



# Les concentrations et l'isoforme de la Lp(a) chez le patient prédiabétique impactent elles le risque de survenue de DT2?

**Carpentier Maxime**

Equipe IV: **Cardiometabolic diseases**

Laboratoire de biochimie du CHU de Nantes

L'unité de recherche de l'institut du thorax

Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291

Nantes, France



Nantes  
Université

Inserm

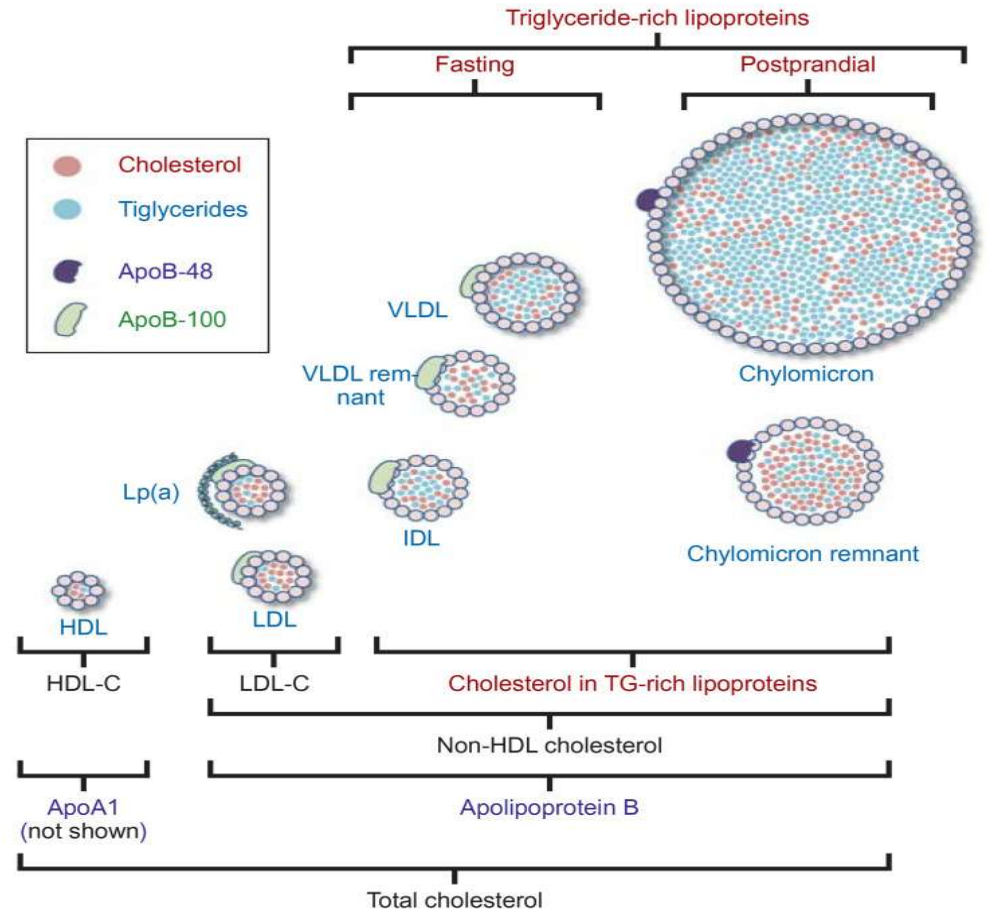


CHU  
NANTES

Congrès AEB2M, Octobre 2025

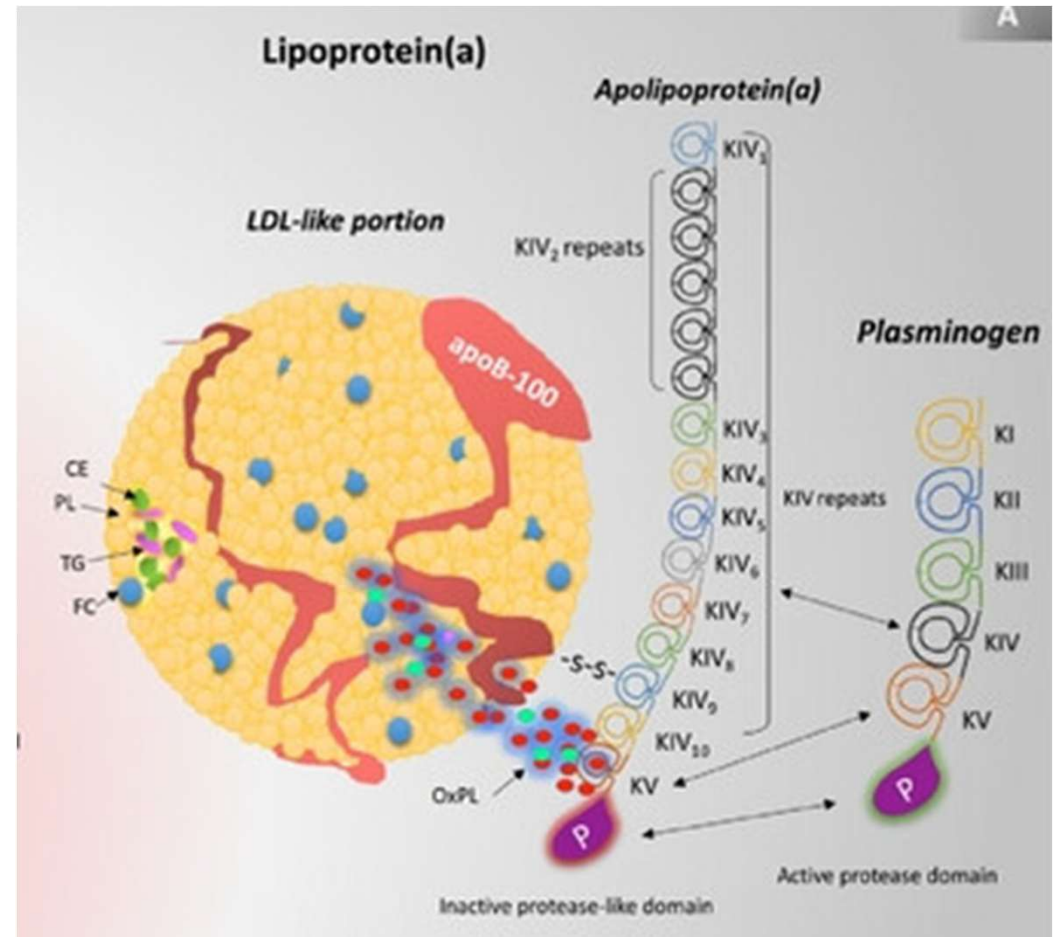
# Lipoprotéine (a)

- Découverte en 1963 par Berg
- **Facteur de risque CV indépendant**
- Dosage dans les laboratoires fin des années 80
- Perte d'intérêt car pas de thérapeutique
- Nouvelles thérapeutiques depuis quelques années

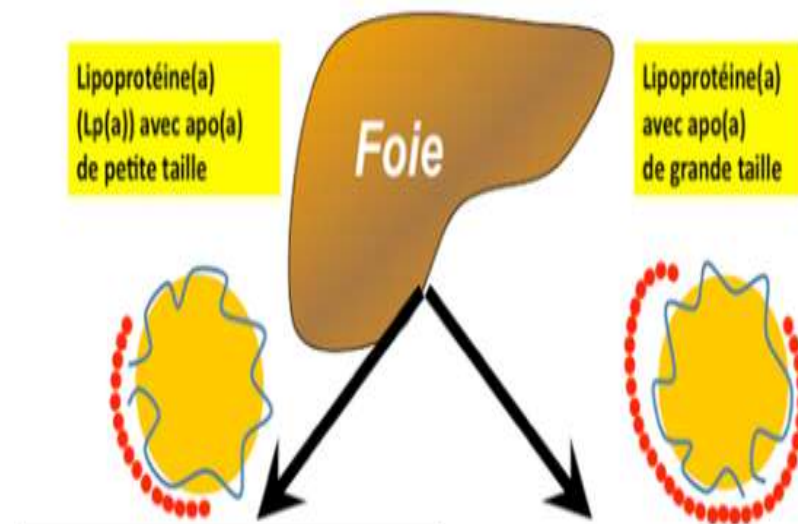
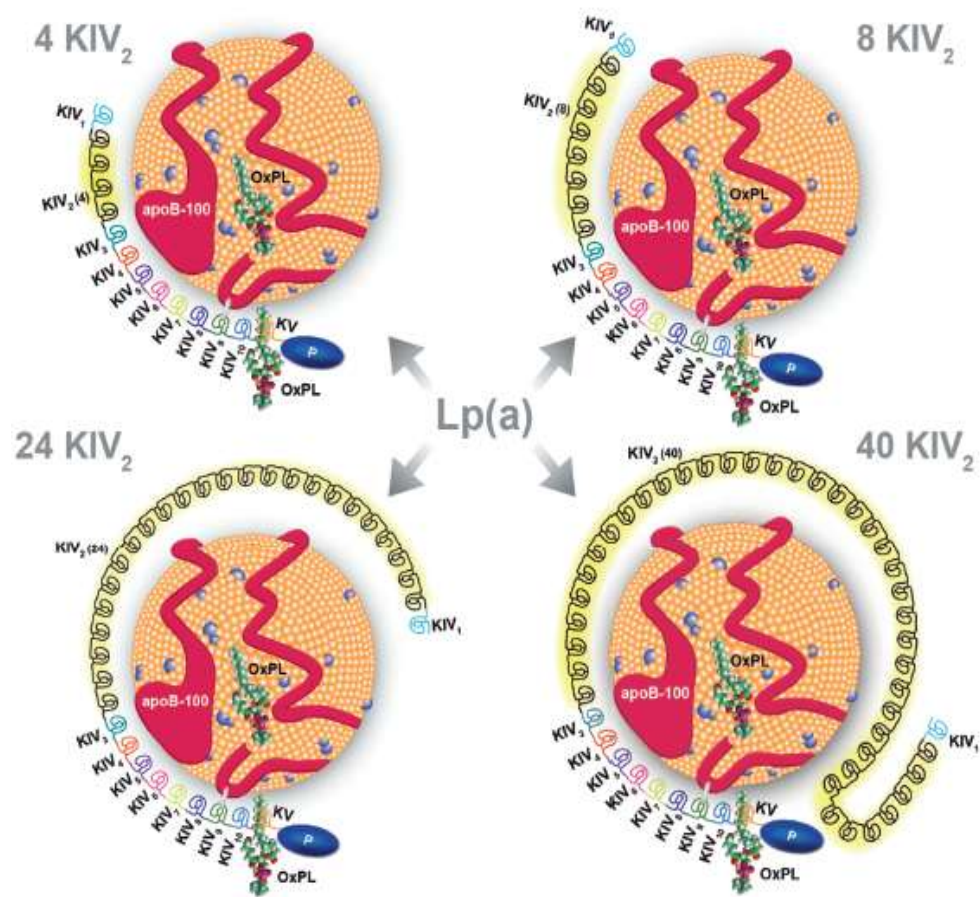


# Lipoprotéine (a)

- Lipoprotéine de basse densité proche du LDL-cholestérol
  - Synthétisée par le foie
  - Riche en cholestérol (30-45%)
  - ApoB-100
  - **Apolipoprotéine a**
  - **Répétitions Kringle IV-2**



# Les isoformes de la Lp(a) détermine sa concentration plasmatique

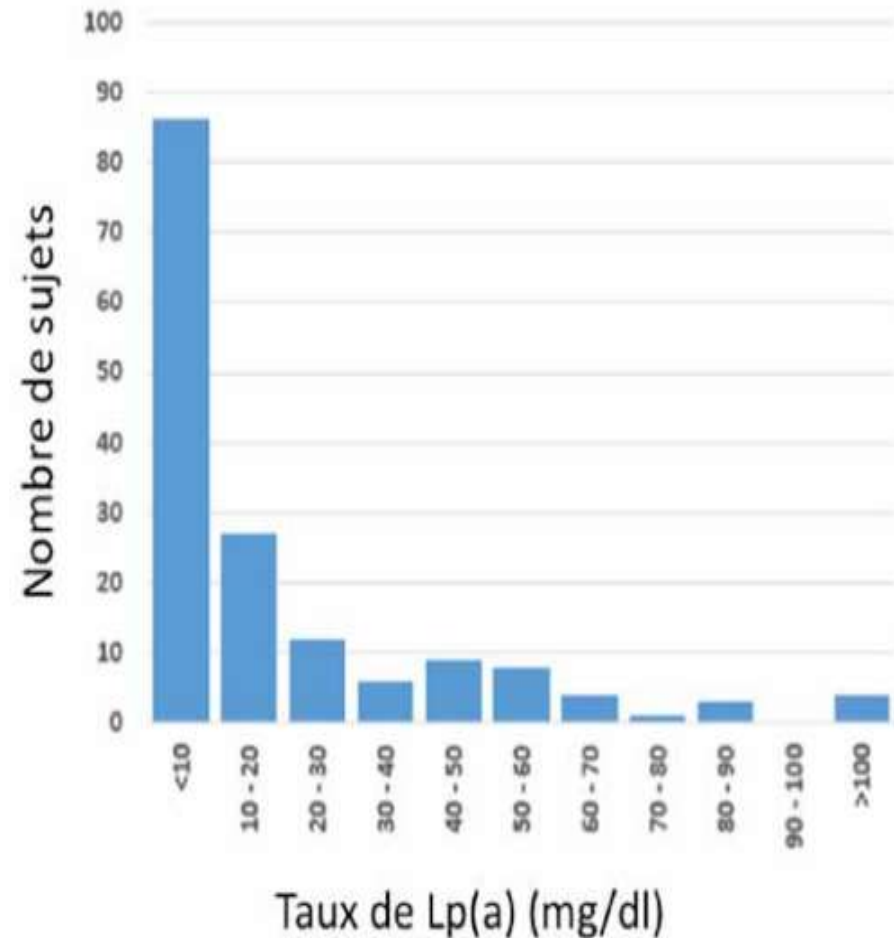


Concentration de Lp(a) élevée

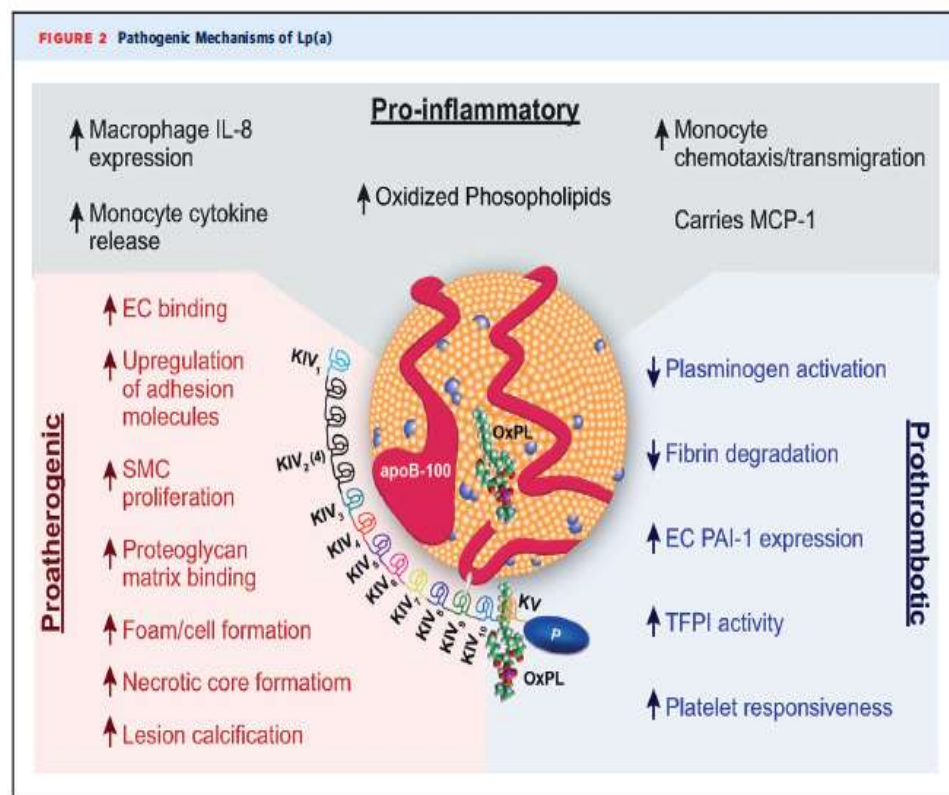
Concentration de Lp(a) basse

## Lipoprotéine (a)

- Les concentrations plasmatiques de Lp(a) varient de manière extrême dans la population :
  - 0 g/L → >2g/L
  - Distribution très asymétrique puisque la majorité ont des valeurs faibles
  - Déterminé par la génétique.
    - Absence d'influence de l'âge, du sexe, de l'alimentation et de l'hygiène de vie
    - Peu d'effet des médicaments hypolipémiants classiques



# Athérogénicité de la Lp(a)



- Le risque CV augmente de façon continue et sans seuil avec la concentration de Lp(a)
- Valeur de seuil arbitraire de 125nmol/L
- La *taille d'isoforme* est un déterminant génétique majeur de cette concentration module le risque CV.

# Thérapeutiques

- **Les statines, l'ézétimibe et les fibrates:**
  - ne diminuent pas significativement les concentrations
- **LDL- aphérèse:**
  - une technique semblable à la plasmaphérèse mais qui filtre les particules LDL-cholestérol
  - permet de réduire de manière efficace le taux de Lp(a).
- **Anticorps monoclonaux humains contre la protéine PCSK9:**
  - réduction de Lp(a) de 20%
- **Oligonucléotides anti-sens contre l'ARN de l'apo(a):**
  - AKCEA-APO(a)-LRx

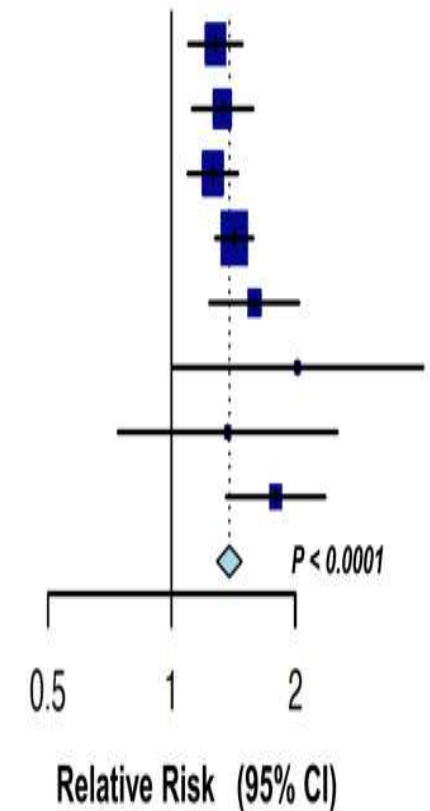
# Lipoprotéine (a) et Diabète

# Une concentration basse de Lp(a) augmente le risque de survenue de DT2

- Taux très bas de Lp(a) et taille de de la Lp(a) sont associés à une augmentation du risque d'apparition d'un diabète de type 2.
- Mécanismes non élucidés
- **Thérapies abaissant fortement la Lp(a) pourraient augmenter le risque de diabète incident?**

Study (Year)	RR [95% CI]
Mora (2010)	1.28 [1.10; 1.49]
Tolbus (2017)	1.33 [1.12; 1.58]
Kamstrup (2013)	1.26 [1.09; 1.45]
Langsted (2021)	1.42 [1.28; 1.58]
Ye (2014)	1.59 [1.23; 2.05]
Kaya (2017)	2.03 [1.00; 4.10]
Paige (2017)	1.37 [0.74; 2.53]
Gudbjartsson (2019)	1.79 [1.36; 2.36]
Total	1.38 [1.29; 1.48]

Heterogeneity:  $\chi^2_7 = 8.74$  ( $P = .27$ ),  $I^2 = 20\%$

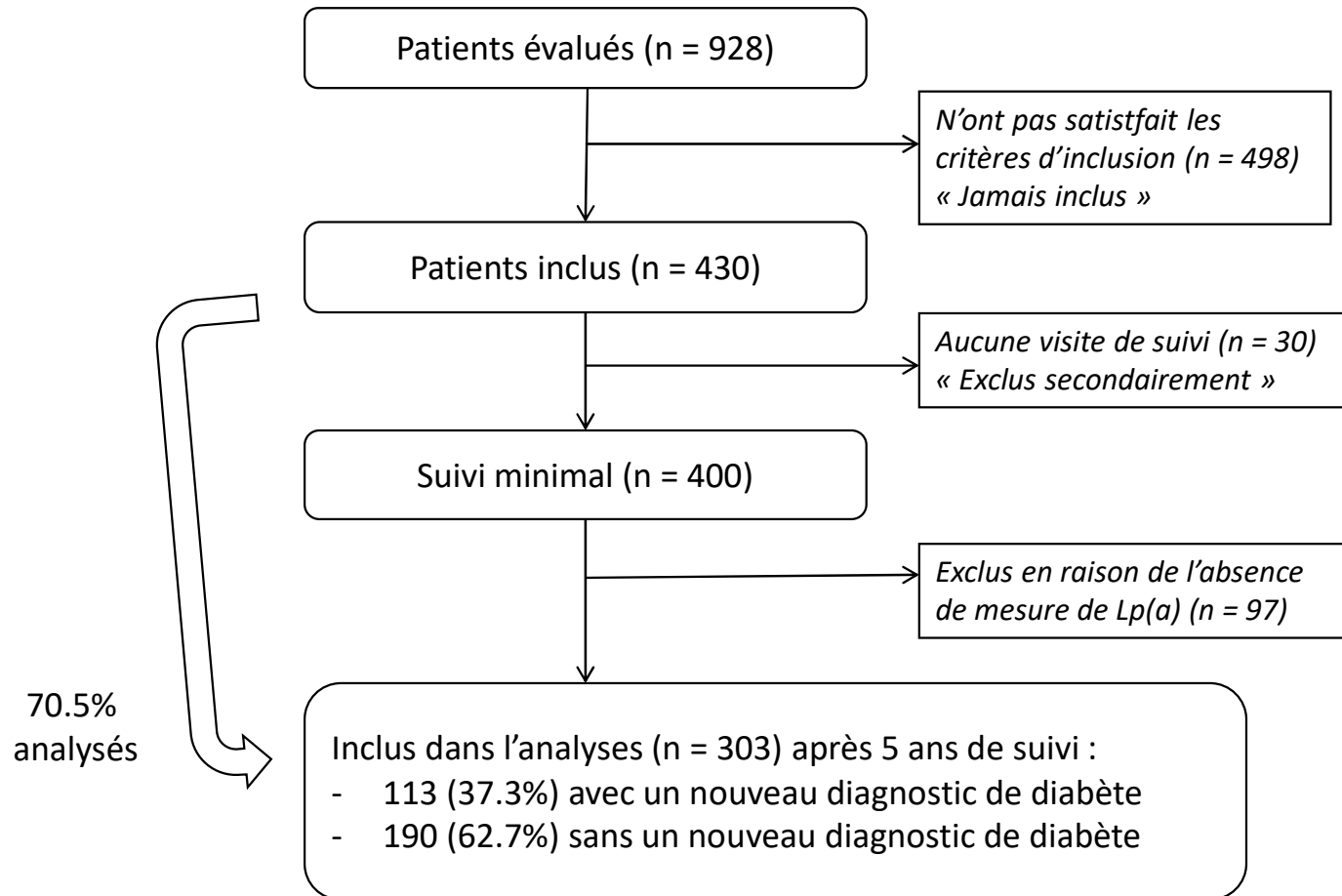


Les concentrations et l'isoforme de la  
Lp(a) chez le patient prédiabétique  
impactent elles le risque de survenue de  
DT2?

# Cohorte IT-DIAB

- **Population d'étude:**
  - Cohorte monocentrique prospective
  - Suivis annuellement jusqu'à cinq ans
  - Adultes prédiabétiques confirmés
- **Critère principal:**
  - Incidence d'un nouveau diabète (NDD)
- **Mesures cliniques :**
  - IMC, tension, tour de taille.
- **Biologie standard :**
  - glycémie, HbA1c, bilan lipidique (LDL, HDL, TG) Lp(a)).
- **Biomarqueurs avancés :**
  - insuline, indices HOMA-IR, tests dynamiques de sécrétion d'insuline.
- **Dosage de la Lp(a):**
  - Concentration de Lp(a) a été mesurée par immunoturbidimétrie sur un analyseur Cobas Pro.
  - Nombre de domaines K-IV de l'apolipoprotéine(a) a été déterminé par spectrométrie de masse en tandem.

# Cohorte IT-DIAB



## Caractéristiques basales de la population et DT2

IT-DIAB Caractéristiques basales de la population	Sans NDD, n = 190	Avec NDD, n = 113	P-value	Données disponibles
<b>Clinique</b>				
Femme	53 (27.9%)	38 (33.6%)	0.30	303 (100%)
Age (années)	57.2 ( $\pm$ 10.4)	57.6 ( $\pm$ 9.1)	0.72	303 (100%)
Indice de masse corporel (kg/m <sup>2</sup> )	28 [25; 31]	30 [27; 35]	<0.001	303 (100%)
Tour de taille (cm)	96 [88; 103]	102 [93; 111]	<0.001	301 (99.3%)
Taille/hanche ratio	0.94 [0.88; 0.99]	0.95 [0.90; 1.01]	0.053	297 (98%)
Hypertension artérielle	67 (35.4%)	46 (40.7%)	0.39	302 (99.7%)
Traitement par statines	41 (21.6%)	28 (24.8%)	0.57	303 (100%)
Débit de filtration glomérulaire (CKD-EPI, mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	84.1 ( $\pm$ 16.3)	84.1 ( $\pm$ 17.6)	>0.99	302 (99.7%)

## Caractéristiques basales de la population et DT2

IT-DIAB Caractéristiques basales de la population	Sans NDD, n = 190	Avec NDD, n = 113	P-value	Données disponibles
<b>Clinique</b>				
Femme	53 (27.9%)	38 (33.6%)	0.30	303 (100%)
Age (années)	57.2 ( $\pm$ 10.4)	57.6 ( $\pm$ 9.1)	0.72	303 (100%)
Indice de masse corporel (kg/m <sup>2</sup> )	28 [25; 31]	30 [27; 35]	<0.001	303 (100%)
Tour de taille (cm)	96 [88; 103]	102 [93; 111]	<0.001	301 (99.3%)
Taille/hanche ratio	0.94 [0.88; 0.99]	0.95 [0.90; 1.01]	0.053	297 (98%)
Hypertension artérielle	67 (35.4%)	46 (40.7%)	0.39	302 (99.7%)
Traitement par statines	41 (21.6%)	28 (24.8%)	0.57	303 (100%)
Débit de filtration glomérulaire (CKD-EPI, mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	84.1 ( $\pm$ 16.3)	84.1 ( $\pm$ 17.6)	>0.99	302 (99.7%)

## Caractéristiques basales de la population et DT2

Homéostasie du glucose	Sans NDD, n = 190	Avec NDD, n = 113	P-value	Données disponibles
Glycémie à jeun (mg/dL)	114 [112; 118]	116 [113; 121]	0.001	303 (100%)
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.8 [5.5; 6.1]	6.0 [5.8; 6.3]	<0.001	303 (100%)
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	39.9 [36.6; 42.9]	42.1 [39.9; 45.4]	<0.001	303 (100%)
Insuline à jeun (mUI/L)	10.5 [7.2; 14.4]	14.9 [9.3; 22.2]	<0.001	283 (93.4%)
HOMA-IR (Indice de résistance à l'insuline)	2.86 [1.99; 3.96]	4.39 [2.88; 6.76]	<0.001	283 (93.4%)
Adiponectine (mmol/L)	3.63 [2.37; 4.94]	3.06 [2.02; 4.28]	0.009	284 (93.7%)

## Caractéristiques basales de la population et DT2

Homéostasie du glucose	Sans NDD, n = 190	Avec NDD, n = 113	P-value	Données disponibles
Glycémie à jeun (mg/dL)	114 [112; 118]	116 [113; 121]	0.001	303 (100%)
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.8 [5.5; 6.1]	6.0 [5.8; 6.3]	<0.001	303 (100%)
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	39.9 [36.6; 42.9]	42.1 [39.9; 45.4]	<0.001	303 (100%)
Insuline à jeun (mUI/L)	10.5 [7.2; 14.4]	14.9 [9.3; 22.2]	<0.001	283 (93.4%)
HOMA-IR (Indice de résistance à l'insuline)	2.86 [1.99; 3.96]	4.39 [2.88; 6.76]	<0.001	283 (93.4%)
Adiponectine (mmol/L)	3.63 [2.37; 4.94]	3.06 [2.02; 4.28]	0.009	284 (93.7%)

## Caractéristiques basales de la population et DT2

Profil lipidique	Sans NDD, n = 190	Avec NDD, n = 113	P-value	Données disponibles
Triglycerides (mg/dL)	128 ( $\pm$ 76)	145 ( $\pm$ 73)	0.059	300 (99%)
Total cholesterol (mg/dL)	218 ( $\pm$ 40)	215 ( $\pm$ 40)	0.48	301 (99.3%)
HDL-C (mg/dL)	55 ( $\pm$ 16)	50 ( $\pm$ 13)	0.015	300 (99%)
LDL-C (mg/dL)	138 ( $\pm$ 37)	135 ( $\pm$ 35)	0.57	296 (97.7%)

## Caractéristiques basales de la population et DT2

Profil lipidique	Sans NDD, n = 190	Avec NDD, n = 113	P-value	Données disponibles
Triglycerides (mg/dL)	128 ( $\pm$ 76)	145 ( $\pm$ 73)	0.059	300 (99%)
Total cholesterol (mg/dL)	218 ( $\pm$ 40)	215 ( $\pm$ 40)	0.48	301 (99.3%)
HDL-C (mg/dL)	55 ( $\pm$ 16)	50 ( $\pm$ 13)	0.015	300 (99%)
LDL-C (mg/dL)	138 ( $\pm$ 37)	135 ( $\pm$ 35)	0.57	296 (97.7%)

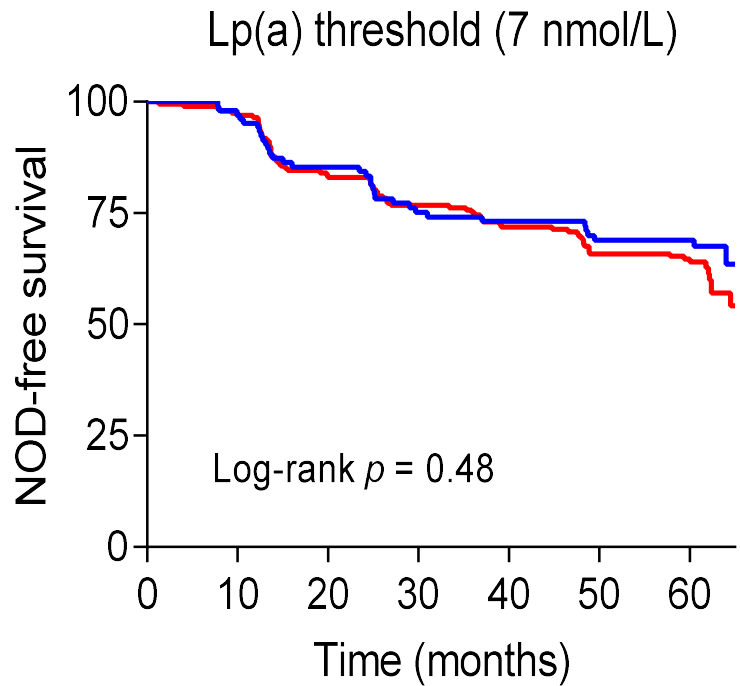
## Concentration en Lp(a) basale et survenue de DT2

Lp(a), apo(a) & Kringle-IV	Sans NDD, n = 190	Avec NDD, n = 113	P-value	Données disponibles
Lp(a)				
nmol/L (quantitative)	12.7 [5.9; 41.7]	15.0 [6.0; 52.5]	0.27	303 (100%)
>7 nmol/L (binaire)	121 (63.7%)	77 (68.1%)	0.46	303 (100%)
>73.5 nmol/L = 4 <sup>th</sup> quintile (binaire)	38 (20.0%)	23 (20.4%)	>0.99	303 (100%)
>125 nmol/L (binaire)	17 (8.9%)	10 (8.8%)	>0.99	303 (100%)
apo(a), nmol/L (quantitative)	37.5 [30.8; 54.7]	41 [31.6; 68.1]	0.25	303 (100%)

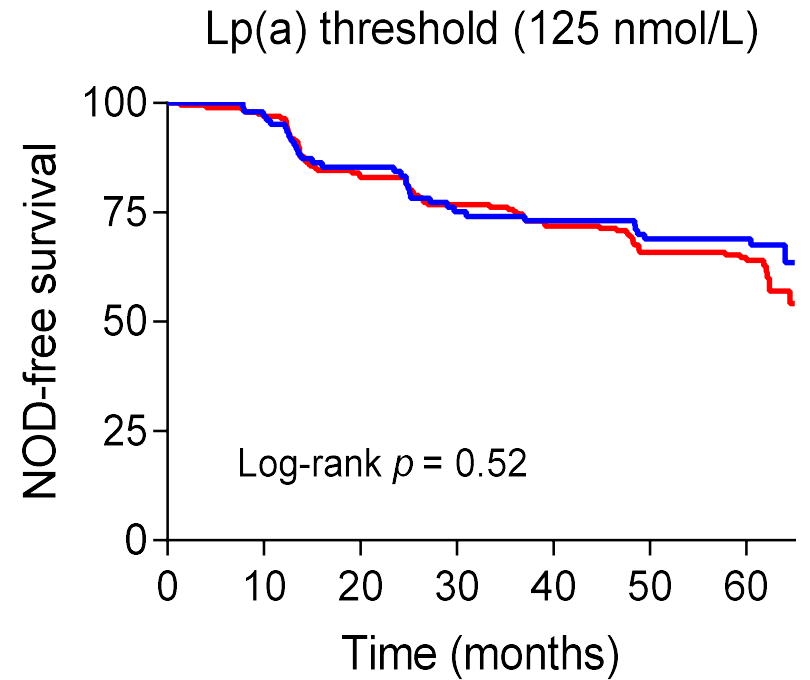
## Nombre de répétitions de Kringle et survenue de DT2

Kringle-IV repeat	Sans NDD, n = 190	Avec NDD, n = 113	P-value	Données disponibles
Mediane [25 <sup>th</sup> – 75 <sup>th</sup> percentile] (quantitative)	22.7 [20.1; 26.4]	23.5 [19.5; 26.5]	0.75	303 (100%)
Moyenne ( $\pm$ SD) (quantitative)	23.7 ( $\pm$ 6)	23.8 ( $\pm$ 6.3)	0.85	303 (100%)
$\geq$ 23 (binaire)	87 (45.8%)	60 (53.1%)	0.24	303 (100%)

# Courbe de survenue de Diabète en fonction du seuil de Lp(a)

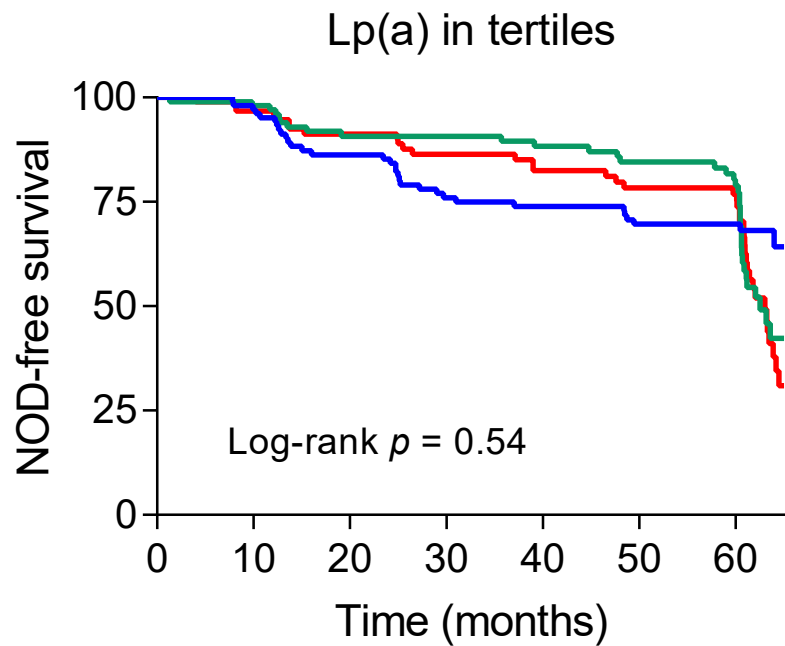


— Lower	105	82	67	0
— Upper	198	160	120	1

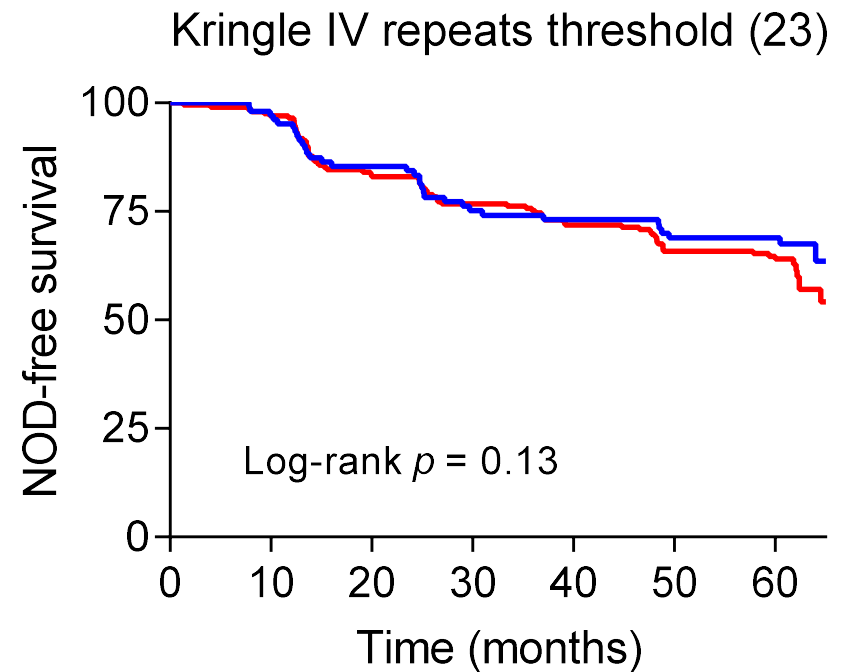


— Lower	276	220	168	0
— Upper	27	22	19	1

# Courbe de survie de Diabète en fonction des Tertiles et nombre de répétitions de Kringle IV de Lp(a)



—	T1	100	79	64	0
—	T2	102	81	66	0
—	T3	101	82	57	1



—	Lower	156	128	98	1
—	Upper	147	114	89	0

## Conclusion

- Nos résultats ne corrèlent pas à la littérature.
- Nos résultats sont cohérents entre eux et suggèrent que l'impact de la concentration de Lp(a) et de la taille d'apo(a) sur le risque de diabète paraît minime, comparé à celui d'autres lipoprotéines comme le HDL-C.
- Il est évidemment possible que l'absence d'association observée dans notre étude soit liée à un manque de puissance statistique.
- Nécessité de nouvelle étude avec plus de patients.



Merci de votre Attention

[umr1087.univ-nantes.fr](http://umr1087.univ-nantes.fr)



Laboratoire de Biochimie HGRL de CHU de Nantes

L'unité de recherche de l'institut du thorax  
Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291  
Nantes, France



Homéostasie du glucose	Sans NDD, n = 190	Avec NDD, n = 113	P-value	Données disponibles
Glycémie à jeun (mg/dL)	114 [112; 118]	116 [113; 121]	0.001	303 (100%)
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.8 [5.5; 6.1]	6.0 [5.8; 6.3]	<0.001	303 (100%)
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	39.9 [36.6; 42.9]	42.1 [39.9; 45.4]	<0.001	303 (100%)
Insuline à jeun (mUI/L)	10.5 [7.2; 14.4]	14.9 [9.3; 22.2]	<0.001	283 (93.4%)
HOMA-IR (Indice de résistance à l'insuline)	2.86 [1.99; 3.96]	4.39 [2.88; 6.76]	<0.001	283 (93.4%)
Adiponectine (mmol/L)	3.63 [2.37; 4.94]	3.06 [2.02; 4.28]	0.009	284 (93.7%)