peu influencées par les facteurs extérieurs⁸.

Une corrélation inverse est observée entre la taille des isoformes de l'apo(a) et le taux plasmatique de Lp(a). Ceci pourrait résulter d'une sécrétion moins efficace des grandes formes d'apo(a) à partir des hépatocytes, en raison de leur rétention prolongée dans le réticulum endoplasmique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les similitudes entre la Lp(a) et le plasminogène ont suggéré que la Lp(a) jouait un double rôle dans la pathogénie de la maladie athéro-thrombotique en raison de sa structure hybride :

- la partie LDL contribuant à l'athérogenèse ;
- l'apo(a) favorisant la thrombogenèse.

Trois mécanismes physiopathologiques sont évoqués

a) La confirmation du rôle pro-athérogène de la Lp(a) a été démontrée par de multiples études qui ont mis en évidence de la Lp(a) oxydée dans les parois vasculaires, et en particulier dans les plaques coronaires. La structure complexe de la Lp(a) entraîne sa rétention dans la région sous-intimale par la liaison avec la fibrine et les glycoaminoglycans de la paroi. Ceci favorise les phénomènes d'oxydation.

La Lp(a) oxydée, comme les LDL oxydées, altère les cellules vasculaires de diverses manières. Elle induit une dysfonction endothéliale⁹. Plusieurs études ont montré que la Lp(a) stimule l'expression des molécules d'adhésion, tout en diminuant la production de NO. La Lp(a) peut provoquer des modifications dans les réseaux d'actine, étudiés dans des cultures de cellules endothéliales. Ceci favorise les lésions endothéliales précoces et accroît la perméabilité de la couche endothéliale.

La Lp(a) joue également un rôle de facteur de croissance. Des études *in vitro* ont montré que la Lp(a) stimule la croissance des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses¹⁰.

b) Les interactions de l'apo(a) et du plasminogène sont la conséquence de l'inhibition compétitive entre l'apo(a) et le plasminogène pour les sites de liaison sur la fibrine, interférant avec la formation des complexes ternaires constitués de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), du plasminogène et de fibrine^{11,12}. Cette liaison réduit ainsi la formation de la plasmine⁴ et inhibe la lyse des thrombi formés dans la circulation. De nombreuses expériences ont montré que l'inhibition de la génération de plasmine est d'autant plus importante que la concentration de la Lp(a) est élevée et surtout si on utilise de petits isoformes de la Lp(a). En effet, les isoformes plus petits de la Lp(a) se lient plus avidement à la fibrine. D'autres propriétés thrombogéniques de la Lp(a) incluent la stimulation de la synthèse de PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*), ce qui réduit la quantité de tPA disponible pour l'activation du plasminogène. Enfin, la Lp(a) promeut l'agrégation des plaquettes et inactive l'inhibiteur du facteur tissulaire (TFPI), régulateur majeur de la coagulation.

c) Un nouveau rôle possible de la Lp(a) concerne son action dans l'élimination des phospholipides oxydés^{13,14}. Les phospholipides oxydés (OxPLs) formés sur les LDL oxydées, sont ensuite relargués dans la circulation et transférés préférentiellement sur la Lp(a). La liaison des OxPLs à la Lp(a) implique des liaisons covalentes à l'apo(a), ainsi que la liaison à la 2 Glycoprotéine1 (GPI). Les OxPLs liés à la Lp(a), deviennent plus accessibles à la phospholipase A2 qui les dégrade en acides gras libres oxydés et en lysophosphatidylcholine (Lyso PC). Ici aussi, les isoformes de petite taille de Lp(a) semblent plus agressives. Une des raisons pourrait être liée à une séquestration marquée des OxPLs sur les petites isoformes de Lp(a) et à la réduction de l'efficacité catalytique de la phospholipase A2 associée à ces isoformes¹⁵.

EPIDEMIOLOGIE

Les études épidémiologiques ont montré que les concentrations de Lp(a) au-dessus de 25 à 30 mg/dl étaient un facteur de risque pour de nombreuses maladies cardiovasculaires incluant les coronaropathies, les maladies cérébro-vasculaires et les pathologies vasculaires périphériques. Dans la plupart des études rétrospectives, de type cas-contrôles, la Lp(a) était plus élevée chez les patients avec atteinte coronarienne¹⁶.

Dans certaines études prospectives, les résultats étaient moins concordants. Il est possible que ces discordances soient attribuables à des variations dans le *design* des études, au stockage des échantillons, aux méthodes d'analyse et aux variations d'origine ethnique. Plusieurs méta-analyses récentes ont conclu que la Lp(a) est un facteur de risque indépendant^{17,18}. Celle de Bennet comprenant 31 études prospectives, a observé un risque relatif de 1,5 (1,3-1,6) dans une comparaison des patients situés dans le tertile supérieur par rapport à ceux situés dans le tertile inférieur de la distribution de la Lp(a) (correspondant à des valeurs moyennes de Lp(a) de 50 vs 5 mg/dl). Les taux de Lp(a) sont stables au cours de la vie après l'adolescence et ne sont pas corrélés avec les autres facteurs de risque.

D'autres études ont montré que la Lp(a) contribue au risque coronaire en potentialisant l'effet de l'élévation du LDL-cholestérol, en particulier chez les femmes¹⁹ (figure 3). Chaque fois que la concentration de Lp(a) double, le risque cardiovasculaire augmente de 20 %. Rappelons que lorsque le niveau de LDL est multiplié par 2, le risque augmente de 40 à 50 %.

Récemment, l'étude issue de l'*Emerging Risk Factors Collaboration*, publiée en 2009, a confirmé de manière indiscutable le risque vasculaire induit par l'élévation de la Lp(a)²⁰. Dans cette étude qui a analysé 126.634 personnes dans 36 études prospectives, l'association de la Lp(a) avec le risque coronaire est d'allure continue (figure 4). Le risque *ratio* pour la maladie coronaire ajusté pour l'âge et le sexe est

de 1,16 et reste à 1,13 en tenant compte des lipides et des autres facteurs de risque. Le risque *ratio* pour l'accident vasculaire cérébral est de 1,10, alors qu'il est de 1,00 pour la mortalité non cardiovasculaire.

Le problème est davantage compliqué quand on observe l'impact sur le risque vasculaire lié aux différentes isoformes (les petites apo(a) sont plus dangereuses que les grandes)^{4,21}. Comme déjà souligné plus haut, les petites apo(a) (moins de 22 *kringles* IV) sont associées à des altérations vasculaires plus marquées avec notamment une accumulation plus importante des phospholipides oxydés (figures 5 et 6).

A la fin de 2009, l'étude Procardis de Clarke a apporté des arguments convaincants en faveur du rôle de la Lp(a) dans la pathogénie des maladies coronaires en utilisant une nouvelle technique performante d'analyse génétique chez 2.100 gènes candidats (*gene chip* contenant plus de 50.000 SNP - *Single Nucleotide Polymorphisms*). Ils ont testé les associations possibles chez 3.145 sujets atteints de maladie coronaire et

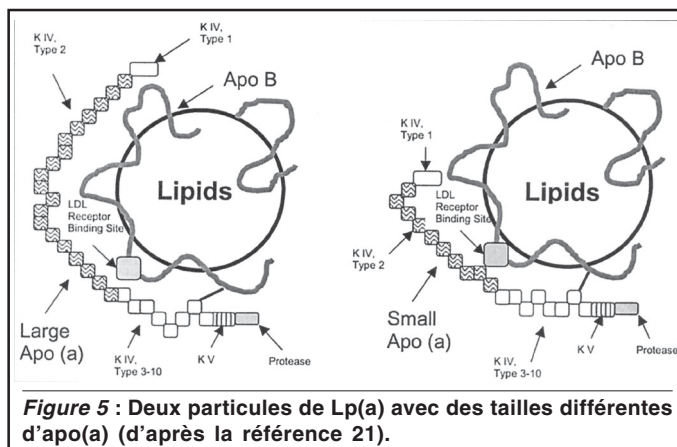


Figure 5 : Deux particules de Lp(a) avec des tailles différentes d'apo(a) (d'après la référence 21).

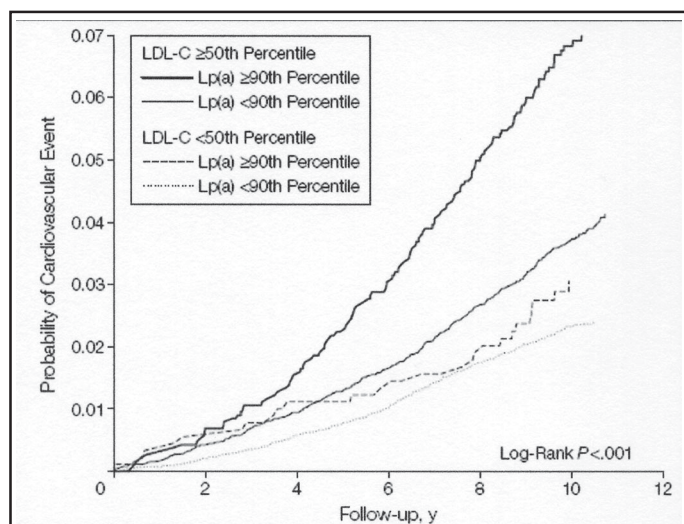


Figure 3 : Lp(a), LDL et risque de coronaropathie dans *Women's Health Study* (d'après la référence 19).

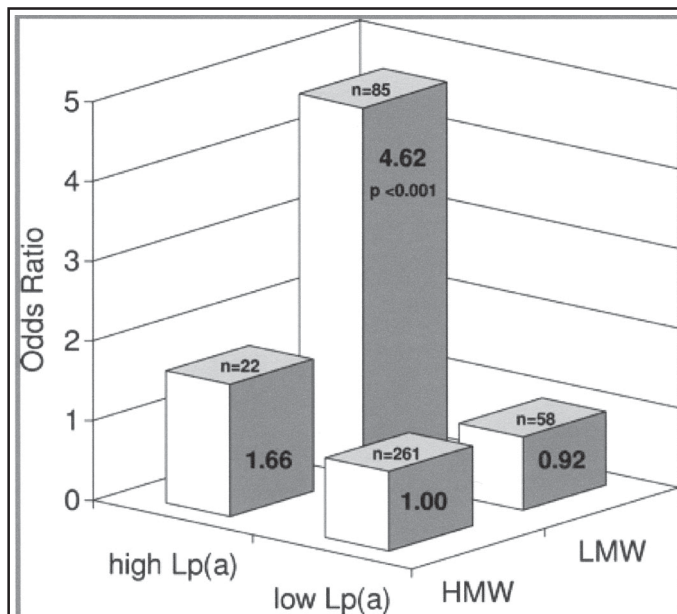


Figure 6 : Risque coronarien et isoformes de la Lp(a). Haut poids moléculaire (HMW) versus bas poids moléculaire (LMW) (d'après la référence 21).

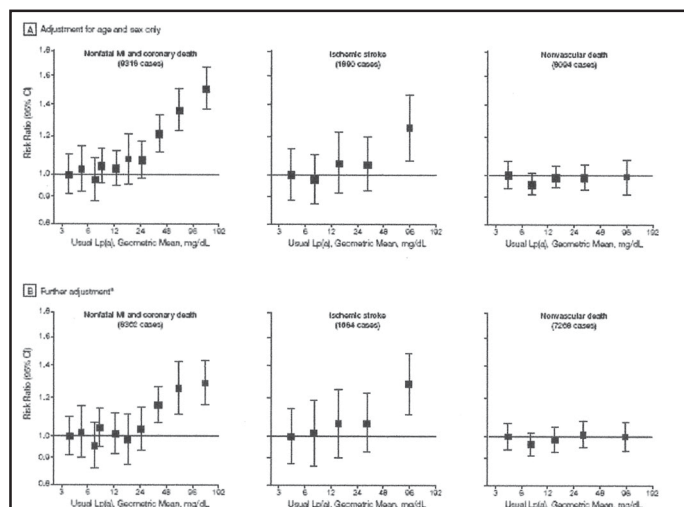


Figure 4 : Lp(a) et risque de coronaropathie, d'AVC et de mortalité non cardiovasculaire (*Emerging Risk factors collaboration*) (d'après la référence 20).

3.352 sujets contrôles provenant de 4 pays européens. Ils ont identifié 3 régions chromosomiques hautement associées au risque coronarien : 9b21, 1b13 et 6q26²². Grâce à cette technique, ils ont mis en évidence 2 variants sur le locus de la Lp(a) :

- rs10455872 avec un risque relatif pour la maladie coronaire de 1,70 (1,49 à 1,95) ;
- rs3798220 avec un risque relatif de 1,92 (1,48 à 2,49).

Les 2 variants étaient fortement associés à la fois à un taux élevé de Lp(a) et à une petite taille de Lp(a). Après l'ajustement pour la concentration plasmatique de la Lp(a), l'association entre ces génotypes et la maladie coronaire est abolie, indiquant que la Lp(a) joue probablement un rôle causal dans la survenue de la maladie coronaire.

CLINIQUE

Puisque jusqu'à présent la Lp(a) n'est pas considérée comme un facteur de risque établi, il n'existe pas de recommandations concernant son traitement, et son taux idéal n'a pas été défini. Néanmoins, beaucoup d'auteurs s'accordent à proposer une valeur

inférieure à 25-30 mg/dl.

En pratique, la Lp(a) ne doit être mesurée qu'une fois dans la vie puisque sa concentration ne change guère après 20 ans. Elle devrait être dosée quand un membre de la famille présente un accident vasculaire précoce. Dans l'évaluation du risque chez les patients en prévention primaire, la Lp(a) joue probablement un rôle important, surtout chez les patients à risque intermédiaire. Chez de tels patients, l'élévation concomitante de LDL et de la Lp(a) suggère que le LDL doit être traité le plus énergiquement possible.

Sur le plan thérapeutique, il n'existe, à l'heure actuelle, aucun médicament réduisant la Lp(a) excepté l'acide nicotinique qui la diminue parfois de manière importante, parfois de manière modeste²³⁻²⁵. Le mécanisme d'action n'est pas connu. La disponibilité prochaine de l'acide nicotinique, couplé au laropirant, destiné à réduire la vasodilatation cutanée souvent observée (Tredaptive®) devrait nous aider dans le contrôle de l'élévation de la Lp(a).

D'autres molécules qui ont un impact sur la Lp(a) sont en cours d'investigation : un inhibiteur de la *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP) et des oligonucléotides anti-sense (qui inhibent la synthèse d'apo(a) en bloquant la traduction génétique).

PERSPECTIVES

Pour le futur, des études épidémiologiques prospectives avec diverses populations ethniques sont nécessaires.

La standardisation de la Lp(a) (exprimée en unités molaires plutôt qu'en unités de masse) est indispensable, en tenant compte de l'hétérogénéité de forme de l'apo(a).

Les mécanismes de synthèse et de catabolisme de la Lp(a) doivent être précisés. La Lp(a) pose des problèmes d'investigation car excepté chez l'homme et les primates, il n'existe pas de Lp(a) chez les animaux. Dès lors, il n'y a pas de possibilité d'utiliser les méthodes de biologie génétique classique comme la méthode du knock out. Et par ailleurs, l'utilisation de modèles transgéniques a-t-elle un sens^{26,27} ?

Les rôles physiologiques de la Lp(a) ne sont pas clairs : cicatrisation des lésions vasculaires ? régulation de l'angiogenèse ? élimination des phospholipides oxydés ? ...

Enfin, le développement de traitements spécifiques abaissant uniquement la Lp(a) est crucial.

CONCLUSION

Les perspectives résumées ci-dessus sont les conditions nécessaires pour que la Lp(a) passe du statut de facteur de risque potentiel à celui de facteur étiologique²⁸. Ce n'est que si des études *EBM*

démontrent un effet clinique significatif d'un traitement réduisant spécifiquement la Lp(a), que celle-ci pourra être considérée comme un facteur étiologique des maladies cardiovasculaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Berg K : A new serum system in man : the Lp(a) system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963 ; 59 : 362-82
2. Utermann G : The mysteries of lipoprotein(a). *Science (Washington DC)* 1989 ; 246 : 904-10
3. Scanu AM, Edelstein C : Learning about the structure and biology of human lipoprotein(a) through dissection by enzymes of the elastase family : facts and speculation. *J Lipid Res* 1997 ; 38 : 2193-206
4. Koschinsky ML : Novel insights into Lp(a) physiology and pathogenicity : more questions than answers ? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006 ; 6 : 267-78
5. Hrzenjak A, Frank S, Wo X, Zhou Y, Van Berkel T, Kostner GM : Galactose-specific asialoglycoprotein receptor is involved in lipoprotein(a) catabolism. *Biochem J* 2003 ; 376 : 765-71
6. Marcovina SM, Albers JJ, Jacobs DR Jr *et al.* : Lipoprotein(a) concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in Caucasians and African Americans : the CARDIA study. *Arterioscler Thromb* 1993 ; 13 : 1037-45
7. Rubin J, Paultre F, Tuck CH *et al.* : Apolipoprotein(a) genotype influences isoform dominance pattern differently in African Americans and Caucasians. *J Lipid Res* 2002 ; 43 : 234-44
8. Gavish D, Azrolan N, Breslow J : Plasma Lp(a) concentration is inversely correlated with the ratio of Kringle IV/Kringle V encoding domains in the apo(a) gene. *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 2021-7
9. Wu HD, Berglund L, Dimayuga C *et al.* : Lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 1828-33
10. Liu L, Craig AW, Meldrum HD, Marcovina SM, Elliott BE, Koschinsky ML : Apolipoprotein(a) stimulates vascular endothelial cell growth and migration and signals through integrin alphaVbeta3. *Biochem J* 2009 ; 418 : 325
11. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J *et al.* : cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987 ; 330 : 132-7
12. Anglès-Cano E, de la Pena Diaz A, Loyau S : Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). *Ann N Y Acad Sci* 2001 ; 936 : 261-75
13. Bergmark C, Dewan A, Orsoni A *et al.* : A novel function of lipoprotein(a) as a preferential carrier of oxidized phospholipids. *J Lipid Res* 2008 ; 49 : 2230-9
14. Tsimikas S, Clopton P, Brilakis ES *et al.* : Relationship of oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 particles to race/ethnicity, apolipoprotein (a) isoform size and cardiovascular risk factors : results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2009 ; 119 : 1711-9
15. Tsimikas S, Tsimionis LD, Tselepis AD : New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-Associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2007 ; 27 : 2094-9
16. de la Pena-diaz A, Izaguirre-Avilla R, Anglès-Cano E : Lipoprotein Lp(a) and atherothrombotic disease. *Arch Med Res* 2000 ; 31 : 353-9

17. Danesh J, Collins R, Peto R : Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000 ; 102 : 1082-5
18. Bennet A, Di angelantonio E, Erqou S *et al.* : Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease : large-scale prospective data. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 598-608
19. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE, Ridker PM : Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006 ; 296 : 1363-70
20. The Emerging Risk Factors Collaboration : Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. *JAMA* 2009 ; 302 : 412-23
21. Berglund L, Rubin L, Pearson TA, Holleran S, Ramakrishnan R : The apo(a) size, C/T and PNR polymorphisms in Lp(a) : A population genetic study of linkage in African Americans and Caucasians. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24 : e80-1
22. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC *et al.* : Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2518-28
23. Kostner GM, Gavish D, Leopold B, Bolzano K, Weintraub MS, Breslow JL : HMG CoA reductase inhibitors lower LDL-cholesterol levels without reducing Lp(a) levels. *Circulation* 1988 ; 80 : 1313-9
24. Berglund L : Diet and drug therapy for lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1995 ; 6 : 48-56
25. Carlson LA, Hamsten A, Asplund A : Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989 ; 226 : 271-6
26. Fan J, Shimoyamada H, Sun H, Marcovina S, Hoda K, Watanabe T : Transgenic rabbits expressing human lipoprotein(a) develop more extensive atherosclerotic lesions in response to a cholesterol-rich diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 88-94
27. Sun H, Unoki H, Wang X *et al.* : Lipoprotein(a) enhances advanced atherosclerosis and vascular calcification in WHHL transgenic rabbits expressing human apolipoprotein(a). *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 47486-92
28. Kathiresan S : Lp(a) lipoprotein redux-from curious molecule to causal risk factor. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2573-4

Correspondance et tirés à part :

J. DUCOBU
 Rue de Beaulieu 101
 7021 Havré
 E-mail : jducobu@skynet.be

Travail reçu le 25 janvier 2010 ; accepté dans sa version définitive le 28 mai 2010.