

Université de Strasbourg
Faculté de Pharmacie

Année 2025

Thèse n°2460

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Gaëlle KELLER

Née le 17 décembre 1998 à Colmar

Le 21 mars 2025 à Illkirch

**CIBLAGE DE LA LIPOPROTÉINE(a) :
STRATÉGIE PROMETTEUSE DANS LA
PRISE EN CHARGE DE
L'ATHÉROSCLÉROSE**

Directeur de thèse
Pr. Philippe BOUCHER

Jury

LEHMANN
BOUCHER
PRADIGNAC
TSCHEILLER

Maxime
Philippe
Alain
Nicolas

Président du jury
Directeur de thèse
Assesseur
Assesseur



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
Responsable administrative	Rachel MOUEZY

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**Professeurs :**

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOULANGER	Parasitologie
Line BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal DIDIER	Biophotonique
Saïd ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie GEOFFROY	Microbiologie
Philippe GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Béatrice HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHIONI	Chimie analytique
Rachel MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELY	Physique et Biophysique
Nathalie NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Jean-Yves PABST	Droit Economie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence TOTI	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogalénique
Catherine VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal WEHLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc LESSINGER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline WEHLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha BATOOL	Biochimie
Martine BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa BOMBARDA	Biophysique
Aurélien BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Félicie COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcella DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie PERROTEY	Parasitologie
Romain PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice RASSAM	Microbiologie
Eléonore REAL	Biochimie
Andreas REISCH	Biophysique
Ludivine RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole RONZANI	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Yaouba SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERRAND	Physiopathologie
Nassera TOUNSI	Chimie physique
Aurélien URBAIN	Pharmacognosie
Bruno VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Pierre COLIAT	Pharmacie clinique
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent GIES	Immunologie
Damien REITA	Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek BENDJAMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime PETIT	Pharmacotechnie

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Remerciements

Monsieur LEHMANN Maxime, Président du jury,

Je vous remercie sincèrement de m'avoir fait l'honneur de présider cette soutenance. Votre présence, votre temps et votre confiance sont une marque d'estime que j'apprécie profondément.

Monsieur BOUCHER Philippe, Directeur de thèse,

Je vous exprime toute ma gratitude pour votre accompagnement bienveillant et vos conseils avisés, qui m'ont permis d'enrichir et d'améliorer ce travail. Votre expertise, votre disponibilité et la confiance que vous m'avez accordée ont été des piliers essentiels tout au long de cette aventure.

Monsieur PRADIGNAC Alain, Membre du jury

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre présence est un honneur pour moi. Merci pour le temps que vous avez consacré à cette évaluation et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Monsieur TSCHEILLER Nicolas, Membre du jury,

Je vous remercie d'avoir été mon maître de stage lors de ma dernière année, un mentor attentif pendant plus de deux ans, et d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse pour clôturer ce parcours. Votre présence et votre soutien sans faille du début à la fin de cette formation ont été inestimables, et je vous en suis profondément reconnaissante.

Toute l'équipe de la pharmacie des Maraichers, où j'ai pu prendre confiance en mes capacités dans l'exercice de la profession. Un merci tout particulier à Marie, qui m'a fait aimer l'officine (ce qui n'était pas gagné !), à Audrey, pour m'avoir formée avec rigueur sur toutes les tâches du pharmacien d'officine, et à Julie, dont l'aide précieuse et la bonne humeur m'ont accompagnée pendant deux ans dans l'apprentissage de mon métier.

Toute l'équipe de la pharmacie Sainte Thérèse, un immense merci pour votre aide précieuse à mes débuts dans la vie professionnelle. Merci à Claire de m'avoir offert l'opportunité d'entamer cette première année d'exercice nantaise au sein d'une équipe aussi chaleureuse que bienveillante. Merci à Yvan pour tous les bons plans qui ont rendu cette nouvelle ville, d'abord

intimidante, bien plus accueillante. Et merci à Ludivine, pour ta bonne humeur inébranlable et ta motivation à me faire reprendre le sport... même si, soyons honnêtes, on a passé plus de temps à choisir une salle qu'à s'y entraîner !

Mon père, Nicolas, merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Tu m'as appris que tout a une solution et rien n'est impossible. Ton soutien indéfectible a été essentiel tout au long de mes études et de ce projet final. Toujours attentif à son avancement, tu as suivi mon cheminement réflexif (même sans comprendre). Grâce à toi, j'ai appris à croire en moi, aussi bien dans mes études que dans tous mes autres projets – ou lubies. Tu t'es investi dans tout ce que j'ai entrepris comme si c'était toi qui le faisais, et pour cela, je te serai toujours reconnaissante.

Ma mère, Elvire, merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Tu m'as appris à prendre du recul, à analyser chaque situation sous tous ses angles pour envisager toutes les options possibles et faire les meilleurs choix. Tu m'as soutenue tout au long de mes études, et à chaque changement de projet professionnel, tu étais là pour m'encourager et me pousser à réussir. Merci aussi pour tes relectures, qui, j'imagine, ont dû être fastidieuses, mais jamais hors de portée (comme tu me l'as toujours montré).

Edgar, mon frère, merci d'avoir été le petit rigolo de la famille. Tu disais et dis encore souvent « moi j'étais pas avec » mais au fond, tu es toujours là, à chaque moment important. Toujours présent dans tous les projets, toujours plein d'idées pour les rentabiliser (on se souvient des buches suédoises). Et je n'ai aucun doute que ce sera encore le cas pendant de nombreuses années. Merci pour ton soutien, ta présence et ton esprit unique qui rendent chaque moment agréable.

Mes grands-parents, Monique et Michel, merci pour l'ouverture d'esprit que vous m'avez transmise. À travers les musées, les voyages et ces repas familiaux aux saveurs du monde, vous m'avez appris à aimer la découverte. Grâce à vous, le « ailleurs » ne m'a jamais fait peur, bien au contraire. Cette curiosité et cette capacité à aller vers l'inconnu m'ont permis d'entrer plus aisément dans le monde de la pharmacie et de me l'approprier avec confiance et sérénité.

Ma grand-mère, Marie-José, je te remercie pour tout ce que tu m'as transmis, à commencer par ton caractère, le « caractère Marschall ». Même s'il est parfois qualifié de « pas toujours simple », il m'a donné des qualités précieuses : ambition, résilience, courage et implication, mais aussi un grand cœur et une immense générosité. Tu m'as également légué ton amour pour les festivités, avec ta phrase fétiche : « Il y a toujours quelque chose à fêter », qui, au-delà des célébrations, incarne un véritable état d'esprit plein de positivité. Ta réussite professionnelle, tes décorations et ta capacité à maintenir la famille soudée font partie de tes nombreuses qualités qui, à mes yeux, sont un véritable modèle. Ce modèle m'a permis d'aborder ma vie étudiante et professionnelle avec ambition et confiance. Tu as grandement contribué à l'élaboration de ce travail (et au choix de ma tenue) et je t'en suis profondément reconnaissante.

Mon grand-père, Claude, je te remercie pour tous ces souvenirs inoubliables, que ce soit en Corse, en Alsace ou ailleurs en France. Grâce à toi, j'ai appris que tout est accessible et que rien n'est hors de ma portée. Toujours partant pour tout, tu as été là à chaque étape, dans les petits comme dans les grands moments. De ma présentation de méduse sur un carton à l'entrée de la plage à mon passage du brevet, tu m'as toujours encouragée avec la même intensité, peu importe l'importance du projet. Bien que nous ne partagions plus le même monde, tout ce que tu m'as transmis a contribué à ce travail. Et si tu avais été là aujourd'hui, je n'ai aucun doute que tu aurais pris place au premier rang pour me voir présenter cette thèse. Tu m'aurais certainement rassurée et encouragée une centaine de fois, jusqu'à la dernière seconde avant que je monte sur l'estrade. Je te serai éternellement reconnaissante pour tout ce que tu m'as apporté.

Mon oncle, Jérôme, et ma cousine, Anna, je vous remercie pour tous ces repas de famille organisés avec vue sur les Vosges, toujours empreints de bonne humeur. Vous avez contribué à mon épanouissement tout au long de ma vie, toujours présents pour improviser une soirée et partager de précieux moments. Ces instants de légèreté et de complicité ont été une véritable bouffée d'air frais, me permettant d'aborder mes études avec plus de sérénité et d'énergie.

Carole, merci pour toutes ces soirées passées à échanger, à parler de tout et de rien, toujours à l'écoute et disponible quand j'en avais besoin. Tu as suivi mon parcours académique avec bienveillance, m'encourageant à chaque étape et soutenant chacun de mes projets. À chaque changement, à chaque avancée, tu as su m'apporter ton précieux soutien.

Mon oncle, Alex, merci d'avoir été un oncle aimant, drôle et attachant. D'une manière ou d'une autre, notre complicité m'a aidée à avancer et à me construire. Même si nous ne partageons plus le même monde, ton influence demeure ancrée en moi. Ma mère dit souvent à quel point toi et mon frère vous vous ressemblez, et en repensant à nos souvenirs, je ne peux qu'être d'accord. Cela me fait penser que, si tu étais encore là, ton influence sur moi serait aussi forte que celle de mon frère.

Edgar S, merci d'être à mes côtés depuis six ans, de me faire rire chaque jour et d'être un soutien indéfectible. Ton amour, ta patience et ton encouragement ont été précieux tout au long de cette aventure. Tu as grandement contribué à ce travail : en me motivant quand le doute s'installait, en relisant mon manuscrit avec attention, traquant chaque détail, et en écoutant ma présentation un nombre incalculable de fois, juste pour me rassurer. Je n'aurais pas pu rêver meilleur compagnon dans cette aventure, comme dans la vie.

Justine, merci d'être ma grande amie depuis la 6^e, ma coloc à la fac, que j'ai fini par rejoindre dans l'ouest. Depuis cette rentrée en 6^e, on ne peut dire que nous avons évolué ensemble, en passant par les goûter « granules », les fêtes du vin, les soirées au FDP, les wii party, les vacances en Corse et les soirées rennaises/nantaises. Merci pour toutes ces années de rires, de moments inoubliables et d'amitié sans faille.

Héloïse, merci pour cette amitié qui dure aussi depuis la 6^e. Merci pour ton soutien sans faille durant toutes ces années, et plus particulièrement à la fac. Toutes ces soirées hebdomadaires au PH à ragoter pendant des heures, tous ces SMS « j'arrive », et toute la bonne humeur que tu as apportée dans ma vie font partie de nos plus beaux souvenirs. Et bien sûr, merci aussi pour les Sunny Angels qui peuplent désormais mon appartement !

Eugénie, merci pour ton soutien indéfectible, ton écoute précieuse et ton amitié qui m'accompagnent depuis le lycée. Merci d'être toujours là, et surtout, merci de faire de toutes nos soirées strasbourgeoises et colmariennes, nos vacances annuelles en Corse et mêmes les créneaux BU des moments inoubliables, remplis de rires et de complicité.

Merci aux Schneck, d'avoir illuminé toutes mes années lycée et fac. Toutes ces soirées filles où le temps s'arrêtait, toutes ces créations de cadeaux aussi insolites qu'inoubliables et toutes ces vacances hautes en couleur qui font parties de mes souvenirs les plus précieux.

Marion, ma consœur, merci pour l'échange de fiches, la motivation mutuelle avant les partiels et la galère commune dans la rédaction de cette thèse. Mais surtout, merci pour tous ces verres et ces soirées strasbourgeoises qui ont rendu ce parcours bien plus léger et mémorable !

Aux Triellois, et plus particulièrement à Pépé et Mémé. Vous êtes pour moi un modèle de vie. Merci d'avoir façonné la famille que nous sommes, unie et soudée depuis des générations. Même à distance, vous avez suivi mon parcours avec attention et m'avez apporté un soutien précieux. Votre bienveillance et vos valeurs ont guidé toute votre descendance sur le chemin de l'épanouissement, et elles m'ont accompagnée à chaque étape de cette aventure.

Yvan, Élise et Zoé, merci pour votre soutien durant toutes mes études. Votre présence me touche particulièrement. Merci pour ces vacances et soirées gravées dans ma mémoire.

Bernard, merci pour le temps que tu m'as accordé et pour l'intérêt que tu as porté à ce travail. Ton soutien et ton engagement m'ont été très précieux.

Solène, merci pour toutes ces soirées et pour ton enthousiasme débordant en toute circonstance. Ta bonne humeur communicative a été une véritable bouffée d'air frais durant ces études.

Noémie, merci pour toutes ces soirées, ces éclats de rire et ces instants de joie qui ont toujours su me booster, que ce soit au bon moment... ou même quand ce n'était pas nécessaire !

Table des matières

<i>Remerciements</i>	5
<i>Liste des figures</i>	12
<i>Liste des tableaux</i>	15
<i>Liste des abréviations</i>	16
INTRODUCTION	20
<i>PARTIE 1 : L'ATHÉROSCLÉROSE</i>	21
I. Physiopathologie de l'athérosclérose	21
1. Histoire	21
2. Anatomopathologie	21
3. Classification	21
4. Composition cellulaire de la plaque d'athérosclérose chez l'homme	22
5. Mécanisme de formation de la plaque athéroscléreuse	23
II. Facteurs de risque et enjeux	26
1. Épidémiologie	26
2. Facteurs de risque [20] [21]	29
III. Politique de santé publique et prise en charge en France et à l'international	31
<i>PARTIE 2 : LA LIPOPROTÉINE(A) ET SON RÔLE DANS L'ATHÉROSCLÉROSE</i>	32
1. Structure	32
2. Synthèse	34
3. Élimination	35
II. Variations des concentrations plasmatiques de Lp(a)	39
1. Évolution au cours de la vie	39
2. Les facteurs génétiques	40
3. L'influence non génétique	47
III. Physiopathologie de la Lp(a) dans l'athérosclérose	49
1. Rôle pro-inflammatoire	50
2. Rôle pro-athérogène	51
3. Rôle pro-thrombotique et anti-fibrinolytique	53
IV. Épidémiologie et impact clinique	54
1. Prévalence Lp(a)	54
2. Corrélation avec les événements cardiovasculaires majeurs	55
3. Hypercholestérolémie familiale et risque cardiovasculaire lié à la Lp(a)	57
4. Effet de l'augmentation des taux de Lp(a) et risque absolu d'événements cardiovasculaires majeurs	61
5. L'origine ethnique affecte les niveaux de Lp(a) et le risque de MCV qui en résulte [98]	62
<i>PARTIE 3 : STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CIBLANT LA LP(A)</i>	65
I. Traitements existants	65
1. Les traitements classiques	65
2. Aphérèse	66
3. Les inhibiteurs PCSK9	66
4. Conclusion	70
II. Les nouvelles thérapies	71
1. Les oligonucléotides antisens monocaténares (ASO)	71
2. Les petits ARN interférents (SiRNA)	76
3. Comparaison ASO et SiRNA	82
4. Muvalapline (LY3473329)	84
5. CTX320	86

III. Stratégies thérapeutiques exploratoires	87
1. Ciblage des oxPL de la Lp(a) pour réduire les effets pro-athérogènes de Lp(a)	87
2. Inhibition de la glycolyse réduisant l'effet pro-inflammatoire de la Lp(a) - PFK158	87
3. Blocage IL-6	88
4. L'inhibition de l'angiopoietin-Like Protein 3	88
<i>PARTIE 4 : RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES</i>	89
I. Recommandations actuelles sur la gestion de la Lp(a)	89
1. Les directives cliniques	89
2. Reclassification du risque de MCV	89
3. Recommandations de dosage	92
4. Recommandations de traitements	93
II. Son dosage biologique : encore de nombreuses limites	98
1. Unité de mesure non standardisée	98
2. Variations de résultats en fonction de la technique de dosage utilisé	99
III. Perspectives	103
1. Dosage une seule fois dans la vie, est-ce suffisant ?	103
2. Valeur seuil universelle, est-ce la bonne option ?	104
3. Évolution de la politique de dépistage de l'HF pourrait avoir un impact sur le dépistage des taux élevés en Lp(a)	104
4. Remboursement du dosage de la Lp(a)	106
<i>CONCLUSION</i>	108
<i>Bibliographie</i>	109
<i>Annexes</i>	118

Liste des figures

Figure 1: coupes longitudinales et transversales d'une artère au cours de divers stades d'évolution de l'athérome [7]	23
Figure 2: Répartition des étiologies des accidents vasculaires cérébraux [15]	28
Figure 3: Schéma de la structure de la lipoprotéine(a)[28]	32
Figure 4: Profils électrophorétiques du standard r-apo[a] et des isoformes plasmatiques de l'ap(a).	33
Figure 5: Évolution du gène LPA à partir du plasminogène et structure du gène LPA [29]	33
Figure 6: Association entre le nombre de répétitions de KIV du gène LPA et les concentrations de Lp(a) [38]	41
Figure 7: Variation des niveaux de Lp(a) chez 431 239 individus (méta-analyse) en fonction du génotype APOE [53]	43
Figure 8 : Variation des niveaux de Lp(a) chez 46 615 Danois en fonction du génotype APOE. P : p value ; Δ, % : pourcentage de différence de concentration médiane par rapport au génotype ε3/ε3.[54]	44
Figure 9: Proportion de parents présentant des concentrations plasmatiques élevées de Lp(a) par rapport aux concentrations plasmatiques de Lp(a) chez les proposant atteints d'HF [64]	46
Figure 10: Taux médians de Lp(a) chez les sujets présentant les mutations nulles et les mutations défectueuses les plus fréquentes. [68]	47
Figure 11: Activation du mécanisme induisant la propagation des cellules musculaires lisses[83]	53
Figure 12: Incidence cumulée de l'IDM et de la cardiopathie ischémique en fonction de l'âge et des taux de lipoprotéine (a). Les femmes et les hommes sont combinés.[89]	56
Figure 13: Risque d'IDM et ASCVD en fonction de la concentration plasmatique en Lp(a). Équivalence avec un risque cardiovasculaire d'HF clinique (selon différents critères classifiant l'HF clinique) Zone bleue foncée = IC à 95% [97]	58
Figure 14: Risque relatif d'IDM ou de MCVAS en fonction de de catégorie de Lp(a) et de FH combinée [97]	60
Figure 15: Taux de survie cardiovasculaire de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale en fonction des concentrations plasmatiques de Lp(a) et du sexe. [68]	61
Figure 16: Taux de survie sans maladie cardiovasculaire chez les sujets atteints d'HF en fonction des taux de Lp(a) et du type de mutation. [68]	61

Figure 17: Effet de l'augmentation des taux de Lp(a) et risque absolu de base estimé d'événements cardiovasculaires majeurs. [72]	62
Figure 18: Mécanisme d'action de l'immunothérapie anti-PCSK-9. [103]	67
Figure 19: Efficacité de l'évolocumab en fonction de la concentration en Lp(a)[105]	69
Figure 20: Effet relatif et absolu de l'alirocumab sur les MACE par quartile de Lp(a) de base [106]	70
Figure 21: Mécanisme d'action des ASO [108]	71
Figure 22: Variation moyenne en pourcentage de la concentration en Lp(a) dans l'essai clinique NCT02414594 du pelacarsen pour la phase à dose unique croissante	73
Figure 23: Variation moyenne en pourcentage de la concentration de Lp(a) dans l'essai clinique NCT02414594 du pelacarsen pour la phase à doses multiples	73
Figure 24 : Variation (en pourcentage) des niveaux de Lp(a) après 6mois d'exposition au pelacarsen (à la semaine 25 dans les groupes ayant reçu des doses mensuelles et à la semaine 27 dans les groupes ayant reçu des doses plus fréquentes) [111]	74
Figure 25: Variation (en pourcentage) des niveaux de Lp(a) au cours du traitement par Pelacarsen (selon les différentes posologies) [111]	75
Figure 26: Pourcentage des patients ayant atteint une concentration en Lp(a) inférieure à 50 mg/dL (125 nmol/L) après le traitement par pelacarsen (en fonction des différentes posologies)[111]	75
Figure 27: Mécanisme d'action des SiRNA [108]	76
Figure 28: Pourcentage de changement de la Lp(a) par rapport à la ligne de base après une dose unique de placebo ou d'Olpasiran	78
Figure 29: Profils moyens de concentration sérique d'Olpasiran en fonction du temps après une administration unique par voie sous-cutanée de 3, 9, 30, 75 ou 225 mg	78
Figure 30: Pourcentage de variation de la concentration de lipoprotéine (a) (A) et pourcentage moyen de variation ajusté en fonction du placebo par rapport à la valeur initiale de la concentration de lipoprotéine (a) avec l'olpasiran aux semaines 36 et 48 (B)	79
Figure 31: Pourcentage de variation des concentrations sérique de Lp(a) après administration de Zerlasiran (à différentes posologies) [117]	80
Figure 32: Concentrations plasmatiques du lepodisiran depuis l'administration de la dose jusqu'à 48 heures après l'injection [119]	81
Figure 33: Pourcentage de changement dans les niveaux de lipoprotéine(a) de la ligne de base à 336 jours (48 semaines) après l'administration [119]	82
Figure 34: Schéma du mécanisme d'action de la muvalapline[125]	84

Figure 35: Reclassification des individus qui devraient être à un risque intermédiaire de maladie cardiovasculaire sur 15 ans par évaluation supplémentaire de Lp(a).[132]	91
Figure 36: Reclassification du risque chez les patients présentant un taux de lipoprotéine(a) très élevé en prévention primaire et secondaire. [133]	92
Figure 37: Lp(a) et risque cardiovasculaire global en fonction du score de santé cardiovasculaire (incluant l'indice de masse corporelle (IMC), un score d'alimentation saine (HDS), l'activité physique, le statut tabagique, la pression artérielle et le taux de cholestérol total) selon l'étude EPIC-Norfolk[26]	94
Figure 38: Risque absolu sur 10 ans d'IDM (A) et de cardiopathie ischémique (B) selon les taux de lipoprotéine (a), le sexe, le tabagisme, l'hypertension et l'âge.[89]	96
Figure 39: Illustration de l'imprécision d'une mesure en concentration massique de Lp(a) par rapport à une mesure en concentration molaire	99
Figure 40: illustration de l'idée d'utiliser des calibrateurs avec différentes tailles d'apo(a) [136]	101
Figure 41: Distribution des concentrations de Lp(a) en fonction de l'isoforme d'apo(a) et leur association avec le calibrateur [136]	101
Figure 42: Fréquence de l'HF et de la Lp(a) élevée chez les proches qui ont été dépistés pour l'HF et la Lp(a) élevée [64]	106

Liste des tableaux

Tableau 1: Estimation de la population mondiale présentant un taux élevé de lipoprotéine (a) > 50 mg/dl ou > 125 nmol/l.[86]	54
Tableau 2: Risque de maladie coronarienne selon les groupes LDL-C et Lp(a) (Modèle multivarié de risques proportionnels de Cox 1 non ajusté ; modèle 2 ajusté pour l'âge, le sexe et origine ethnique ; et modèle 3 ajusté pour le modèle 2 + IMC, HDL-C, hypertension, utilisation de médicaments contre l'hypertension, diabète et tabagisme.) [88]	55
Tableau 3: Équivalence des taux de lipoprotéine (a) et de cholestérol LDL chez les patients atteints d'HF sur le risque d'infarctus du myocarde et de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse [97]	59
Tableau 4: Différences ethniques dans le risque d' infarctus aigu du myocarde dû à une lipoprotéine (a) > 50 mg/dl (ajusté en fonction de l'âge, du sexe, de l'apo A et de l'apo B) [98]	63
Tableau 5: Réduction des paramètres lipidiques après 510 jours de traitement par inclisiran dans les essais cliniques ORION-10 et ORION-11[107]	70
Tableau 6 : Catégories de risque de maladies cardiovasculaires basées sur SCORE2 et SCORE2-OP chez des personnes apparemment en bonne santé en fonction de l'âge	90
Tableau 7: Les stratégies d'intervention en fonction du risque cardiovasculaire total et de la concentration de Lp(a). [26]	94

Liste des abréviations

AACE : American Association of Clinical Endocrinologists
ABCA1: ATP-binding cassette A1
ACC : American College of Cardiology
ACE: American College on Endocrinology
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AHA : American Heart Association
AIT : accident ischémique transitoire
ANGPTL3 : Angiopoietin-like protein 3
ANHET : Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéine(a)
AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs
Apo(a) : apolipoprotéine(a)
ApoB : apolipoprotéine B
ApoE : apolipoprotéine E
ARIC : Atherosclerosis Risk in Communities
ARNm: acide ribonucléique messenger
ARR : Absolute Risk Reduction
ASGPR1 : Asialoglycoprotein receptor 1
ASO : oligonucléotides antisens
AVC : accident vasculaire cérébral
CCR7 : C-C chemokine receptor type 7
CD : cluster of differentiation
CE : cellule endothéliale
CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein
CGPS : Copenhagen General Population Study
CHMP: Comité des Médicaments à Usage Humain
CMLV : cellule musculaire lisse vasculaire
COX-2 : cyclooxygénase-2
CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CRP : protéine C réactive
CV : cardiovasculaire
DFG : débit de filtration glomérulaire
DLCN : Dutch Lipid Clinic Network

EAS : European Atherosclerosis Society
EI: effet indésirable
EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ERAD : Endoplasmic-reticulum-associated protein degradation
ERK: Extracellular signal-regulated kinases
ESC: European Society of Cardiology
FDA: Food and Drug Administration
FRS: Framingham Risk Score
FXR: Farnesoid X Receptor
GalNac: N-acétylgalactosamine
GH: Growth Hormone ou hormone de croissance
GOF: gain-of-function ou gain de fonction
GWAS: Genome Wide Association Studies ou études d'association pangénomique
hCG : human chorionic gonadotropin ou Gonadotrophine chorionique humaine
HDL : high density lipoproteins ou lipoprotéines de haute densité
HF : hypercholestérolémie familiale
HFHe : hypercholestérolémie familiale hétérozygote
HFHo: hypercholestérolémie familiale homozygote
HMG-CoA : Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A
HNF : Hepatocyte Nuclear Factor
HR: Hazard Ratio
HTA : hypertension artérielle
IC : intervalle de confiance
ICAM : InterCellular Adhesion Molecule ou molécule d'adhésion intercellulaire
IDM : infarctus du myocarde
IFCC : International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IgG2: Immunoglobuline G2
KIV : kringle de type 4
IL : interleukine
LBS : lysine-binding site ou site de liaison aux lysines
LC-MS/MS : spectrométrie de masse en tandem couplée à la chromatographie en phase liquide
LDL : low density lipoproteins ou lipoprotéines de basse densité

LDLR : low density lipoprotein receptor ou récepteur des lipoprotéines de basse densité
LOF : loss-of-function ou perte de fonction
Lp(a) : lipoprotéine(a)
LRP1 : Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1
LRP2: Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 2 ou Mégaline
LT : lymphocyte T
LXR : liver X receptors
MACE : Major adverse cardiovascular events
MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinases
MCP-1 : monocyte chemoattractant protein 1 ou Protéine chimio attractive des monocytes 1
M-CSF: macrophage colony stimulating factor
MCV: maladie cardiovasculaire
MCVA : maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (équivalent à ASCVD en anglais)
MEC : matrice extracellulaire
MEDPED: Make Early Diagnosis to Prevent Early Death
MMPs: Matrix metalloproteinases ou métalloprotéinases matricielles
NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NFkB : Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NHLBI : National Heart, Lung, and Blood Institute
NO : monoxyde d'azote
NLA : National Lipid Association
NNT : Number Needed to Treat
NRI : Net Reclassification Index
OMS : organisation mondiale de la santé
OR : Odds Ratio
OxPL : phospholipide oxydé
PAMP : Pathogen-associated molecular pattern
PCSK9 : proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9
PDI : protéine disulfure isomérase
PFKFB : 6-phosphofructo- 2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase
PLG : plasminogène
PlgRKT : plasminogen receptor with a C-terminal lysine
PR : polyarthrite rhumatoïde
PRR : Pattern recognition receptor

PTEN : Phosphatase and Tensin Homolog
QRISK3: QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm 3
RCV: risque cardiovasculaire
RE : reticulum endoplasmique
RhoA/ROCK : Ras Homolog Family Member A/ Rho-Associated Kinase
RISC: RNA induced silencing complex
RNaseH1: Ribonuclease H1
RR : Risk Ratio
RXR : Retinoid X Receptor
SCORE : Systematic COronary Risk Evaluation
SiRNA: small interfering RNA
SNP : single nucleotide polymorphism
SR-B1: Scavenger Receptor Class B Type 1
STAT3 : Signal transducer and activator of transcription 3
TFPI : Tissue factor pathway inhibitor
THS: traitement hormonal substitutif
TLR : Toll-like receptor ou récepteur Toll-like
TNF : Tumor Necrosis Factor ou facteur de nécrose tumoral
t-PA : activateur tissulaire du plasminogène
VCAM : Vascular cell adhesion molecule ou molécule d'adhésion vasculaire
VEGF : Vascular endothelial growth factor ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VLDLR : Very Low-Density Lipoprotein Receptor

INTRODUCTION

Le ciblage de la lipoprotéine(a) (Lp(a)) s'impose aujourd'hui comme une stratégie prometteuse dans la lutte contre l'athérosclérose, une maladie qui demeure l'une des principales causes de mortalité dans le monde et représente un défi majeur de santé publique. Bien que de nombreux facteurs de risque aient été identifiés, l'attention se porte de plus en plus sur des éléments génétiquement déterminés, tels que l'hypercholestérolémie familiale (HF) et la Lp(a), qui jouent un rôle clé dans le développement des maladies cardiovasculaires précoces.

L'hypercholestérolémie familiale, caractérisée par une élévation persistante des taux de LDL cholestérol, reste largement sous-diagnostiquée malgré une prévalence estimée à 1 individu sur 250. Autre facteur génétique, la Lp(a), un facteur de risque athérogène indépendant, dont les concentrations élevées – supérieures à 50 mg/dL – augmentent significativement le risque de maladie cardiovasculaire (MCV).

Les recommandations européennes de 2019 soulignent l'importance d'un dépistage systématique de la Lp(a), avec une attention particulière portée aux individus présentant des taux supérieurs à 180 mg/dL, conférant un risque cardiovasculaire équivalent à celui d'une HF hétérozygote. La combinaison de ces deux anomalies génétiques majore considérablement le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, rendant leur identification essentielle pour une prise en charge optimale.

Dans ce contexte, ce travail vise à explorer le potentiel du ciblage de la Lp(a) comme stratégie prometteuse dans la prise en charge de l'athérosclérose. Il s'appuie sur une analyse des mécanismes physiopathologiques, des stratégies de dépistage actuelles et des nouvelles perspectives thérapeutiques, avec pour objectif d'améliorer la prévention des maladies cardiovasculaires chez les patients, en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale.

PARTIE 1 : L'ATHÉROSCLÉROSE

I. Physiopathologie de l'athérosclérose

1. Histoire

L'athérosclérose est loin d'être une maladie moderne. Des études histologiques ont révélé la présence de plaques d'athérome sur des momies égyptiennes, témoignant de son existence dès l'Antiquité [1]. Le terme « athérome » a été introduit en 1755 par Alber von Haller, dérivé du grec *athara*, signifiant « bouillie » ou « gruau », en référence à l'aspect pâteux des lésions artérielles. En 1804, Antonio Scarpa a été le premier à décrire une dégénérescence de la couche interne des artères, expliquant l'anévrisme de l'aorte comme résultant d'une détérioration lente accompagnée d'ulcérations.

Au cours du XIXe siècle, les interprétations ont divergé :

- En 1833, Lobstein introduit le terme artériosclérose, estimant que les lésions artérielles résultent d'un défaut de nutrition des vaisseaux, sans implication inflammatoire.
- À l'opposé, en 1856, Rudolf Virchow défend l'hypothèse inflammatoire en parlant d'endartérite déformante.
- En 1891, Councilman évoque l'artériosclérose nodulaire, terme repris par William Osler en 1897.

C'est finalement Ludwig Aschoff Marchand qui, en 1904, forge le terme moderne d'athérosclérose. Ce terme synthétise les deux aspects fondamentaux de la maladie : la formation de dépôts lipidique (athéromateux) et le durcissement des artères (scléreux) [2].

2. Anatomopathologie

Les accidents ischémiques aigus sont, dans la majorité des cas, la traduction clinique de l'athérosclérose. Ces accidents sont consécutifs à une rupture ou une érosion de la plaque d'athérosclérose avec formation d'un thrombus obstruant la lumière vasculaire.

3. Classification

La description anatomopathologique moderne de l'athérosclérose retient trois stades évolutifs : strie lipidique, lésion fibro-lipidique et lésion compliquée. Une autre classification plus détaillée de référence proposée par Stary et coll. en 1995 pour l'American Heart Association (AHA), appréhende dans sa globalité la complexité histologique de la pathogénèse des lésions

d'athérosclérose, définissant 8 stades. Les stade I à IV se succèdent chronologiquement au cours de la vie. Le stade IV peut rester stable ou évoluer vers le stade V, VI, VII ou VIII [3].

Stades des lésions d'athérosclérose :

- Lésion type I (Initiale) : Altérations microscopiques, épaissement de l'intima avec macrophages spumeux isolés. Apparaît dès 10-15 ans, asymptomatique.
- Lésion type II (Strie lipidique) : Altérations macroscopiques avec regroupement des macrophages spumeux sous l'endothélium, asymptomatique.
- Lésion type III (Pré-athérome) : Accumulation de dépôts aléatoires de lipides extracellulaires. Apparition dès 30 ans, asymptomatique.
- Lésion type IV (Athérome) : Noyau lipidique riche en cholestérol, réduisant la lumière artérielle. Apparition dès 30 ans, asymptomatique.
- Lésion type V (Fibro-athérome) : Plaque d'athérosclérose avec chape fibreuse autour du noyau lipidique. Apparition dès 40 ans, asymptomatique ou symptomatique.
- Lésion type VI (Complication) : Complication du stade IV ou V, incluant rupture de plaque, hématome, hémorragie ou thrombose, symptômes possibles.
- Lésion type VII (Plaque calcifiée) : Plaque à dominante calcifiée. Symptômes possibles.
- Lésion type VIII : Plaque fibreuse avec noyau lipidique très réduit ou inexistant, parfois calcifié, symptômes possibles.

La classification initiale suggérait une progression linéaire des lésions, réfutée par la possibilité d'évolution par poussées, sans passer par toutes les étapes. En 2000, Virmani et Schwartz ont proposé une classification basée sur le contenu lipidique, la chape fibreuse, le noyau lipidique et leur évolution dynamique (épaisseur, taille, thrombose)[4].

4. Composition cellulaire de la plaque d'athérosclérose chez l'homme

Les progrès accomplis dans la détection et la caractérisation des composants cellulaires de la plaque d'athérome, en particulier grâce à l'immunohistochimie, ont permis d'analyser la composition cellulaire des plaques d'athéromes. La distribution cellulaire au sein des plaques athéroscléreuses révèle une prédominance des macrophages dans le noyau lipidique (60 %) et des cellules musculaires lisses dans la chape fibreuse (60 %).

Les cellules spumeuses, principalement d'origine macrophagique, caractérisent les premières phases de la formation des plaques athéroscléreuses. Elles résultent de l'internalisation des LDL, leur oxydation, et de l'accumulation intracellulaire d'esters de cholestérol [5]. À une étape plus avancée (stade IV/V), une chape fibreuse constituée principalement de CMLV vient

entourer la masse lipidique, donnant naissance à la plaque fibro-lipidique. Tandis que les lymphocytes T (LT) s'accumulent en bordure de la plaque et dans la chape fibreuse [6].

5. Mécanisme de formation de la plaque athéroscléreuse

Un déséquilibre entre l'apport et l'élimination de cholestérol conduit à la formation de la plaque d'athérome. L'origine du cholestérol est alimentaire via l'absorption intestinale et endogène via l'action de l'HMG-CoA réductase. Son élimination se fait uniquement au niveau hépatocytaire par transformation en acides biliaires sous l'action de la 7- hydroxylase. Entre ces deux phénomènes, toutes les lipoprotéines interviennent dans le transport du cholestérol entre les tissus périphériques et le foie via le système sanguin.

L'évolution de cette plaque peut être décomposée en plusieurs étapes : formation de la strie lipidique, évolution en plaque fibreuse puis en plaque compliquée (*Figure 1*) [7].

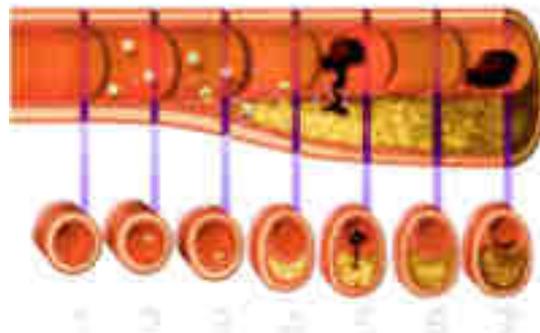


Figure 1: coupes longitudinales et transversales d'une artère au cours de divers stades d'évolution de l'athérome [7]

- (1) Artère saine
- (2) Initiation des lésions : cellules endothéliales activées expriment des molécules d'adhésion et chimioattractantes qui recrutent des leucocytes inflammatoires tels que les monocytes et les LT. Les lipides extracellulaires commencent à s'accumuler dans l'intima
- (3) Les monocytes recrutés sur la paroi artérielle deviennent des macrophages et expriment des récepteurs récupérateurs qui se lient aux lipoprotéines modifiées. Les macrophages deviennent des cellules spumeuses chargées de lipides en engloutissant les lipoprotéines modifiées. Les leucocytes et les cellules de la paroi vasculaire résidentes peuvent sécréter des cytokines inflammatoires et des facteurs de croissance qui amplifient le recrutement des leucocytes et provoquent la migration et la prolifération des CMLV.
- (4) À mesure que la lésion progresse, les médiateurs inflammatoires provoquent l'expression du facteur tissulaire, un puissant procoagulant, et des protéinases dégradant la matrice qui affaiblissent la coiffe fibreuse de la plaque.
- (5) Si la coiffe fibreuse d'une plaque athéroscléreuse se rompt, les facteurs de coagulation sanguins peuvent entrer en contact avec le noyau lipidique thrombogène, entraînant potentiellement la formation d'un caillot sanguin. Si l'équilibre entre les mécanismes de coagulation et de dissolution des caillots est défavorable, cela peut provoquer un thrombus occlusif responsable de syndromes coronariens aigus.
- (6) Lorsque le caillot sanguin se résorbe, des substances comme la thrombine et les médiateurs libérés par les plaquettes, tels que le facteur de croissance des plaquettes et le facteur de croissance transformant- β , stimulent un processus de cicatrisation. Cela entraîne une accumulation de collagène et une prolifération des cellules musculaires lisses, ce qui transforme progressivement la lésion initiale en une plaque fibreuse plus avancée, souvent calcifiée. Cette évolution peut causer un rétrécissement important des vaisseaux sanguins, conduisant à des symptômes comme une angine de poitrine stable.
- (7) Dans certains cas, les caillots sanguins obstruants ne sont pas causés par la rupture de la coiffe fibreuse, mais par une érosion superficielle de la couche endothéliale qui tapisse l'intérieur du vaisseau. Le caillot qui se forme alors dépend de l'équilibre entre les mécanismes de coagulation et de dissolution des caillots, et peut entraîner un infarctus aigu du myocarde. Les érosions superficielles apparaissent souvent sur des lésions avancées et rétrécies, mais elles ne surviennent pas nécessairement après la rupture de la coiffe fibreuse, comme illustré dans ce schéma simplifié.

5.1. Formation de la strie lipidique [7]

La formation de la strie lipidique est causée par l'accumulation de lipides dans la paroi artérielle suite à un dysfonctionnement endothéliale.

L'endothélium produit diverses substances permettant son intégrité fonctionnelle dont le monoxyde d'azote (NO), qui est la molécule la plus importante.

Le NO possède plusieurs effets bénéfiques sur l'endothélium :

- Stimulation de la prolifération endothéliale afin de permettre la réparation d'une section agressée de l'endothélium,
- Inhibition de l'agrégation plaquettaire sur l'endothélium,
- Vasodilatation du vaisseau par inhibition de la prolifération des CMLV,
- Diminution de l'oxydation des LDL par un effet antioxydant local,
- Inhibition de l'adhésion et de la transformation des monocytes en macrophages.

De nombreux événements peuvent affecter la fonction endothéliale et sa production de NO (flux sanguin turbulent, hypertension artérielle, tabac, ...).

Dans ces conditions, les LDL et les monocytes circulants pénètrent plus facilement dans la paroi artérielle. Une fois internalisés, les LDL s'oxydent, ce qui favorise leur rétention dans la paroi et stimule l'expression de molécules d'adhésion (VCAM, ICAM) et de molécules chimiotactiques (comme MCP-1). Ces dernières attirent les monocytes, qui se transforment en macrophages sous l'effet de facteurs de croissance (M-CSF) libérés par les CMLV. De plus, les LDL oxydés deviennent des motifs moléculaires associés à des pathogènes (PAMPs) reconnus par des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) comme les récepteurs scavenger des macrophages. Les macrophages vont phagocyter les LDL oxydés, devenant ainsi des cellules spumeuses. Les cellules spumeuses libèrent alors des cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL-1 et le TNF-alpha), qui augmentent la perméabilité de l'endothélium et favorisent la formation de nouvelles cellules spumeuses, menant à l'apparition de la strie lipidique.

5.2. Formation de la plaque d'athérome [7]

Le noyau lipidique se forme à partir du cholestérol libre et estérifié provenant des cellules spumeuses en apoptose. Lorsque le taux de LDL sanguin reste élevé, le système d'élimination du cholestérol est débordé. La progression de la plaque déclenche une inflammation chronique via des médiateurs comme TNF-alpha, IL-1 et IL-6, favorisant la migration et l'hypertrophie

des CMLV. Ces cellules produisent une matrice extracellulaire (MEC), causant une fibrose et une augmentation du volume de la plaque. En excès de cholestérol, les CMLV perdent leur fonction contractile, adoptent un phénotype "macrophage-like" et peuvent devenir des cellules spumeuses, aggravant la plaque [8]. Les plaquettes s'accumulent sur les zones lésées, réduisant le diamètre vasculaire et augmentant le risque de thrombose.

5.3. *Évolution vers une plaque compliquée [7]*

À ce stade, la plaque devient dangereuse, selon sa composition. On observe alors une calcification de la paroi, l'apparition de nombreuses cellules inflammatoires et/ou la formation d'un thrombus.

La plaque pourra être stable ou instable :

- **La plaque compliquée stable** : caractérisée par une épaisse chape fibreuse, peu de cellules inflammatoires et un cœur lipidique réduit.
- **La plaque compliquée instable** : caractérisée par de nombreuses cellules inflammatoires, une chape fibreuse fine et un cœur lipidique important.

Plusieurs facteurs, intrinsèques ou extrinsèques, peuvent entraîner l'amincissement de la chape fibreuse et rendre la plaque plus instable :

- **L'inflammation chronique** : Les macrophages produisent des métalloprotéinases matricielles (MMPs) qui dégradent la matrice extracellulaire (en particulier le collagène). Les cytokines pro-inflammatoires inhibent également la formation de collagène.
- **L'entrée en apoptose des CMLV** : L'inflammation favorise la mort des CMLV composant la chape fibreuse.
- **La néo-vascularisation** : Sous l'effet de médiateurs lipidiques, les CMLV acquièrent un phénotype pro-angiogénique et produisent du facteur de croissance VEGF. Cela fragilise la plaque et peut provoquer des hémorragies intra-plaque. [9]
- **La calcification de la plaque** : Cette calcification résulte de plusieurs processus, notamment la production de vésicules calcifiantes par les macrophages et les CMLV, la libération de corps apoptotiques et l'activité de cellules ostéochondrogéniques dérivées des CMLV. [10]
- **Une poussée hypertensive ou un effort violent** : Une augmentation soudaine des forces de cisaillement peut fragiliser la plaque.

5.4. *Érosion et rupture de la plaque [7]*

La progression de la plaque d'athérosclérose réduit progressivement la lumière artérielle, provoquant des symptômes comme l'angor dès qu'elle est réduite de 50 % ou plus. Le principal danger réside dans la rupture ou l'érosion de la plaque, pouvant entraîner un thrombus et des complications aiguës selon la localisation : infarctus du myocarde (IDM) dans les artères coronaires, AVC ou AIT dans les artères supra-aortiques, et ischémie aiguë des membres inférieurs (AOMI). La rupture survient souvent à la jonction entre la chape fibreuse et la paroi saine. Il est important de noter que ces événements peuvent survenir même en présence de lésions non significatives, rendant leur prévision difficile.

La formation du thrombus :

Lorsqu'une lésion vasculaire expose le sous-endothélium, plusieurs mécanismes sont activés pour arrêter le saignement et réparer les tissus. Le système nerveux induit une vasoconstriction locale pour réduire le flux sanguin, tandis que le processus de réparation, appelé hémostase, est initié. L'hémostase comprend trois phases principales :

- **Hémostase primaire** : Les plaquettes adhèrent à la lésion (notamment au collagène), s'activent et forment un clou plaquettaire.
- **Hémostase secondaire** : La cascade de coagulation stabilise ce clou en formant un caillot de fibrine.
- **La fibrinolyse** : Le caillot fibrineux est dégradé par la plasmine, une enzyme activée à partir du plasminogène par des facteurs comme le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène).

II. Facteurs de risque et enjeux

1. Épidémiologie

1.1. *Prévalence des maladies cardiovasculaires*

Les maladies cardiovasculaires désignent un ensemble de pathologies affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, dont la principale cause est l'athérosclérose. Ces maladies exposent à de nombreuses complications aiguës (événements cardiovasculaires) ou chroniques. Elles peuvent se décomposer en trois principales catégories : les pathologies coronariennes (angor, infarctus du myocarde) liées à l'obstruction des artères nourricières du cœur, les atteintes cérébrovasculaires (AVC ischémiques ou hémorragiques) résultant de l'interruption de la

circulation cérébrale et les artériopathies périphériques affectant principalement les membres inférieurs (AOMI) par sténose artérielle [11].

Prévalence mondiale :

Les MCV constituent la première cause de mortalité mondiale, avec 17,9 millions de décès annuels (32 % de la mortalité totale). Parmi ces décès, 85% sont attribuables aux IDM et AVC. De plus, 38 % surviennent avant 70 ans, définissant une mortalité prématurée. Les pays à revenu faible ou intermédiaire supportent 80 % du fardeau mondial, avec des taux de mortalité standardisés 2 à 4 fois supérieurs à ceux des pays riches. Cette iniquité s'explique surtout par l'accès limité aux stratégies préventives et aux traitements de pointe [11].

En France :

Selon la fédération française de cardiologie, les MCV provoquent environ 400 décès quotidiens en France. Ce qui représente 27,1 % de la mortalité totale (première cause chez les femmes et les plus de 65 ans), avec 150 000 à 180 000 décès annuels, dont 70 000 à 100 000 morts subites [12]. Elles représentent la deuxième cause de décès après le cancer mais également une cause majeure de maladies chroniques, de décès précoces, d'hospitalisations et de handicaps acquis. La population vivant avec une maladie cardiovasculaire augmente en raison du vieillissement démographique et de l'amélioration de la survie des patients. Ainsi, près de 30 % des français âgés de 35 à 74 ans ont des antécédents de maladies cardiovasculaires ou présentent un risque élevé. En 2022, 5,6 millions de personnes étaient traitées pour une MCV, dont plus de 430 000 pour une maladie aiguë. Par ailleurs :

- 8,5 millions de personnes étaient sous traitement pour réduire leur risque cardiovasculaire, à l'aide de médicaments antihypertenseurs ou hypocholestérolémiants.
- 4,3 millions de personnes étaient traitées pour le diabète, un facteur de risque cardiovasculaire majeur.

Au total, plus de 15 millions de personnes sont suivies en France pour une maladie cardiovasculaire, un risque cardiovasculaire ou le diabète. La prévalence de ces affections varie selon les régions, en lien avec des différences dans les facteurs de risque comme l'alimentation, l'activité physique, le tabagisme et l'accès aux soins [13].

a) L'AVC

Les accidents vasculaires cérébraux sont la deuxième cause de décès dans le monde, représentant environ 12 % des décès globaux, et constituent une cause majeure d'années de vie perdues ou vécues avec une incapacité. Leur incidence et leur gravité sont particulièrement élevées dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où surviennent 70 % des décès liés aux AVC [14].

En France, plus de 140 000 nouveaux cas d'AVC sont recensés chaque année, soit un toutes les quatre minutes. L'AVC est la première cause de handicap physique acquis chez l'adulte, la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et la deuxième cause de mortalité. Un an après un AVC, environ 20 % des patients décèdent. Parmi les survivants, deux tiers retrouvent une indépendance fonctionnelle, et trois quarts peuvent reprendre une activité professionnelle.

Bien que l'âge moyen de survenue soit de 74 ans, l'AVC peut toucher toutes les tranches d'âge : 25 % des patients ont moins de 65 ans et 10 % moins de 45 ans. Ces dernières années, une augmentation significative des AVC chez les jeunes a été observée.

Il existe deux grands types d'AVC : les infarctus cérébraux et les hémorragies cérébrales ou méningées.

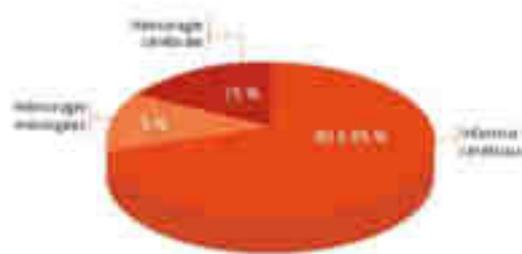


Figure 2: Répartition des étiologies des accidents vasculaires cérébraux [15]

Les AVC ischémiques représentent 80 % des cas, causés par l'occlusion d'une artère cérébrale par un thrombus. Les principales causes sont réparties à parts égales (25 % chacune) : fibrillation atriale, rupture de plaque d'athérome, maladie des petites artères cérébrales, et autres causes (dont la dissection artérielle, première cause chez les jeunes adultes). Les 20 % restants sont des AVC hémorragiques, dus à la rupture d'un vaisseau sanguin (Figure 2) [15].

b) IDM

L'infarctus du myocarde lié à l'athérosclérose coronarienne représente 90-95 % des cas, tandis que les causes non athéroscléroseuses (dissection spontanée, spasmes, embolies, syndrome de Takotsubo) comptent pour 5-10 % [16].

Les cardiopathies ischémiques restent la principale cause de mortalité cardiovasculaire mondiale, avec environ 9 millions de décès par an selon l'OMS, et une incidence de 15-20 millions de cas, touchant principalement les pays à revenu faible ou intermédiaire.

En France, on dénombre 120 000 IDM annuels, causant 40 000 décès directs et représentant 27,1 % des décès cardiovasculaires. Environ 10 % des patients décèdent dans l'heure, avec un taux de mortalité à un an de 15 % (environ 12 000 décès) [17].

c) AOMI

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs touche plus de 200 millions de personnes dans le monde, dont environ un million en France. Près des deux tiers des cas sont asymptomatiques. L'ischémie critique, forme la plus sévère, affecte 0,5 à 2 % des personnes de plus de 40 ans dans les pays occidentaux [18].

1.2. *Le fardeau économique des maladies cardiovasculaires dans l'Union européenne : une étude des coûts basée sur la population [19]*

Cette étude met en évidence l'impact majeur des maladies cardiovasculaires sur l'économie et les systèmes de santé en Europe. Les données fournies permettent d'éclairer les politiques publiques pour réduire cet impact, améliorer l'accès aux soins et promouvoir des résultats favorables en matière de santé et de durabilité économique.

Les MCV ont un impact économique majeur en Europe, coûtant environ 282 milliards d'euros par an, dont 55 % (155 milliards d'euros) pour les soins de santé et sociaux, 17 % (48 milliards d'euros) pour les pertes de productivité et 28 % (79 milliards d'euros) pour les soins informels (*Annexe 1*).

Les maladies coronariennes et cérébrovasculaires représentent chacune 27 % des dépenses (77 et 76 milliards d'euros respectivement). En France, le coût annuel dépasse 38 milliards d'euros, dont 63 % consacrés aux soins. Ce qui souligne l'importance de prendre mesures ciblées pour réduire ce fardeau économique.

2. Facteurs de risque [20] [21]

Le développement et l'aggravation de l'athérosclérose, augmentant significativement le risque de MCV, résultent de l'interaction complexe entre des facteurs de risque modifiables et non modifiables.

Les facteurs de risque modifiables, bien que fréquents, sont souvent évitables ou contrôlables par des interventions préventives :

- **Tabagisme** : Principal facteur évitable. La nicotine et d'autres produits chimiques du tabac endommagent l'endothélium vasculaire, augmentent l'agrégation plaquettaire, le fibrinogène plasmatique et la vasoconstriction, tout en modifiant les niveaux de cholestérol (augmentation des LDL et diminution des HDL).
- **Hypertension artérielle** : Elle déclenche une inflammation chronique des vaisseaux, augmentant le RCV.
- **Dyslipidémie** : Un taux élevé de cholestérol LDL ou de triglycérides, et un faible niveau de HDL, sont des marqueurs majeurs de risque.
- **Diabète sucré** : Double ou quadruple le RCV en favorisant l'inflammation chronique.
- **Obésité et sédentarité** : Augmentent le risque par leur impact sur la pression artérielle, les lipides et la glycémie.
- **Régime alimentaire** : Une alimentation riche en graisses saturées, sucres et sel contribue à l'athérosclérose.
- **Facteurs psychosociaux, consommation excessive d'alcool, insuffisance rénale, états inflammatoires et états pro-thrombotiques** augmentent également le risque.

Les principaux facteurs de risque non modifiables incluent :

- **L'âge** : Le risque augmente avec l'âge, notamment après 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes.
- **Le sexe** : Avant 65 ans, le risque cardiovasculaire est 3 à 4 fois plus élevé chez les hommes. Cependant, le nombre total de décès cardiovasculaires est plus important chez les femmes (54 %).
- **Les antécédents familiaux** : Un historique de MCV précoce (avant 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes) constitue un facteur de risque génétique important.
- **Les facteurs génétiques** : comme la Lp(a) et l'HF

Bien que non contrôlables, leur identification permet d'évaluer le RCV global.

L'hypercholestérolémie familiale

L'HF est une maladie génétique autosomique dominante qui entraîne une élévation persistante des taux de LDL-C dès la naissance. Elle est la maladie génétique la plus fréquente dans le monde et la deuxième cause d'origine génétique de MCV après la Lp(a). La forme hétérozygote (HFHe) touche environ 1 personne sur 250, soit près de 30 millions de personnes dans le monde. La forme homozygote (HFHo) est plus rare mais plus grave, affectant 1 personne sur 100 000

à 160 000. Les principales mutations génétiques sont les mutations du gène LDLR (73,9 % des cas), celles du gène ApoB (6,6 %) et du gène PCSK9 (seulement 1 %) [22].

HF augmente de manière considérable le risque de développer une MCV. En effet, les patients atteints d'HFHe risquent de subir des événements cardiovasculaires chez environ 50 % des hommes avant 50 ans et 30 % des femmes avant 60 ans sans traitement. Ces événements peuvent survenir dès l'âge de 20 ans. L'HFHo entraîne des complications graves, comme l'infarctus du myocarde ou la mort subite avant l'âge de 30 ans, voire dès l'enfance sans traitement [23]. Il est à noter que le risque associé à un taux sanguin élevé de Lp(a) est similaire à celui associé à l'hypercholestérolémie familiale. De plus, l'association de ces 2 pathologies amplifie considérablement le risque. (Voir section IV.3.)

III. Politique de santé publique et prise en charge en France et à l'international

Les maladies cardiovasculaires représentent un défi majeur en matière de santé publique en raison de leur impact significatif sur la mortalité, la morbidité et l'économie. En France, la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 et le Plan National de Santé Publique « Priorité prévention » ont été mis en place pour réduire ces risques, en favorisant la prévention des maladies chroniques et la détection précoce des facteurs de risque modifiables (cholestérol, tension artérielle, diabète, ...). Ces dispositifs visent à diminuer la prévalence des MCV, améliorer l'accès aux soins et réduire les inégalités de santé, en insistant sur la promotion de modes de vie sains et la gestion des facteurs de risque [24][25].

Ces stratégies françaises s'alignent sur les lignes directrices internationales qui guident la prise en charge des patients. Les lignes directrices de 2019 de l'EAS/ESC sur la prise en charge des dyslipidémies offrent des recommandations claires concernant la gestion des lipides sanguins, en particulier les niveaux de LDL-cholestérol. Ces recommandations encouragent une prise en charge précoce et adaptée des dyslipidémies pour prévenir la progression de l'athérosclérose et réduire les événements cardiovasculaires [26]. Les lignes directrices 2021 de ESC sur la prévention des MCV dans la pratique clinique apportent un cadre complet pour la prévention primaire et secondaire des MCV. Elles recommandent une approche globale et individualisée, intégrant la gestion des facteurs de risque modifiables, mais aussi l'identification de facteurs de risque émergents, comme la Lp(a) [27].

PARTIE 2 : LA LIPOPROTÉINE(A) ET SON RÔLE DANS L'ATHÉROSCLÉROSE

L'athérosclérose est un processus complexe influencé par des facteurs environnementaux et génétiques. La Lp(a) joue un rôle clé dans l'aggravation des lésions athéromateuses en favorisant l'inflammation, la thrombose et la formation de plaques, ce qui en fait un facteur central des maladies cardiovasculaires.

1. Structure

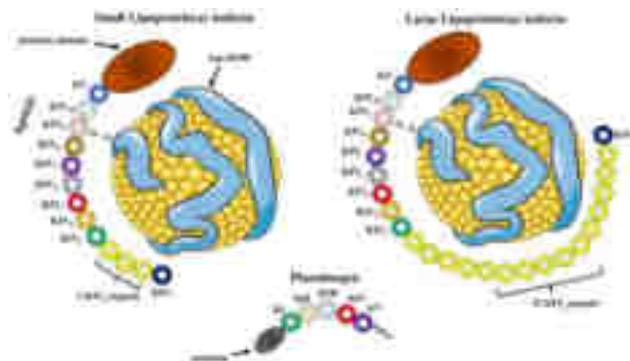


Figure 3: Schéma de la structure de la lipoprotéine(a)[28]

1.1. Structure de la Lp(a)

La lipoprotéine(a) est une particule de type LDL modifiée, composée d'un noyau lipidique entouré de phospholipides, de cholestérol libre et d'une apolipoprotéine B-100 (apoB-100). Elle se distingue par la présence d'une apolipoprotéine(a) (apo(a)), liée à l'apoB-100 par une liaison disulfure [28].

1.2. Structure de l'apo(a)

L'apo(a) a une structure proche du plasminogène (enzyme clé du système fibrinolytique), composée de domaines spécifiques appelés « kringles », notamment le type IV, polymorphe avec des répétitions variables, ainsi qu'un domaine de type kringle V et une région protéase inactive.

Organisation des domaines KIV

Le domaine KIV se divise en 10 sous-types (KIV1 à KIV10), avec un nombre variable de copies pour le KIV2. Cette variabilité détermine la taille des isoformes d'apo(a) : les petits isoformes

sont liés à une production hépatique élevée et des taux plasmatiques élevés de Lp(a), tandis que les grands isoformes entraînent une production plus lente et des taux plasmatiques plus faibles. L'apo(a) est ainsi l'une des glycoprotéines les plus polymorphes du plasma humain. Il est à noter que la plupart des individus expriment deux isoformes de tailles différentes (*Figure 4*).

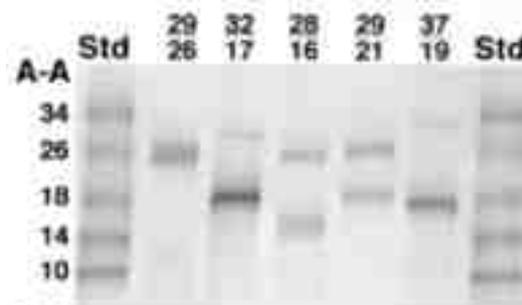


Figure 4: Profils électrophorétiques du standard r-apo[a] et des isoformes plasmatiques de l'apo(a).

Sites de reconnaissance aux lysines (LBS) :

À l'exception des KIV1 et KIV2, tous les kringles possèdent des sites de reconnaissance aux lysines. Les KIV5 à KIV8 ont des LBS faibles, favorisant les interactions non covalentes avec l'apoB-100 nécessaire à la formation de la liaison disulfure. Le KIV10 possède un LBS fort, jouant un rôle clé dans la pathogénicité de l'apo(a).

Cette variabilité génétique influence la taille des isoformes, leur transport, leur sécrétion et leur effet pathogène [28].

1.3. Structure du gène LPA [29]

Évolution et structure du gène LPA

Le gène LPA, codant pour l'apo(a), provient d'une duplication du gène du plasminogène (PLG) il y a 33 à 40 millions d'années. Les domaines kringle I, II et III ont été perdus, tandis que le domaine kringle IV s'est diversifié en 10 sous-types (KIV1-KIV10). Les domaines kringle V et protéase ont été conservés, bien que ce dernier soit devenu inactif.

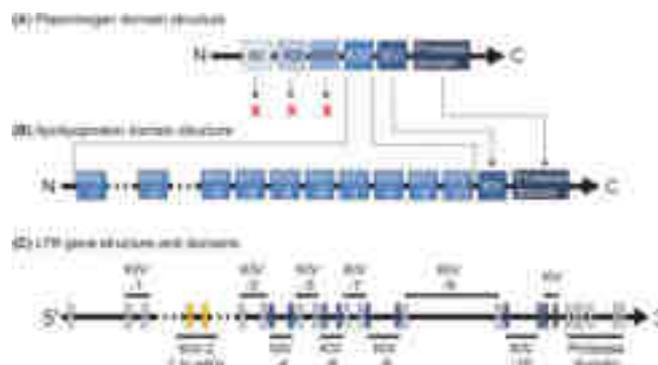


Figure 5: Évolution du gène LPA à partir du plasminogène et structure du gène LPA [29]

L'expression du gène LPA est complète à 2 ans, avec des taux plasmatiques de Lp(a) se stabilisant vers 5 ans mais pouvant encore augmenter jusqu'à l'âge adulte. Localisé sur le chromosome 6, il s'étend sur plus de 130 kb et présente une structure répétitive avec une forte homologie : >70 % entre les différents KIV et 98-100 % entre les exons de KIV2. Chaque kringle est codé par deux exons, sauf KIV6. Le nombre variable de copies de KIV2 génère environ 40 allèles et près de 1600 génotypes possibles.

1.4. Modifications post-traductionnelles

a) Lp(a) oxydé

La Lp(a) associe les propriétés pro-athérogènes des LDL à celles de l'apo(a), riche en phospholipides oxydés (OxPLs), qui représentent 90 % des OxPLs des lipoprotéines humaines, dont 50 % liés à l'apo(a). Le kringle KIV10, via son site de reconnaissance aux lysines fort, jouerait un rôle dans l'addition des OxPL, bien que la nature directe ou indirecte de cette interaction reste incertaine.

Ces OxPL jouent un rôle clé dans le pro-athérogène de la Lp(a) [30] [31].

b) Lp(a) glyquée

Le KIV de l'apo(a) est homologue au KIV du plasminogène, mais il est beaucoup plus glycosylé. Chaque région interkringles de l'apo(a) possède six sites de glycanes liés à l'O et au moins un site de glycosylation lié à l'N par domaine KIV, contre un seul site O- et N-lié pour le plasminogène. La signification de cette forte glycosylation (représentant environ 28 % du poids de l'apo(a) reste incertaine [30] [31].

2. Synthèse

La biologie de la Lp(a) demeure mal comprise, particulièrement en ce qui concerne ses mécanismes de production et de catabolisme.

2.1. Biosynthèse de l'apo(a)

L'apo(a) est principalement produite dans le foie. Après traduction, elle est synthétisée sous forme de précurseur avec des glycanes N-liés riches en mannose, puis modifiée dans l'appareil de Golgi où des glucides O-liés, comme l'acide sialique, sont ajoutés.

Des études ont révélé une corrélation inverse entre les taux plasmatiques de Lp(a) et la taille des isoformes d'apo(a). Cette relation serait due à une rétention prolongée des grands isoformes dans le réticulum endoplasmique, nécessitant un repliement plus complexe, ce qui augmente leur dégradation via la voie ERAD (dégradation des protéines mal repliées). Cependant, seule une partie des isoformes subit cette dégradation, et il a été démontré que tous les isoformes, quelle que soit leur taille, se replient à la même vitesse. Le mécanisme régulant leur sortie du RE, potentiellement lié à l'élagage des glucoses N-liés, reste encore à élucider.

Le repliement de l'apo(a) commence co-traductionnellement dans le RE, assisté par des chaperons moléculaires tels que la PDI, la calnexine et la calréticuline, qui assurent un repliement correct avant la sécrétion. Les modifications des glycanes N-liés jouent un rôle essentiel dans ces interactions avec les chaperons, favorisant un repliement efficace [30].

2.2. Assemblage

L'assemblage de la Lp(a) se déroule en deux étapes principales :

- **Première étape : étape non covalente.** Les sites de liaison aux lysines faibles des domaines KIV7 et KIV8 de l'apo(a) interagissent avec les résidus de lysine du domaine globulaire amino-terminal de l'apoB-100.
- **Deuxième étape : étape covalente.** Une liaison disulfure se forme entre la cystéine libre du KIV9 de l'apo(a) et la cystéine non appariée en position 4326 de l'apoB-100.

Le lieu exact de cet assemblage (intracellulaire ou extracellulaire) reste débattu [30].

3. Élimination

3.1. Absorption [32]

La Lp(a) est principalement métabolisée par le foie, avec une contribution mineure des reins. Cinq classes de récepteurs ont montré leur rôle dans son absorption : les récepteurs lipoprotéiques « classiques », les récepteurs scavengers, les récepteurs de type Toll-like, les récepteurs glucidiques ou lectines et les récepteurs du plasminogène. Certains sont impliqués dans l'absorption de la particule entière et d'autres dans l'absorption de composants spécifiques, notamment les OxPLs.

a) Les récepteurs lipoprotéiques « classiques »

- **Le LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor)**

En raison de sa similarité structurelle avec les LDL, le LDLR est un candidat clé pour l'absorption de la Lp(a), via la reconnaissance de l'apoB. Cependant, les données restent contradictoires :

Arguments en faveur d'une implication du LDLR :

- La Lp(a) montre une forte affinité pour les cellules HepG2 via le LDLR.
- Les inhibiteurs de PCSK9, qui augmentent la disponibilité du LDLR, réduisent significativement les niveaux de Lp(a).
- Les patients atteints d'HF, présentant un déficit en LDLR, ont des niveaux plus élevés de Lp(a).

Arguments contraires :

- Les statines, qui augmentent l'expression du gène LDLR, n'ont pas d'effet significatif sur les taux de Lp(a).
- Les études chez des patients HF ne montrent pas de différences significatives dans la clairance de la Lp(a) par rapport aux témoins.

Des études récentes ont montré que l'internalisation de la Lp(a) peut dépendre du LDLR en présence de faibles niveaux de LDL induits par les statines. Il a également été observé que l'inhibition de PCSK9 augmente le taux catabolique fractionnel de la Lp(a), mais uniquement en association avec un traitement par statine. Ces résultats confirment une interaction entre le LDLR, la Lp(a) et le PCSK9 dans des modèles *in vitro* et *in vivo*. Il est donc suggéré que, lorsque les taux de LDL sont suffisamment réduits, la Lp(a) pourrait devenir un ligand compétitif pour le LDLR. Il est aussi supposé que la liaison de la Lp(a) au LDLR est moins efficace que celle du LDL, probablement en raison du masquage du site de liaison de l'apoB par l'apo(a).

Ces hypothèses indiquent que le rôle du LDLR dans le catabolisme de la Lp(a) pourrait être modulé par des facteurs tels que les niveaux de LDL et l'expression de PCSK9, contribuant à la complexité des voies métaboliques impliquées dans la clairance de la Lp(a). Cette complexité pourrait expliquer le lien observé entre l'HF et les taux élevés de Lp(a), comme cela sera détaillé ultérieurement (*section II.2.5 Taux de Lp(a) et hypercholestérolémie familiale*). Ces mécanismes nécessitent encore des recherches pour être pleinement confirmés.

- **VLDLR (Very Low-Density Lipoprotein Receptor)**

Il est impliqué dans la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides. Des études in vitro ont montré qu'il peut lier la Lp(a), mais son absence dans le foie limite son rôle systémique.

- **LRP1 (Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1)**

Il est présent dans le foie, impliqué dans la clairance des remnants de chylomicrons, il interagit avec l'apoB, l'apo(a) et l'alpha-2 macroglobuline. Bien qu'il puisse lier la Lp(a), son rôle exact dans sa clairance reste à approfondir.

- **LRP2 (Megalin)**

Il est exprimé principalement dans les reins et participe à l'absorption des nutriments et protéines. Son implication est plus marquée en cas de maladies rénales, où le rein contribue davantage à la clairance de la Lp(a).

b) Les récepteurs Toll-like et scavengers

- **TLR (récepteurs Toll-like)**

Les TLR, exprimés par les cellules immunitaires activées, reconnaissent les OxPLs de la Lp(a) et activent les voies MAPK et NF- κ B, stimulant la libération de cytokines inflammatoires. Ils agissent en collaboration avec le récepteur scavenger CD36, notamment via les dimères TLR4/TLR6 (en tant que co-récepteur) et TLR2/TLR6 (en tant que capteur de ligand).

Une étude récente a montré que le complexe TLR2/TLR6 reconnaît les OxPLs de l'apo(a), induisant l'apoptose des macrophages par activation d'ERK et de la NADPH oxydase, dépendant de CD36. De plus, TLR2 est associé à des niveaux élevés de Lp(a) selon une étude génomique et pourrait influencer son métabolisme. L'activation de TLR2 augmente également l'expression de PCSK9, tandis que CD36 et TLR2 favorisent la production d'IL-8 via les OxPLs liés à l'apo(a).

- **Le récepteur scavenger SR-B1**

Le récepteur scavenger SR-B1, impliqué dans l'absorption des esters de cholestérol des HDL, joue également un rôle dans la clairance de la Lp(a). Les souris surexprimant SR-B1 montrent une absorption accrue de Lp(a), tandis que les souris déficientes présentent une absorption réduite. De plus, SR-B1 facilite aussi l'absorption des OxPL de la Lp(a) dans les cellules hépatiques, activant les voies LXR/RXR/ABCA1. Présent principalement dans le foie, il est un régulateur potentiel clé du catabolisme de la Lp(a). Des mutations du gène SCARB1, perturbant l'absorption lipidique, sont associées à des niveaux élevés de Lp(a) et de HDL, renforçant l'idée

de son rôle potentiel. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre son rôle dans les variations de Lp(a).

c) Les récepteurs glucidiques ou lectines

Deux lectines, ASGPR1 et galectine-1, participent à l'absorption de la Lp(a). L'ASGPR1, exprimé exclusivement dans le foie, médie l'endocytose des glycoprotéines désialylées. Environ 20 % des sucres O-liés de l'apo(a) sont désialylés.

Des études chez la souris ont montré qu'un déficit en ASGPR1 prolonge la demi-vie de la Lp(a) et réduit sa dégradation hépatique. La désialylation quant à elle, accélère sa clairance, tandis qu'un ligand compétiteur, l'asialo-orosomucoïde, la ralentit. Il est intéressant de noter que l'orosomucoïde est également porté par la molécule Lp(a). De plus, la surexpression d'ASGPR1 augmente la liaison et la dégradation de la Lp(a) désialylée.

d) Les récepteurs du plasminogène

Le PlgRKT (récepteur du plasminogène à lysine C-terminale) a été impliqué dans l'absorption de la Lp(a) grâce à des études de knock-down et de surexpression menées sur des cellules hépatiques humaines en culture. Ces travaux suggèrent une interaction entre la lysine C-terminale (Lys147) du PlgRKT et le LBS du domaine KIV10 de l'apo(a). Toutefois, son rôle in vivo reste à confirmer, bien qu'un modèle murin transgénique ait été récemment développé pour approfondir cette hypothèse.

Les protéines S100A10 et annexine A2, connues pour faciliter l'activation du plasminogène, ont également été étudiées. Une étude a montré que l'annexine A2 agit comme un régulateur négatif de PCSK9, suggérant un lien potentiel avec l'absorption de la Lp(a) via le LDLR.

Cependant, aucune étude génomique (GWAS) n'a établi de lien clair entre un gène de récepteur spécifique et les niveaux de Lp(a). Cette absence d'association directe suggère que sa clairance pourrait impliquer plusieurs récepteurs, dont l'importance varierait selon les conditions physiologiques, pharmacologiques ou pathologiques. Ces résultats indiquent que le développement d'approches thérapeutiques ciblant ces récepteurs nécessiterait des stratégies complexes.

Une étude d'association pangénomique (GWAS) est une méthode de recherche visant à identifier des variantes génomiques associées à un risque de maladie ou à un trait spécifique. Elle compare les génomes de nombreux individus pour détecter des variantes plus fréquentes chez les personnes atteintes que chez celles non affectées. Ces variantes servent ensuite à localiser des mutations génétiques pouvant contribuer directement au développement de la maladie ou du trait.

3.2. Recyclage [32]

Une étude in vitro a révélé que, suite à son absorption par des cellules hépatiques humaines, la Lp(a) se dissocie en deux composants : le LDL, dégradé dans les lysosomes, et l'apo(a), recyclée via le trans-Golgi et les endosomes avant d'être à nouveau sécrétée. Environ 30 % de l'apo(a) serait recyclée, contribuant ainsi aux niveaux circulants de Lp(a).

L'apo(a) recyclée pourrait se réassembler en Lp(a) ou être éliminée par les reins (des traces ayant été détectées dans l'urine). Ce processus pourrait créer un second pool de Lp(a) avec un renouvellement distinct. Le mécanisme de régulation de ce recyclage et son impact sur le métabolisme de la Lp(a) restent à élucider.

II. Variations des concentrations plasmatiques de Lp(a)

La Lp(a) présente une grande variabilité dans la population, avec des niveaux plasmatiques allant de 0,1 mg/dL à plus de 300 mg/dL (≈ 25 à 750 nmol/L), soit un rapport de 1 à 3000 entre les extrêmes. Cette variation est principalement influencée par des facteurs génétiques mais aussi par des facteurs physiologiques et pathologiques [33].

1. Évolution au cours de la vie

Bien que les niveaux de Lp(a) soient majoritairement déterminés par la génétique et considérés comme stables, des études récentes remettent en question cette stabilité.

Chez les enfants, des études ont révélé que les taux de Lp(a) peuvent augmenter en moyenne de 22 % entre l'enfance et l'âge adulte, avec une variabilité individuelle atteignant 70 % [34].

Chez les adultes, une étude de 15 ans menée dans le cadre de l'étude ARIC a montré des augmentations significatives de Lp(a) (≥ 20 mg/dL), en particulier chez les personnes avec des taux initialement élevés. Les hausses étaient plus marquées chez les femmes, les personnes d'origine africaine, les diabétiques, les hypertendus et ceux présentant un ratio albumine/créatinine élevé [35].

Ces résultats indiquent que, malgré l'influence génétique dominante, des variations significatives peuvent survenir avec le temps, notamment dans certaines populations ou chez des individus présentant certains facteurs de risque.

2. Les facteurs génétiques

2.1. Les facteurs de transcription hépatiques (HNFs)

Des sites de liaison pour les facteurs de transcription hépatiques HNF-1 α et HNF-4 α ont été identifiés au niveau du promoteur du gène LPA, jouant un rôle clé dans sa régulation :

- HNF-1 α : Une mutation empêchant sa fixation réduit l'expression du gène LPA jusqu'à 90 % [36].
- HNF-4 α : Active la transcription de LPA, mais cette activation est inhibée par le récepteur nucléaire FXR via les acides biliaires. Ce mécanisme a été observé chez des patients atteints de cholestase obstructive, où l'augmentation des acides biliaires s'accompagne d'une chute drastique des taux de Lp(a), pouvant atteindre des niveaux nuls [37].

2.2. Le polymorphisme du gène LPA

Contrairement aux autres lipoprotéines, dont la variance est expliquée à 50-70 % par plus de 160 gènes, le gène LPA à lui seul est responsable de 90 % de la variance des taux de Lp(a). De plus, 40 à 70 % de cette variance est liée à la taille des isoformes d'apo(a), qui est inversement corrélée aux concentrations plasmatiques de Lp(a)[29] [33].

a) Polymorphisme de la taille de l'apo(a) et le nombre de répétitions de KIV-2 dans le gène LPA

La taille de l'apo(a) est déterminée par le nombre de répétitions KIV dans le gène LPA, influençant les concentrations de Lp(a) (*Figure 6*) [38] :

- Les petites isoformes d'apo(a) (≤ 22 répétitions KIV) sont associées à des concentrations de Lp(a) environ 4 à 5 fois plus élevées que celles des grandes isoformes.
- Les grandes isoformes d'apo(a) (> 22 répétitions KIV) sont associées à des concentrations plus faibles de Lp(a).

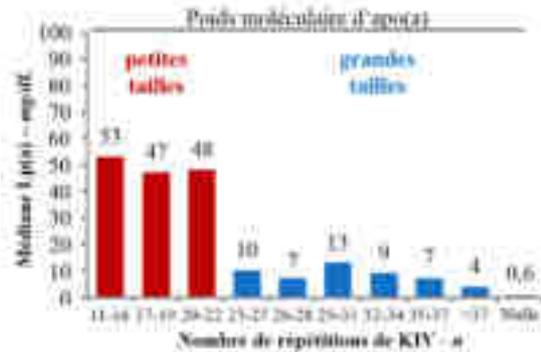


Figure 6: Association entre le nombre de répétitions de KIV du gène LPA et les concentrations de Lp(a) [38]

La concentration de Lp(a) est principalement déterminée par sa production. Il semblerait que les petites isoformes sont sécrétées plus efficacement que les grandes, en raison d'un transit plus court dans le RE et d'une dégradation présécrétoire réduite [39].

Or, pour une même isoforme, les concentrations de Lp(a) peuvent varier jusqu'à 200 fois dans la population générale (ne venant pas du même allèle) mais de moins de 2,5 fois dans une même famille (venant du même allèle). Ce qui confirme le rôle majeur des facteurs génétiques et que les concentrations de Lp(a) ne sont pas seulement déterminées par le nombre de répétitions de KIV2 [40].

La relation entre la taille des isoformes d'apo(a) et les concentrations de Lp(a) est complexe, de nature non linéaire, et peut être influencée par plusieurs polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) fonctionnels [29].

b) Les variations des concentrations plasmatiques de Lp(a) non expliquées par le nombre de KIV-2

- **Le polymorphisme de répétitions du pentanucléotide « TTTTA »**

Des études ont observé une association entre des niveaux élevés de Lp(a) et des allèles du gène LPA présentant un faible nombre de répétitions TTTTA, pouvant expliquer 3 à 14 % des variations de Lp(a) dans la population européenne [41]. Cependant, des analyses in vitro du promoteur de LPA ont montré qu'il n'existe pas de différence significative d'expression des

allèles LPA en fonction du nombre de répétitions TTTTA. Ces résultats suggèrent que ce polymorphisme n'est pas directement lié aux concentrations de Lp(a) [42].

- **Les SNPs de la région LPA**

De nombreux polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs) dans ou à proximité du gène LPA influencent significativement les niveaux de Lp(a). Certains augmentent ces concentrations (SNPs activateurs), tandis que d'autres les réduisent (SNPs inhibiteurs).

SNPs activateurs :

- SNPs activateurs rs3798220 (T>C) et rs10455872 (A>G) : Associés à des taux élevés de Lp(a), expliquant ensemble jusqu'à 36 % des variations dans la population européenne [43].
- SNP activateur rs186696265 augmente les concentrations de Lp(a) et accroît le risque de maladie coronarienne de 73 % [44].
- SNPs activateurs rs1800769 (G>A) et rs9458001 (C>T) présentent un effet synergique, l'haplotype [T-A] (présent chez 3 % de la population) triple les taux de Lp(a) et augmente le risque de maladie coronarienne de 1,84 fois par rapport à l'haplotype le plus courant [C-G] [45].

SNPs inhibiteurs :

- SNP inhibiteur rs1853021 (C>T) réduit la traduction de l'apo(a) de 60 % par rapport au type sauvage [46].
- Allèles nuls entraînant l'absence totale d'apo(a) circulante ou modifications structurelles empêchant la formation de Lp(a)[47] :
 - SNP inhibiteur rs41272114 (G>A) empêche la liaison apo(a)-apoB100, entraînant une baisse moyenne de 12 mg/dL des taux de Lp(a) [48].
 - Variant p.Arg21Ter (C>T) SNP non-sens produit une apo(a) tronquée incapable de se lier à l'apoB100 [49].
- SNP inhibiteur 4925G>A (rs75692336, proxy) altère l'épissage, augmente la dégradation de l'ARNm et réduit la formation de l'apo(a). Présent chez 22 % des Européens, il entraîne une diminution moyenne de 31 mg/dL des taux de Lp(a) chez les porteurs de petites isoformes, expliquant jusqu'à 19 % de la variance ajustée à l'isoforme [50].

- SNP inhibiteur 4733G>A, altère également l'épissage, induisant probablement un défaut de sécrétion provoqué par un repliement erroné. Présent chez 38% des Européens et retrouvé dans la plupart des tailles d'isoformes, il entraîne une diminution moyenne de 13,6 mg/dL des taux de Lp(a) [51].

Les deux derniers SNPs (4925G>A et 4733G>A) sont les principaux modificateurs génétiques des concentrations de Lp(a) après la taille de l'isoforme d'apo(a), expliquant respectivement 5 % et 10 % de la variance ajustée [29].

2.3. Polymorphisme de l'apolipoprotéine E

Les études sur la relation entre le gène APOE et la Lp(a) ont montré des résultats hétérogènes, avec des preuves suggérant que l'allèle $\epsilon 2$ est associé à une diminution des taux de Lp(a).

Toutes les GWAS ayant investigué l'effet du gène APOE sur la Lp(a), suggèrent que l'allèle $\epsilon 2$ [rs7412 (C>T)] est associé à une diminution des concentrations de Lp(a) par rapport à l'allèle $\epsilon 3$, mais aucune ne montre un effet significatif de l'allèle $\epsilon 4$ [rs429358 (T>C)]. [52]

Les études observationnelles ont montré que les niveaux de Lp(a) suivaient un gradient croissant selon les génotypes de l'apoE :

- La méta-analyse de Moriarty sur 431 239 individus a montré : $\epsilon 2/\epsilon 2 < \epsilon 2/\epsilon 3 < \epsilon 2/\epsilon 4 < \epsilon 3/\epsilon 3 < \epsilon 3/\epsilon 4 < \epsilon 4/\epsilon 4$ [53].

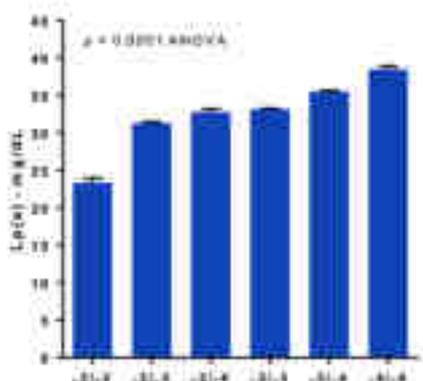


Figure 7: Variation des niveaux de Lp(a) chez 431 239 individus (méta-analyse) en fonction du génotype APOE [53]

- L'étude de Kritharides sur 46 615 Danois a montré que les taux de Lp(a) étaient réduits de 22% chez les $\epsilon 2/\epsilon 2$, 28% chez les $\epsilon 2/\epsilon 3$ et 62% chez les $\epsilon 2/\epsilon 4$ par rapport aux $\epsilon 3/\epsilon 3$ [54].

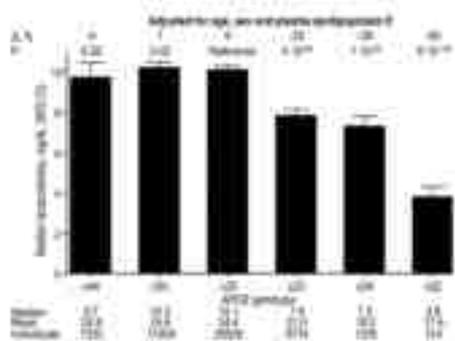


Figure 8 : Variation des niveaux de Lp(a) chez 46 615 Danois en fonction du génotype APOE. P : p value ; Δ, % : pourcentage de différence de concentration médiane par rapport au génotype ε3/ε3.[54]

Deux études ont également montré que l'effet de l'APOE sur les niveaux de Lp(a) n'était observé que chez les sujets porteurs d'une apo(a) de grande taille (> 26 KIV) [55] [56].

Cependant, d'autres travaux menés sur des populations espagnoles, chinoises et américaines n'ont révélé aucun effet significatif, suggérant que cet impact pourrait dépendre de facteurs génétiques spécifiques à chaque population [52].

Les mécanismes d'action d'APOE sur les taux de Lp(a) restent inconnus. Un effet direct semble improbable, car les gènes LPA et APOE sont localisés sur des chromosomes différents. Une hypothèse propose un catabolisme différentiel :

- ApoE4 : Forte affinité pour les récepteurs LDLR et LRP, ce qui réduirait la clairance de la Lp(a) [57].
- ApoE2 : Affinité réduite, favorisant l'endocytose et la dégradation de la Lp(a) dans les lysosomes [53].

2.4. PCSK9

La relation entre PCSK9 et la Lp(a) a été établie en 2012, lors du développement des inhibiteurs de PCSK9 pour traiter l'hypercholestérolémie. En plus de réduire le LDL-cholestérol, ces inhibiteurs diminuent également les concentrations de Lp(a) [58]. Il a été montré que chez les individus présentant des taux très élevés de Lp(a), PCSK9 se lie préférentiellement à la Lp(a) plutôt qu'aux LDL, avec une corrélation positive entre les taux de PCSK9 et de Lp(a) [59].

D'autres études ont montré que certaines mutations de PCSK9 ont un impact sur la Lp(a). Les mutations LOF (mutations loss-of-function ou perte de fonction) ont réduit les concentrations de Lp(a) par rapport aux sujets non porteurs. Les mutations GOF (mutations gain-of-function ou gain de fonction) ont augmenté les concentrations de Lp(a).

Mutations LOF :

- Chez les Afro-Américains, deux mutations non-sens, p.(Tyr142Ter) et p.(Cys679Ter), présentes chez 2 % de cette population, entraînent chez les porteurs d'au moins une de ces mutations une diminution moyenne de 19 nmol/L (~8 mg/dL) de Lp(a) [60] [59].
- Chez les Caucasiens, la mutation p.(Arg46Leu) entraîne une réduction des concentrations de Lp(a) de 1-2 mg/dL chez les porteurs [61].

Mutations GOF :

- Les patients atteints d'HF avec une mutation GOF de PCSK9 présentent des taux de Lp(a) plus élevés (21 mg/dL contre 12 mg/dL chez les sujets sains).
- Chez les patients atteints d'HF avec une mutation GOF de PCSK9, les taux de Lp(a) sont plus élevés (21 mg/dL) comparés aux sujets sains (12 mg/dL). Cependant, aucune différence de concentration de Lp(a) n'a été observé entre les patients atteints d'HF avec une mutation GOF de PCSK et ceux avec une mutation du LDLR, suggérant un mécanisme commun [62].

Les mécanismes par lesquels PCSK9 régule la Lp(a) restent incertains. Bien que le LDLR soit probablement impliqué dans sa clairance, puisque les taux de Lp(a) ne diffèrent pas significativement entre les patients FH-LDLR et FH-PCSK9 [62]. Cependant, l'absence d'effet des statines sur les niveaux de Lp(a) suggère un autre mécanisme. En découle l'hypothèse selon laquelle PCSK9 pourrait moduler la production de Lp(a) en plus de diminuer la clairance hépatique des lipoprotéines *via* l'inhibition du LDLR [59]. Cette hypothèse a été appuyée par des études montrant que la sécrétion de Lp(a) par des hépatocytes humains primaires est augmentée par PCSK9 mais diminuée sous l'effet d'un inhibiteur de PCSK9 (alirocumab) [63].

2.5. Taux de Lp(a) et hypercholestérolémie familiale

Lien entre l'hypercholestérolémie familiale et la lipoprotéine(a)

L'étude de cohorte SAFEHEART a révélé que 63 % des patients atteints d'HFHe ont des taux de Lp(a) > 50 mg/dL contre 18 % en population générale [64]. D'autres études ont montré que les patients atteints d'HF présentent des taux de Lp(a) environ 2,5 fois plus élevés que les patients témoins sains, ainsi que par rapport à leurs parents non atteints d'HF. [58] [59]

L'étude SAFEHEART a également mis en évidence une forte corrélation familiale des taux de Lp(a) :

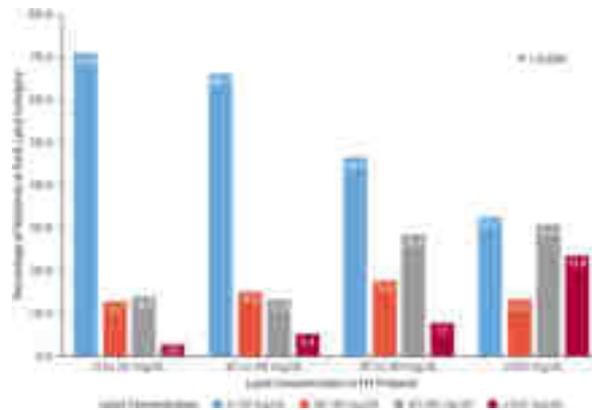


Figure 9: Proportion de parents présentant des concentrations plasmatiques élevées de Lp(a) par rapport aux concentrations plasmatiques de Lp(a) chez les probands atteints d'HF [64]

Les résultats montrent une tendance claire (Figure 9) : à mesure que les concentrations de Lp(a) augmentent chez le proband (premier individu diagnostiqué dans la famille), la proportion d'apparentés présentant des niveaux élevés en Lp(a) augmente significativement. Ainsi :

- Lorsqu'un proband présente une Lp(a) comprise entre 0 et 29 mg/dL, 70.8 % de ses apparentés présentent également des taux <math>< 30\text{ mg/dL}</math>, tandis que 2.6 % atteignent des valeurs $>100\text{ mg/dL}$.
- Si le proband présente une Lp(a) $\geq 100\text{ mg/dL}$, seulement 32.5 % des apparentés conservent des niveaux bas de Lp(a) (<math><30\text{ mg/dL}</math>), tandis que près d'un quart (23.4 %) affichent des concentrations $\geq 100\text{ mg/dL}$.

Ces résultats confirment l'existence d'une transmission familiale significative des concentrations de Lp(a), particulièrement marquée chez les patients atteints d'HF. [64]

Rôle du LDLR :

Comme évoqué précédemment, le LDLR joue un rôle clé dans le catabolisme de la Lp(a), en interaction avec d'autres acteurs tels que le PCSK9 et les niveaux de LDL. Ces mécanismes généraux permettent de mieux comprendre les observations spécifiques chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale.

Les études montrent que les taux de Lp(a) ne diffèrent pas significativement entre les patients atteints d'HF liée à des mutations du LDLR ou de PCSK9, suggérant un rôle central du LDLR dans le catabolisme de la Lp(a).

Une étude a révélé que les patients homozygotes avec une mutation du LDLR présentent des taux de Lp(a) significativement plus élevés (moyenne : 49,9 mg/dL ; médiane : 36,6 mg/dL)

que les hétérozygotes (moyenne : 29,9 mg/dL ; médiane : 14,4 mg/dL ; p = 0,004), indiquant un effet de dosage génétique [67].

À ce jour, plus de 1 300 mutations pathogènes du gène LDLR ont été identifiées. Les analyses montrent que les porteurs de mutations nulles présentent des taux de Lp(a) plus élevés que ceux ayant des mutations défectueuses. Une comparaison des mutations les plus courantes (M1-M5 pour les nulles et M6-M9 pour les défectueuses) a confirmé des différences significatives de taux médians de Lp(a), les mutations nulles étant associées à des concentrations plus élevées (Figure 10) [68].

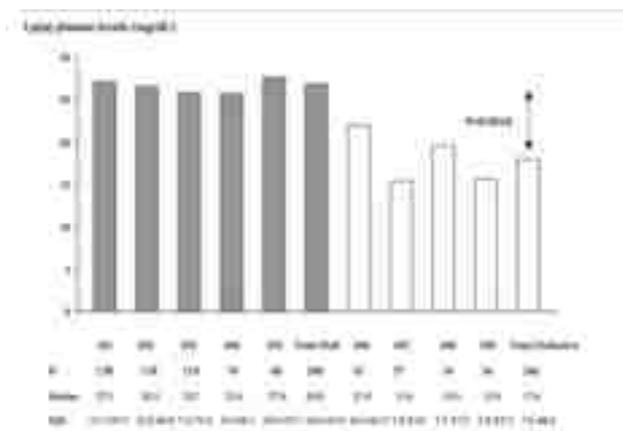


Figure 10: Taux médians de Lp(a) chez les sujets présentant les mutations nulles et les mutations défectueuses les plus fréquentes. [68]

Les barres ombrées indiquent les mutations nulles et les barres vides indiquent les mutations défectueuses. M1 : c.1342C>T ; M2 : c.97C>T ; M3 : c.313+1G>C+c.274C>G ; M4 : c.460C>T ; M5 : c.1358+1G>A ; M6 : c.2397_2405delCGTCTTCCT+c.1690A>C ; M7 : c.530C>T ; M8 : c.2475C>A ; M9 : c.1285G>A. Une différence significative des taux médian de Lp(a) est observé entre les mutations nulles et défectueuse. Les concentrations plasmatiques de Lp(a) sont plus élevée chez les porteurs de mutations nulles.

Le rôle du LDLR reste flou malgré ces découvertes.

3. L'influence non génétique

Bien que moins bien caractérisés, des facteurs non génétiques comme les hormones, les affections physiopathologiques et les interventions médicales influencent considérablement les taux de Lp(a). Ces variations peuvent résulter de modifications hormonales, de dysfonctions organiques, ou encore de traitements ciblés.

3.1. Influence hormonale

Grossesse

Les taux de Lp(a) augmentent considérablement durant la grossesse, atteignant un pic à la 19^e semaine (~2,8 fois les niveaux initiaux). Bien qu'aucune corrélation directe avec les hormones

(hCG, hormone lactogène placentaire, progestérone, estradiol, insuline) n'ait été démontrée, une corrélation décalée (~11 semaines) avec l'hCG suggère un effet retardé. Contrairement au cholestérol total et à l'apo-B, les variations de Lp(a) semblent métaboliquement indépendantes [69]. Cette hausse pourrait être due à un besoin accru de substrats pour la synthèse d'hormones stéroïdiennes.

Traitements hormonaux substitutifs (THS)

Les THS post-ménopausiques entraînent une réduction d'environ 25% des taux de Lp(a) :

- Traitement oral : Réduction plus marquée des paramètres lipidiques (ratio LDL/HDL), mais augmentation des marqueurs inflammatoires (CRP) et diminution de la protéine S, augmentant ainsi le risque thrombotique.
- Traitement transdermique : Réduction légèrement plus faible des taux de Lp(a) (~22,8 %), avec moins d'effets négatifs sur les marqueurs inflammatoires et pro-thrombotiques [70].

Hormone de croissance (GH)

Une étude clinique chez des adultes déficients en GH a montré un doublement des taux de Lp(a) après 6 semaines de traitement. Les niveaux restent stables après 26 semaines et reviennent à leur valeur initiale à l'arrêt du traitement. Les mécanismes sous-jacents restent inconnus [71].

Autres variations hormonales [72]

- Hyperthyroïdie : Diminution des taux de Lp(a), mais augmentation de 20-25 % sous traitement antithyroïdien.
- Hypothyroïdie : Augmentation des taux mais réduction de 5-20 % avec traitement substitutif.
- Ménopause et hormones sexuelles endogènes : Peu d'effet mesurable.
- Vasectomie : légère augmentation des taux.

3.2. Fonction rénale et hépatique

Une altération de la fonction rénale peut augmenter les taux, probablement en raison d'une synthèse hépatique accrue de Lp(a) déclenchée par un passage de protéines dans l'urine (syndrome néphrotique) ou le dialysat péritonéal ou d'un catabolisme altéré [73] [74]. Les variations observées [72]:

- Syndrome néphrotique : Augmentation de 3 à 5 fois.
- Dialyse péritonéale : Augmentation des taux par 2.

- Hémodialyse : Augmentation chez les patients avec des isoformes d'apo(a) de grande taille.
- Transplantation rénale : Normalisation des niveaux de Lp(a).

Comme la production de Lp(a) se produit dans le foie, une altération hépatique peut diminuer les taux de Lp(a) [75]. Les variations observées [72]:

- Insuffisance hépatique : Diminution, selon la cause.
- Transplantation hépatique : Modifications des isoformes d'apo(a) en fonction de celles du donneur, avec des variations des concentrations de Lp(a).

3.3. *Maladies inflammatoires chroniques et activation immunitaire*

Les maladies inflammatoires chroniques, comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la maladie de Crohn, ainsi que les états inflammatoires aigus comme la septicémie, la chirurgie, ou un IDM, sont associés à une augmentation des taux de Lp(a).

Le tocilizumab, un anticorps monoclonal ciblant l'IL-6, abaisse les taux sériques de Lp(a) chez les patients atteints de PR jusqu'à 50 %. Les autres traitements comme les anticorps anti-TNF- α , beaucoup plus couramment utilisés (ex : l'adalimumab), n'exerce pas cet effet. Ces résultats montrent la spécificité de l'IL-6 dans la régulation de la Lp(a)[76].

3.4. *Influence du mode de vie*

Les interventions liées au style de vie peuvent également modifier les taux de Lp(a) [72] :

Le remplacement des graisses saturées par des glucides ou des graisses insaturées entraîne une augmentation de 10-15 %. Alors qu'un régime pauvre en glucides et riche en graisses saturées entraîne une diminution de 15 %. En revanche, le jeûne et l'activité physique n'ont aucun effet ou un effet minimal sur les taux de Lp(a).

III. Physiopathologie de la Lp(a) dans l'athérosclérose

En plus de sa composante LDL, qui en fait une lipoprotéine athérogène de base, la Lp(a) possède plusieurs autres éléments, tels que les OxPLs et l'apo(a), qui lui confèrent des propriétés pro-athérogènes supplémentaires.

1. Rôle pro-inflammatoire

Les OxPLs présents sur la Lp(a) jouent un rôle clé dans l'induction de réponses pro-inflammatoires et le recrutement des monocytes vers la paroi artérielle. Ils sont particulièrement présents sur la Lp(a), puisque comme vu précédemment, 90% des OxPLs des lipoprotéines humaines sont sur la Lp(a).

Des études cliniques ont révélé que des taux élevés de Lp(a) sont associés à une inflammation artérielle accrue et à un trafic intensifié de monocytes et macrophages. In vitro, la Lp(a) riche en OxPLs augmente significativement les réponses pro-inflammatoires dans les monocytes dérivés de sujets sains. Cet effet est atténué par l'inactivation des OxPLs.

De plus, chez les individus présentant des niveaux élevés de Lp(a), les monocytes restent dans un état d'amorçage prolongé, les rendant plus sensibles aux stimuli inflammatoires, ce qui favorise un environnement pro-inflammatoire propice à l'athérogenèse et aux complications cardiovasculaires [31].

1.1. Activation des réponses immunitaires

Les OxPL de la Lp(a) interagissent avec les récepteurs des cellules immunitaires innées, notamment CD36, SR-B1 et les TLR (TLR2 et TLR4), activant des voies pro-inflammatoires intracellulaires (favorisant également un environnement pro-inflammatoire).

Les monocytes des individus ayant des taux élevés de Lp(a) présentent :

- Une augmentation des marqueurs d'adhésion (CCR7, CD11b, CD11c),
- Une capacité accrue de transmigration à travers l'endothélium,
- Une production renforcée de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6) après stimulation des TLR [31].

De plus, Les OxPL favorisent la transmigration des monocytes en activant l'enzyme PFKFB3, qui augmente la glycolyse, permettant de produire l'énergie nécessaire à leur adhésion et migration à travers l'endothélium [77].

1.2. Action sur les cellules endothéliales

L'apo(a) influence la signalisation intracellulaire des cellules endothéliales en induisant la translocation nucléaire de la β -caténine, un cofacteur transcriptionnel. Cette activation stimule l'expression de COX-2, une enzyme pro-inflammatoire, et augmente la production de prostaglandine E2, un médiateur de l'inflammation. De plus, en inhibant l'activité de la

phosphatase PTEN, l'apo(a) favorise la stabilisation et l'accumulation nucléaire de la β -caténine.

Elle perturbe également les complexes d'adhérence VE-cadhérine/ β -caténine, essentiels à l'intégrité endothéliale, via une voie dépendante de Src, augmentant ainsi la perméabilité endothéliale et contribuant à la progression de l'athérosclérose.

Le LBS fort à du domaine KIV10 de l'apo(a) est crucial pour ces effets pro-inflammatoires et pro-athérogènes puisque ces effets disparaissent avec une apo(a) mutée dépourvue de ce site.

Bien que le plasminogène, structurellement similaire à l'apo(a), possède des LBS comparables, il ne provoque pas la translocation de la β -caténine. Cela suggère un mécanisme spécifique à l'apo(a), potentiellement via un récepteur membranaire encore inconnu [78].

1.3. Maintien de l'état pro-inflammatoire

La Lp(a) active les cellules endothéliales, favorisant l'inflammation vasculaire et la migration des monocytes à travers l'endothélium. Ce processus est principalement médié par les OxPLs associés à la Lp(a), comme l'ont démontré des études utilisant des inhibiteurs d'OxPLs.

Pour soutenir cet état inflammatoire, les OxPLs de la Lp(a) provoquent l'activation persistante des CE par l'augmentation de la glycolyse médiée par PFKFB3 (fournissant l'énergie nécessaire au maintien de l'inflammation) [77].

2. Rôle pro-athérogène

La corrélation entre les taux plasmatiques de Lp(a) et son accumulation dans les plaques athéroscléreuses a été démontrée dès 1989. Une étude a révélé la présence de Lp(a) à tous les stades de l'athérosclérose, avec une forte concentration dans les lésions avancées. Des recherches plus récentes ont confirmé l'association entre des niveaux élevés de Lp(a) et des signes de vulnérabilité des plaques, tels que les fibroathéromes à calotte mince et l'expansion rapide du noyau nécrotique, soulignant son rôle clé dans les événements athérotrombotiques cliniques [79].

2.1. *Pénétration et rétention dans l'intima vasculaire favorisées*

La Lp(a) présente une rétention prolongée dans l'intima vasculaire lésée, surpassant celle des LDL. Bien que les LDL pénètrent initialement plus facilement, la perte fractionnelle de Lp(a) dans les zones endommagées reste significativement plus faible, favorisant ainsi son accumulation.

Cette accumulation est facilitée par l'interaction de l'apo(a) avec les caillots de fibrine via le LBS fort du KIV10. Il est à noter que la Lp(a) ne s'accumule pas dans les artères intactes, ce qui suggère que ses effets délétères se manifestent principalement en cas de lésion vasculaire [80].

2.2. *Accumulation du cholestérol dans les plaques*

Des niveaux élevés de Lp(a) (>50 mg/dL) réduisent la capacité d'efflux de cholestérol dans les macrophages et fibroblastes exprimant ABCA1, par rapport à des niveaux plus faibles.

Les mécanismes précis restent à élucider, mais deux hypothèses ont été proposées :

- Compétition avec le plasminogène : En raison d'une homologie de 88 % entre le domaine protéase de l'apo(a) et celui du PLG, la Lp(a) pourrait entrer en compétition avec le PLG pour se lier à ABCA1, réduisant ainsi l'efflux de cholestérol.
- Inhibition de STAT3 : La Lp(a) pourrait inhiber la phosphorylation de STAT3, favorisant ainsi une augmentation de l'inflammation locale. [81]

2.3. *Déstabilisation des plaques d'athérosclérose*

Les OxPLs associés à la Lp(a) peuvent induire l'apoptose des macrophages dans les plaques athéromateuses. Ce processus serait médié par : un stress du RE ou une augmentation de production des espèces réactives de l'oxygène cytotoxiques. Ces effets, probablement dépendants des récepteurs TLR2 et CD36, favoriseraient la nécrose et la déstabilisation des plaques, augmentant ainsi le risque de rupture [82].

2.4. *Remodelage vasculaire augmenté*

La Lp(a), via l'apo(a) et ses OxPLs, pourrait favoriser le changement phénotypique, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses dans les lésions athérosclérotiques.

Tous les mécanismes n'ont pas été élucidés, mais certains mécanismes ont été étudiés, notamment celui de la propagation des CMLV par l'apo(a) médiée par l'intégrine $\alpha V\beta 3$ et RhoA/ROCK : l'apo(a) interagit avec l'intégrine $\alpha V\beta 3$ à la surface des cellules, activant la voie de signalisation impliquant la tyrosine kinase qui phosphoryle RhoA pour l'activer et induire la formation de fibres de stress et la propagation cellulaire.

La suppression de ce processus par silençage du gène RhoA ou inhibition de la kinase Rho ou utilisation d'anticorps neutralisant $\alpha V\beta 3$ ou inhibition de la tyrosine kinase, a entraîné une réduction marquée de la migration des CMLV induite par l'apo(a) [83].

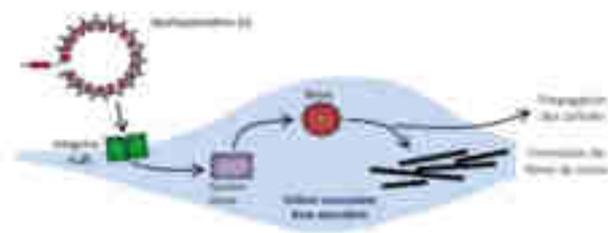


Figure 11: Activation du mécanisme induisant la propagation des cellules musculaires lisses[83]

3. Rôle pro-thrombotique et anti-fibrinolytique

Les études suggèrent que la Lp(a) possède des propriétés prothrombotiques et anti-fibrinolytiques, bien que ces effets n'aient pas été directement prouvés chez l'humain.

L'apo(a) interfère avec la fibrinolyse en imitant le plasminogène :

- Elle inhibe l'activation du plasminogène par le t-PA, ralentissant ainsi la dissolution des caillots.
- Elle partage une forte homologie avec le plasminogène, pouvant lui permettre d'entrer en compétition avec celui-ci pour la liaison aux substrats contenant de la lysine, empêchant ainsi la fibrinolyse efficace.

Elle peut également altérer la structure des caillots fibrineux, en modifiant la structure des réseaux de fibrine par formation de fibres plus fines et denses. Ce qui augmente la rigidité du caillot, réduit sa perméabilité et ralentit sa dégradation, favorisant ainsi le risque de thrombose. La Lp(a) peut également interagir avec l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), diminuant ses effets anticoagulants naturels et accentuant l'état prothrombotique [84].

Cependant, des études récentes montrent que la réduction de l'apo(a) par le pelacarsen n'a pas d'effet significatif sur les temps de lyse des caillots ex vivo [79]. De plus, les données épidémiologiques et génétiques ne soutiennent pas un lien clair entre des niveaux élevés de Lp(a) et la thrombose veineuse [85].

D'autres études sont nécessaires pour élucider le rôle de la Lp(a) dans la thrombose.

IV. Épidémiologie et impact clinique

1. Prévalence Lp(a)

Selon le rapport de 2018 du National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), environ 10 à 30 % de la population mondiale présente des taux élevés de Lp(a) définis comme étant supérieurs à 50 mg/dL (ou 125 nmol/L), soit environ 1,43 milliard de personnes touchées. Cette prévalence est environ trois fois supérieure à celle du diabète, qui affecte 415 millions d'adultes dans le monde et environ 50 fois supérieure à celle de l'HFHe, qui affecte 30 millions de personnes dans le monde [86].

Région	Prévalence	Nombre absolu
Amérique	20%	114 millions
Europe	20%	144 millions
Asie	20%	84 millions
Amérique du Nord	20%	71 millions
Océanie	10%	27 millions
Europe	10%	26 millions
Asie du Sud	20%	104 millions
Moyen-Orient	10% à 20%	1,0 à 2,0 millions

Tableau 1: Estimation de la population mondiale présentant un taux élevé de lipoprotéine (a) > 50 mg/dl ou > 125 nmol/l.[86]

L'étude Lp(a)HERITAGE a examiné la prévalence de taux élevés de Lp(a) chez les patients ayant des antécédents de MCVA. Ses principaux objectifs étaient de déterminer les niveaux de Lp(a) à l'échelle mondiale et d'identifier les patients éligibles à l'essai clinique Lp(a)HORIZON (étude phase III Pelacarsen).

Les résultats ont révélé que la Lp(a) est mesurée chez une petite minorité de patients atteints de MCVA. Plus de 25 % des patients présentaient des taux dépassant le seuil établi pour un risque cardiovasculaire accru, soit environ 50 mg/dL (125 nmol/L) et 10 % de la population présentant des taux > 100 mg/dL.

L'étude souligne l'importance de généraliser le dépistage de la Lp(a) afin permettre aux patients à risque de bénéficier des nouveaux traitements à venir. À ce jour, seuls 14 % des patients atteints de MCVA connaissaient leur taux de Lp(a) avant cette étude [87].

2. Corrélation avec les événements cardiovasculaires majeurs

2.1. Maladie cardiovasculaire

L'étude observationnelle de la cohorte MESA (13,4 ans de suivi) a démontré que les taux de Lp(a) ≥ 50 mg/dL augmente de manière significative le risque de maladie cardiovasculaire, quel que soit le taux initial de LDL-C : les participants avec LDL-C ≤ 100 mg/dL et Lp(a) ≥ 50 mg/dL (groupe 3) et ceux avec LDL-C > 100 mg/dL et Lp(a) ≥ 50 mg/dL (groupe 4) ont présenté un risque significativement accru d'événements coronariens par rapport au groupe 1 HR : 1,83 (IC à 95 % : 1,02, 3,27) et HR : 1,61 (IC à 95 % : 1,15, 2,26), respectivement (Tableau 2) [88].

Risk Stratégie	Evénets/Total (%)	Incidence Rate (par 1.000 p-ans)	HR (95% CI), p-value (Modèle 1)	HR (95% CI), p-value (Modèle 2)	HR (95% CI), p-value (Modèle 3)
Group 1 (LDL-C ≤ 100 mg/dL, Lp(a) < 50 mg/dL)	74/1104 (6.7)	3.1	1.00 (reference), NA	1.00 (reference), NA	1.00 (reference), NA
Group 2 (LDL-C > 100 mg/dL, Lp(a) < 50 mg/dL)	138/2002 (6.9)	4.3	0.88 (0.67, 1.16), 0.248	0.89 (0.67, 1.17), 0.281	0.82 (0.66, 1.01), 0.049
Group 3 (LDL-C ≤ 100 mg/dL, Lp(a) ≥ 50 mg/dL)	74/730 (10.1)	6.3	1.88 (0.85, 2.97), 0.075	1.75 (0.97, 3.20), 0.064	1.83 (1.02, 3.27), 0.040
Group 4 (LDL-C > 100 mg/dL, Lp(a) ≥ 50 mg/dL)	69/788 (8.8)	7.0	1.20 (0.89, 1.61), 0.036	1.32 (0.96, 1.82), 0.014	1.61 (1.15, 2.26), 0.006

Tableau 2: Risque de maladie coronarienne selon les groupes LDL-C et Lp(a) (Modèle multivarié de risques proportionnels de Cox 1 non ajusté ; modèle 2 ajusté pour l'âge, le sexe et origine ethnique ; et modèle 3 ajusté pour le modèle 2 + IMC, HDL-C, hypertension, utilisation de médicaments contre l'hypertension, diabète et tabagisme.) [88]

Le Hazard Ratio (HR) est une mesure statistique utilisée pour quantifier l'effet d'un traitement sur le temps jusqu'à la survenue d'un événement spécifique, comme un événement cardiovasculaire majeur. Un HR inférieur à 1 indique une réduction du risque avec le traitement par rapport au groupe contrôle, un HR supérieur à 1 indique une augmentation du risque tandis qu'un HR proche de 1 reflète une absence d'effet significatif.

2.2. Infarctus du myocarde et cardiopathies ischémiques [89]

L'étude sur *The Copenhagen City Heart Study*, également connue sous le nom de « Østerbroundersøgelsen », est une vaste étude prospective sur la santé cardiovasculaire de la population générale, menée auprès de 20 000 femmes et hommes, lancée en 1975. L'objectif initial de l'étude était de se concentrer sur la prévention des maladies coronariennes et des accidents vasculaires cérébraux. Au fil des ans, de nombreux autres aspects ont été ajoutés à l'étude, notamment l'impact du taux de Lp(a) sur le risque d'infarctus du myocarde.

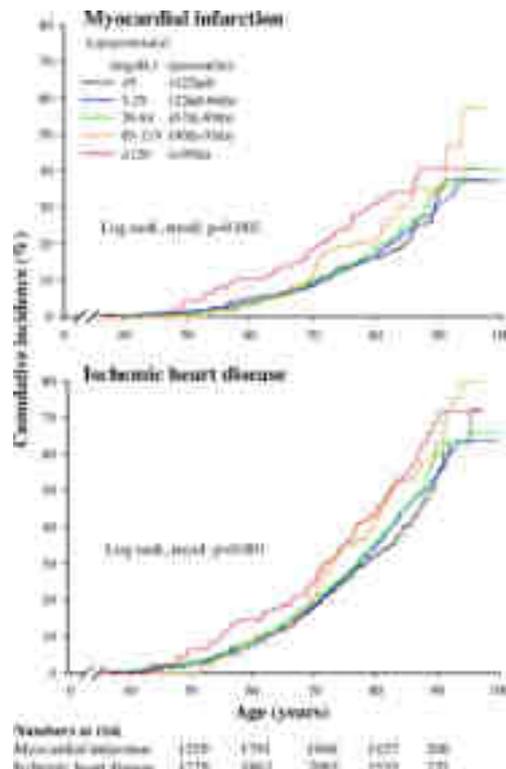


Figure 12: Incidence cumulée de l'IDM et de la cardiopathie ischémique en fonction de l'âge et des taux de lipoprotéine (a). Les femmes et les hommes sont combinés.[89]

L'incidence cumulée d'IDM et de cardiopathie ischémique en fonction de l'âge a augmenté progressivement avec l'augmentation des taux de Lp(a) (Figure 12) [89].

D'autres études vont dans ce sens :

- Une méta-analyse de 40 études (58 000 participants) a montré que des isoformes d'apo(a) plus petites et des concentrations élevées de Lp(a) doublent le risque de maladie coronarienne et d'AVC ischémique [90].
- Les études GWAS révèlent que des variations génétiques augmentant la Lp(a) sont fortement associées à un risque accru de maladie coronarienne [43] [91].

2.3. AVC

Une méta-analyse de 20 études (11 cas-témoins et 9 prospectives) a révélé que des niveaux élevés de Lp(a) (>117 nmol/L) doublent le risque d'AVC ischémique (OR = 2,23 ; IC 95 % : 1,23-4,03 ; p = 0,008) par rapport à ceux ayant une concentration < 13 nmol/L. Même après ajustement des facteurs de risque traditionnels (âge, diabète, tabac), un taux >75 nmol/L reste significativement associé à un risque accru d'AVC (OR ajusté = 1,99 ; IC 95 % : 1,05-3,76 ; p = 0,04), notamment pour le sous-type athérosclérotique des grandes artères (OR ajusté = 2,54 ; IC 95 % : 1,39-4,67 ; p = 0,003) [92].

Une autre méta-analyse, regroupant 4 petites études, a montré un risque multiplié par 4 d'AVC chez les jeunes ayant des concentrations élevées de Lp(a) [93].

3. Hypercholestérolémie familiale et risque cardiovasculaire lié à la Lp(a)

Le diagnostic de l'HF repose sur deux approches principales :

L'HF clinique : basée sur des critères médicaux et biologiques selon trois systèmes [94]:

- DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) : Le plus utilisé, basé sur l'histoire familiale, les antécédents personnels, les signes cliniques et les taux de LDL-cholestérol.
- Critères Simon Broome : Utilisé au Royaume-Uni, intégrant le cholestérol, les antécédents familiaux et la génétique.
- MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) : Système simplifié basé sur les valeurs de cholestérol total en fonction de l'âge et des antécédents familiaux. Son utilisation est limitée.

L'HF génétique : lorsque l'HF est confirmée par génotypage. Il est à noter que les tests génétiques ne révèlent une mutation causale (mutation du gène du LDLR, de l'ApoB ou de PCSK9) que dans 60 à 80 % des cas classés dans la catégorie des cas d'HF avérée et dans 20 à 30 % des cas d'HF possible. Donc, chez 20 à 80 % des patients ayant un phénotype lipidique compatible avec l'HF, aucune variation causale n'est trouvée parmi ces gènes. Chez ces individus, la cause génétique est souvent attribuée à un contexte polygénique (comparés à ceux présentant une cause monogénique, ils présentent un risque significativement plus faible de maladie coronarienne future) [95] [96].

Les études suivantes nous montrent l'équivalence entre des taux élevés de Lp(a) et HF sur le RCV et l'association des 2 pathologies sur ce RCV :

Une étude menée sur 69 644 individus dans le Copenhagen General Population Study a démontré qu'une $Lp(a) \geq 180$ mg/dL équivaut à un risque cardiovasculaire similaire à celui d'une HF génétique (*Figure 13*)(*Tableau3*) [97]. C'est d'ailleurs ce seuil qui est retenu par l'EAS/ESC pour définir un risque extrêmement élevé de MCVA associé à un niveau élevé de Lp(a) [26].

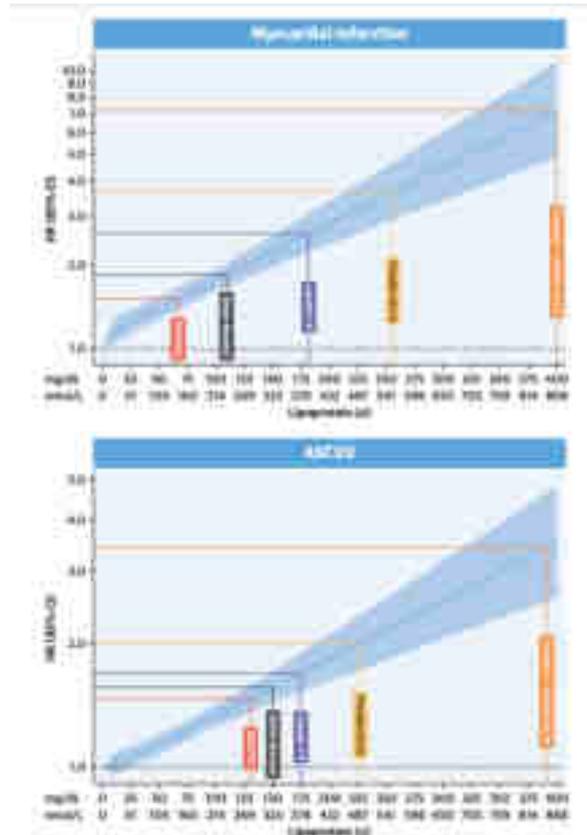


Figure 13: Risque d'IDM et ASCVD en fonction de la concentration plasmatique en Lp(a). Équivalence avec un risque cardiovasculaire d'HF clinique (selon différents critères classifiant l'HF clinique) Zone bleue foncée = IC à 95% [97]

Les résultats montrent (*Figure 13*) (*Tableau 3*) :

- Une concentration de 256 mg/dL de Lp(a) correspond à un risque d'IDM équivalent à une HF clinique DLCN possible (risque multiplié par 3,5).
- Une concentration de 406 mg/dL de Lp(a) correspond à un risque d'IDM équivalent à une HF clinique DLCN probable/définitive (risque multiplié par 7).
- Une concentration de 180 mg/dL de Lp(a) correspond à un risque d'IDM équivalent à une HF génétique (risque multiplié par 2,7).
- Une concentration de 227mg/dL de Lp(a) correspond à un risque de MCVA équivalent à une HF DLCN possible (double le risque).
- Une concentration de 391 mg/dL de Lp(a) correspond à un risque de MCVA équivalent à une HF DLCN probable/définitive (multiplie le risque par 3,5).
- Une concentration de 175 mg/dL de Lp(a) correspond à un risque de MCVA équivalent à une HF DLCN génétique (multiplie le risque par 1,8).

	Niveau de lipoprotéine (a)		Niveau de lipoprotéine (a)	
	correspondant		correspondant	
	sup.80	inf.80	sup.80	inf.80
IDM				
Possible FH	100 (278-278)	100 (277-277)	100 (278-278)	100 (278-278)
FH probable et définie	100 (346-410)	100 (355-405)	100 (325-405)	100 (375-405)
Maladie Cardiovasculaire				
Possible FH	100 (103-103)	100 (122-204)	100 (120-127)	100 (127-160)
FH probable et définie	100 (103-127)	100 (16-275)	100 (78-100)	100 (100-200)
FH génétique	100 (12-200)	100 (105-420)	100 (107-201)	100 (120-400)

Tableau 3: Équivalence des taux de lipoprotéine (a) et de cholestérol LDL chez les patients atteints d'HF sur le risque d'infarctus du myocarde et de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse [97]

Les taux plasmatiques de Lp(a) équivalents au LDL-C dans l'HF sont plus élevés lorsque les critères DLCN sont utilisés, comparés aux critères Simon Broome et MEDPED. Cette différence s'explique probablement par l'inclusion, dans les critères DLCN, d'antécédents d'ASCVD prématurée, ce qui augmente la sévérité du diagnostic clinique. Une explication similaire est probablement à l'origine de cette même différence avec la FH génétique (taux de Lp(a) équivalent FH génétique quand même plus élevé qu'avec les critères Simon Broome et MEDPED car les causes monogénique entraîne un risque cardiovasculaire très élevé dès la naissance) (Tableau 3).

En outre, dans la plupart des cas, les individus présentant à la fois un taux élevé de Lp(a) et une HF présentaient un risque plus élevé d'IDM et de MCVA que les individus présentant seulement un de ces traits génétiques. On peut notamment voir que le risque d'IDM est multiplié par 14 chez les individus présentant à la fois une Lp(a) élevée (>80e percentile) et une FH probable/définie selon les critères DLCN et est multiplié par 5 avec une HF possible. Alors que ces risques, avec une Lp(a) inférieure, sont multiplié par 6,34 et 4 respectivement. Le risque de MCVA est également multiplié par 5 chez les individus ayant à la fois une Lp(a) élevée (>80e percentile) et une HF probable/définie. Alors qu'il est multiplié par 3,37 avec une Lp(a) inférieure (Figure 14).



Figure 14: Risque relatif d'IDM ou de MCVAS en fonction de de catégorie de Lp(a) et de FH combinée [97]

Un autre point important est l'association plus forte entre la Lp(a) et l'IDM qu'avec les MCVA. Cela s'explique en partie par le rôle clé de la Lp(a) dans le développement et la progression de l'athérosclérose, principale cause physiopathologique de l'IDM. En revanche, les MCVA forment un ensemble hétérogène d'événements, incluant les accidents vasculaires cérébraux et les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, dont les origines ne sont pas exclusivement athéroscléreuses. Ainsi, l'association entre la Lp(a) et le risque cardiovasculaire est moins marquée lorsqu'on considère ce composite plus large. Cependant, l'utilisation d'un critère composite de MCVA reste pertinente d'un point de vue clinique, car il permet d'évaluer le risque global sur un spectre plus étendu d'événements cardiovasculaires.

Une autre étude majeure menée sur une cohorte de patients atteints d'HF a démontré que les taux plasmatiques de Lp(a) prédisaient le risque de maladies cardiovasculaires de manière indépendante des niveaux de LDL-C, avec des variations selon le sexe et le type de mutation LDLR [68].

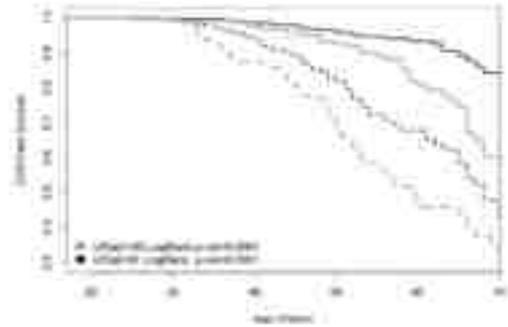


Figure 15: Taux de survie cardiovasculaire de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale en fonction des concentrations plasmatiques de Lp(a) et du sexe. [68]

La ligne grise en pointillés indique les hommes avec une Lp(a) > 50 mg/dL, la ligne noire en pointillés indique les hommes avec des niveaux de Lp(a) < 50 mg/dL, la ligne continue grise indique les femmes avec une Lp(a) > 50 mg/dL, et la ligne continue noire indique les femmes avec une Lp(a) < 50 mg/dL.

Le temps de survie sans MCV est significativement réduit chez les sujets masculins et féminins avec une HF et des taux de Lp(a) > 50 mg/dl que chez les sujets du même sexe et des taux de Lp(a) < 50 mg/dl (Figure 15).

La survie sans MCV est également différente en fonction des mutation LDLR chez ces patients.

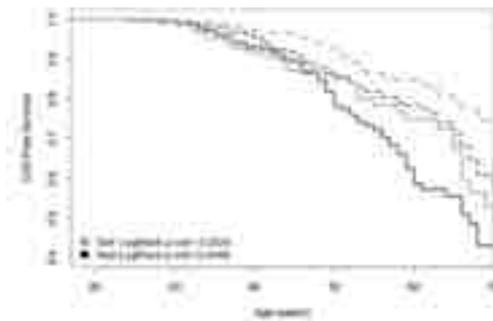


Figure 16: Taux de survie sans maladie cardiovasculaire chez les sujets atteints d'HF en fonction des taux de Lp(a) et du type de mutation. [68]

La ligne continue noire indique les mutations nulles et les niveaux de Lp(a) > 50 mg/dl ; la ligne pointillée noire indique les mutations nulles et les niveaux de Lp(a) < 50 mg/dl ; la ligne continue grise indique les mutations défectueuses et les niveaux de Lp(a) > 50 mg/dl ; et la ligne pointillée grise indique les mutations défectueuses et les niveaux de Lp(a) < 50 mg/dl.

La survie sans MCV est significativement plus faible chez les patients porteurs de mutations nulles avec des taux de Lp(a) > 50 mg/dl que chez les patients porteurs de mutations défectueuses. En revanche, la survie sans MCV chez les patients porteurs de mutations nulles avec des taux de Lp(a) < 50 mg/dl et chez ceux porteurs de mutations défectueuses des taux de Lp(a) > 50 mg/dl est similaire (Figure 16).

4. Effet de l'augmentation des taux de Lp(a) et risque absolu d'événements cardiovasculaires majeurs

Une étude menée sur 415 274 participants d'ascendance européenne issus de la UK Biobank a intégré la Lp(a) comme variable indépendante dans l'algorithme JBS3, afin de quantifier son

impact sur le risque cardiovasculaire absolu. Les résultats ont montré que des concentrations élevées de Lp(a) augmentent significativement le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. Un taux de Lp(a) de 100 mg/dL (~250 nmol/L) double ce risque, quel que soit le risque initial, tandis qu'un taux de 150 mg/dL (~350 nmol/L) le triple.

Chez les personnes ayant un risque cardiovasculaire de base plus élevé, l'augmentation absolue du risque est encore plus marquée (par exemple, passant de 20 % à 40 %), comparée à celles avec un risque plus faible (de 5 % à 10 %).

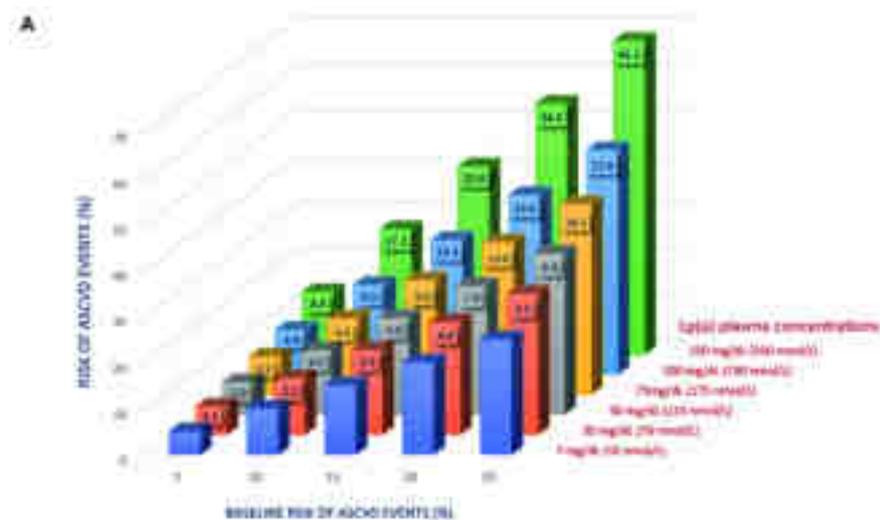


Figure 17: Effet de l'augmentation des taux de Lp(a) et risque absolu de base estimé d'événements cardiovasculaires majeurs. [72]

Les participants ayant un faible risque de base (5 %) présentent une augmentation modérée mais significative de leur risque en cas de concentrations élevées de Lp(a). En revanche, ceux avec un risque de base élevé (25 %) subissent une hausse beaucoup plus marquée, pouvant atteindre +43,1 % (Figure 17).

Ces résultats soulignent qu'ignorer les taux de Lp(a) peut entraîner une sous-estimation significative du risque absolu d'un événement cardiovasculaire majeur [72].

5. L'origine ethnique affecte les niveaux de Lp(a) et le risque de MCV qui en résulte [98]

L'étude INTERHEART, une vaste étude cas-témoins menée sur 15 152 patients et 14 820 témoins de 52 pays, a examiné le lien entre divers facteurs de risque et l'IDM. Les taux de Lp(a) ont été analysés chez 6086 patients et 6857 témoins répartis en sept groupes ethniques.

Cette étude révèle une grande variabilité de concentration de Lp(a) selon l'origine :

- Africains : 27,2 mg/dL (niveau le plus élevé)
- Chinois : 7,8 mg/dL (niveau le plus bas)
- Européens : 16,3 mg/dL
- Sud-Asiatiques : 14,1 mg/dL

Une différence d'un facteur de 3 est observée entre les concentrations médianes les plus élevées (chez les africains) et les plus faibles (chez les chinois).

La prévalence des taux de Lp(a) supérieurs à 50 mg/dL (seuil pathologique) diffère également selon l'origine ethnique :

- 26,6% chez les Africains
- 3,4% chez les Chinois
- 12,1% chez les Européens

Ces différences s'expliquent principalement par des facteurs génétiques influençant le nombre de répétitions de KIV2. Les populations africaines présentent majoritairement des isoformes courtes (médiane de 24 répétitions KIV2), associées à une synthèse accrue de Lp(a), tandis que les Asiatiques ont des isoformes longues (jusqu'à 28 répétitions) réduisant sa production (Tableau4).

Ethnicité	Number of participants		% of participants with Lp(a) > 50 mg/dL		OR (95% CI) for Lp(a) > 50 mg/dL	
	Case	Control	Case	Control	Case	Control
European	171	167	17	11.9	1.6 (1.0-2.5)	0.002
South Asian	162	161	3.1	3.3	0.4 (0.2-0.8)	<0.001
African	164	165	24	14.5	1.8 (1.2-2.6)	0.001
South Asian	167	167	12.5	8.4	1.5 (1.0-2.2)	0.001
Latin American	171	171	20.5	13.5	1.5 (1.0-2.2)	<0.001
Asian	168	167	1.8	1.8	0.3 (0.2-0.5)	<0.001
African	171	171	21.1	14.6	1.5 (1.0-2.2)	0.001
European	168	170	15.5	11.2	1.4 (1.0-1.9)	0.001
South Asian						0.001

Tableau 4: Différences ethniques dans le risque d'infarctus aigu du myocarde dû à une lipoprotéine (a) > 50 mg/dl (ajusté en fonction de l'âge, du sexe, de l'apo A et de l'apo B) [98]

OR = L'Odds Ratio (OR) compare les probabilités (odds) que survienne chez les personnes exposées (avec un taux élevé de Lp(a)) par rapport aux personnes non exposées (avec un taux faible de Lp(a)). Cette mesure statistique permet d'évaluer, dans ce cas, la force d'association entre une exposition à une Lp(a) élevé et la survenue d'un IDM.

Une concentration de Lp(a) > 50 mg/dL augmente le risque d'IDM de 48 % (OR = 1,48 ; IC95 % : 1,32-1,67), indépendamment des facteurs de risque classiques (diabète, tabagisme, hypertension). Cependant, cette association varie selon l'origine ethnique (4) :

- Asiatiques du Sud : OR = 2,14 (risque d'IDM plus que doublé)
- Asiatiques du Sud-Est : OR = 1,83
- Latino-Américains : OR = 1,67
- Chinois : OR = 1,62
- Européens : OR = 1,36

Chez les populations africaines et arabes, aucun lien significatif n'a été observé, probablement en raison d'un nombre insuffisant de participants.

Ces résultats confirment le lien entre des concentrations élevées de Lp(a) et un risque accru d'IDM dans la majorité des populations étudiées. Les différences ethniques observées soulignent l'importance de mener des recherches supplémentaires pour adapter les stratégies de prévention cardiovasculaire aux spécificités génétiques de chaque groupe.

PARTIE 3 : STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CIBLANT LA LP(A)

Les mécanismes pathologiques associés à la Lp(a) justifient pleinement la recherche de solutions thérapeutiques spécifiques. Il est crucial de développer des traitements capables de réduire efficacement ses niveaux plasmatiques. Malheureusement, les approches traditionnelles de réduction du cholestérol, comme les statines, se montrent inefficaces sur la Lp(a). Il devient donc nécessaire d'explorer des stratégies innovantes.

I. Traitements existants

1. Les traitements classiques

Les statines, bien qu'efficaces pour réduire le LDL-cholestérol, augmentent légèrement les taux de Lp(a), probablement par régulation compensatoire hépatique mais la compréhension des mécanismes sous-jacent demeurent incomplets. Elles ne sont donc pas recommandées dans le traitement d'une Lp(a) élevée [33].

La niacine (acide nicotinique) est une vitamine hydrosoluble du groupe B qui a longtemps été utilisée pour traiter les dyslipidémies. Elle peut réduire la concentration de Lp(a) de 20 à 30%, principalement en diminuant la production hépatique d'apo(a) [99]. Toutefois, son efficacité est limitée pour les Lp(a) formées à partir d'isoformes de petite taille [100]. De plus, l'étude clinique AIM-HIGH n'a pas montré de bénéfices cardiovasculaires [101]. Les effets secondaires fréquents, tels que les flushs, ont conduit à l'abandon de son utilisation dans cette indication [72].

Les inhibiteurs de la CETP, initialement développés pour augmenter le taux de HDL-cholestérol et réduire le risque cardiovasculaire, réduisent la production hépatique de l'apo(a). Parmi eux, seul l'anacetrapib a montré une réduction des taux de Lp(a) (diminution de 17% en association avec des statine dans l'étude DEFINE). Les autres inhibiteurs de la CETP n'ont pas produit d'effet significatif sur la Lp(a). Par conséquent, ces médicaments ne sont pas approuvés pour une utilisation clinique [33].

Le mipomersen, un oligonucléotide antisens (ASO) ciblant l'ARN messager de l'apolipoprotéine B-100, entraîne une diminution de la production des lipoprotéines

athérogènes, y compris la Lp(a). Des études ont montré une réduction de la Lp(a) de 20 à 40 %. Son mécanisme principal semble reposer sur la réduction de la disponibilité de l'apoB, empêchant la formation de nouvelles particules de Lp(a). Néanmoins, une étude cinétique menée sur des sujets sains a révélé que le mipomersen favorise la dégradation de la Lp(a) plutôt qu'une diminution de sa production.

Cette molécule est approuvée aux États-Unis mais n'est pas autorisée en Europe [33]. Le Comité des Médicaments à Usage Humain a rejeté sa mise sur le marché en raison de préoccupations relatives à sa sécurité. De nombreux patients ont interrompu le traitement au cours des deux premières années, principalement en raison d'effets indésirables gênants comme des symptômes grippaux et des réactions locales au site d'injection. Une toxicité hépatique a également été observée, les analyses ont montré une accumulation de gras dans le foie (stéatose) ainsi qu'une élévation des enzymes hépatiques. Par ailleurs, une proportion plus importante de patients traités par mipomersen a subi des événements cardiovasculaires par rapport au groupe placebo [87].

2. Aphérèse

L'aphérèse des lipoprotéines est une technique d'épuration extracorporelle comparable à l'hémodialyse, permettant d'extraire sélectivement les lipoprotéines athérogènes, en particulier les LDL et la Lp(a). Elle permet de réduire la concentration de Lp(a) de 60 à 75 % par séance. En raison de son coût élevé (environ 1 400 euros par séance) et de sa logistique contraignante, cette méthode est réservée aux patients à risque cardiovasculaire très élevé et réfractaires aux traitements conventionnels. Les recommandations de l'EAS 2022 préconisent son usage chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire évolutive malgré une prise en charge optimale des facteurs de risque. En France, moins de 150 patients en bénéficient actuellement [72].

Les études, principalement observationnelles, montrent une réduction significative du risque coronarien, proportionnelle à la baisse de la Lp(a). Cependant, la valeur cible optimale reste à définir. De nouvelles alternatives, comme les inhibiteurs de PCSK9, les ASO ou les siRNA pourraient offrir des solutions moins invasives [33].

3. Les inhibiteurs PCSK9

Immunothérapie anti-PCSK-9 (IgG2)

- Évolocumab (REPATHA®)
- Alirocumab (PRALUENT®)

Agent thérapeutique à base de petit ARN interférent (siRNA)

- Inclisiran (LEQVIO®)

3.1. Mécanisme d'action

Le recyclage du LDLR à la surface des cellules hépatiques normales régule le LDL-C plasmatique. La proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) est une protéase à sérine qui dégrade des récepteurs LDL-C, donc diminue l'expression des LDLR sur les cellules hépatiques, ce qui entraîne une augmentation du LDL-C plasmatique.

Immunothérapie anti-PCSK-9

Les anticorps monoclonaux évolocumab et alirocumab se lient spécifiquement à PCSK9, empêchant ainsi son interaction avec les LDLR. Cela préserve les récepteurs, augmentant leur disponibilité à la surface des cellules hépatiques. Cette action permet de capter davantage de LDL, favorisant leur élimination et réduisant ainsi les taux plasmatiques de LDL-C [103].

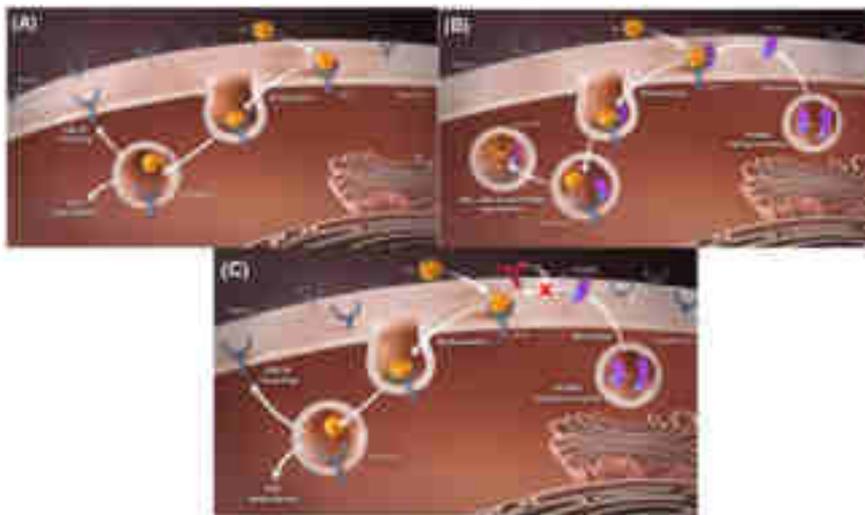


Figure 18: Mécanisme d'action de l'immunothérapie anti-PCSK-9. [103]

(A) Les hépatocytes expriment le LDLR qui se lie au LDL et l'élimine du plasma. Lors de l'internalisation, les vésicules contenant le complexe LDL-LDLR fusionnent avec les endosomes. Le LDLR revient à la surface des hépatocytes pour se lier à du LDL supplémentaire. Le LDL libre dans les endosomes est dégradé en lipides, acides gras libres et acides aminés. (B) Les hépatocytes produisent un précurseur de la PCSK9 qui subit un auto-clivage dans le réticulum endoplasmique et est finalement sécrété dans le plasma sous forme de PCSK9 fonctionnelle. La PCSK9 extracellulaire se lie aux récepteurs LDL à la surface de l'hépatocyte et est internalisée avec le complexe LDL-LDLR. Le complexe LDLR-PCSK9 est acheminé vers le lysosome pour être dégradé, empêchant ainsi le retour du LDL-R à la surface de l'hépatocyte. La concentration réduite de LDL-R à la surface des hépatocytes entraîne un taux plus faible d'élimination des LDL plasmatiques. (C) L'anticorps monoclonal dirigé contre la PCSK9 se lie à la PCSK9 circulante, bloquant l'interaction de la PCSK9 avec le LDL-R de la surface cellulaire. Le LDLR internalisé peut être recyclé au lieu d'être dégradé dans les lysosomes, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de LDLR à la surface cellulaire. Ce qui entraîne une augmentation de l'élimination des particules LDL.

SiRNA

L'inclisiran (Leqvio) est un petit ARN interférent (siRNA) qui cible spécifiquement l'ARN messager de PCSK9, bloquant ainsi sa traduction. Cela réduit la production de la protéine PCSK9, augmentant la disponibilité des récepteurs LDL et diminuant les taux de cholestérol LDL. L'inclisiran est conçu avec un résidu N-acétylgalactosamine qui le dirige spécifiquement vers le foie, où il exerce son action principale [104].

3.2. Les études cliniques

Essai FOURRIER – REPATHA

L'essai FOURRIER a étudié l'effet de l'évolocumab (REPATHA®), sur les taux de Lp(a) et le risque cardiovasculaire chez des patients atteints de MCVA.

Les résultats ont montré que l'évolocumab réduit la Lp(a) d'environ 27 % et diminue les événements coronariens majeurs (décès, infarctus du myocarde, revascularisation urgente), avec un effet plus marqué chez les patients ayant des taux élevés de Lp(a) (*Figure 19.A*) :

- Lp(a) au-dessus de la médiane (>37 nmol/L) : réduction du risque de 23 %
- Lp(a) en dessous de la médiane (≤ 37 nmol/L) : réduction de 7 %
- Lp(a) au-dessus du seuil clinique (> 120 nmol/L) : réduction du risque de 25 %
- Lp(a) en dessous du seuil clinique (≤ 120 nmol/L) : réduction de 11 %

Les réductions du risque absolu (ARR) et le nombre de patients à traiter (NNT) confirment ces résultats (*Figure 19.B*) :

- Lp(a) > 37 nmol/L : ARR de 2,49 %, NNT = 40
- Lp(a) ≤ 37 nmol/L : ARR de 0,95 %, NNT = 105
- Lp(a) > 120 nmol/L : ARR de 2,41 %, NNT = 41.
- Lp(a) ≤ 120 nmol/L : ARR de 1,41 %, NNT = 71.

Ainsi, les résultats de l'essai FOURRIER montrent que l'évolocumab est particulièrement bénéfique chez les patients présentant une Lp(a) élevée [104].

Le Absolute Risk Reduction (ARR) représente la différence absolue en termes de risque d'événements entre le groupe traité et le groupe contrôle. Il s'exprime en pourcentage et permet d'évaluer directement le bénéfice clinique du traitement.

Le Number Needed to Treat (NNT) est dérivé de l'ARR et indique le nombre de patients devant être traités pour prévenir un événement indésirable chez un patient. Plus le NNT est faible, plus le traitement est efficace.

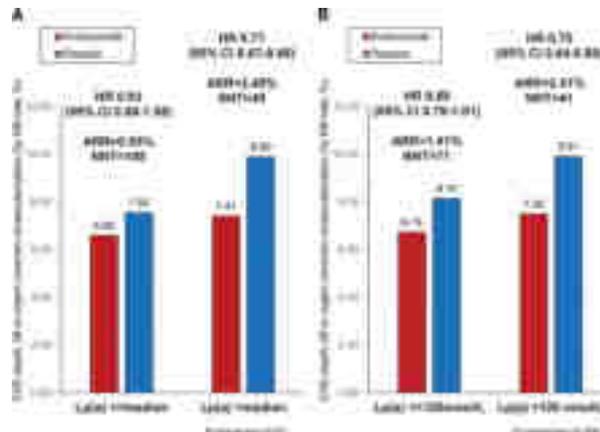


Figure 19: Efficacité de l'évolocumab en fonction de la concentration en Lp(a)[105]

Étude ODYSSEY – PRALUENT

L'étude ODYSSEY a évalué l'impact de l'alirocumab (PRALUENT®) sur les événements cardiovasculaires chez des patients ayant subi un syndrome coronarien aigu. Les résultats montrent une réduction de 23 % des niveaux de Lp(a) chez les patients traités.

L'efficacité de l'alirocumab a été analysée en fonction des quartiles initiaux de Lp(a). Le bénéfice du traitement (en termes de réduction absolue du risque et de réduction relative) est particulièrement marqué dans les quartiles 3 et 4 (Figure 20) :

- Quartile 3 : HR = 0,79 (0,66–0,94), ARR = 2,3 % (0,6–4,1 %), NNT = 43.
- Quartile 4 : HR = 0,83 (0,70–0,98), ARR = 2,1 % (0,2–3,9 %), NNT = 49.

L'alirocumab réduit donc efficacement le risque cardiovasculaire, surtout chez les patients ayant des taux initiaux de Lp(a) élevés [106].

Le terme MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) désigne un ensemble d'événements cardiovasculaires graves, incluant généralement le décès d'origine cardiovasculaire, l'IDM, et les AVC. Cette mesure composite est largement utilisée dans les essais cliniques pour évaluer l'impact des interventions thérapeutiques sur le risque cardiovasculaire.

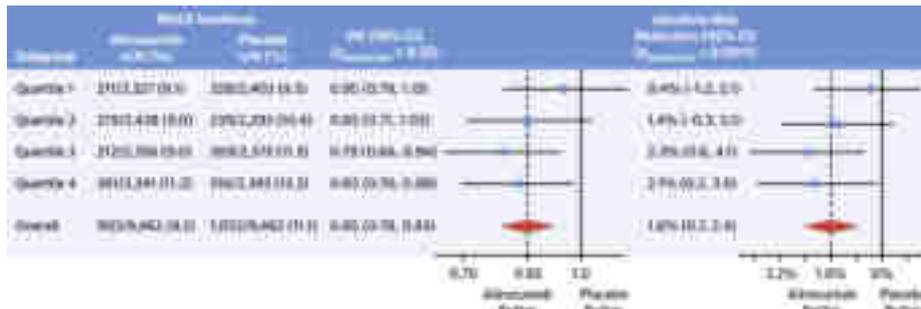


Figure 20: Effet relatif et absolu de l'alirocumab sur les MACE par quartile de Lp(a) de base [106]

Essais ORION-10 et ORION-11 – LEQVIO

Les essais ORION-10 et ORION-11 ont évalué l'efficacité, la tolérance et les effets secondaires de l'inclisiran sur 18 mois chez des patients à haut risque cardiovasculaire, dont les taux de LDL-cholestérol restaient élevés malgré un traitement par statines à dose maximale (avec ou sans traitement hypolipémiant supplémentaire).

Les données supplémentaires de ces essais ont montré une réduction d'environ 22 % des taux de Lp(a) après 510 jours de traitement (Tableau 5) [107].

Parameter	Inclisiran (n=781)	Placebo (n=780)	Placebo adjusted	P value
Total cholesterol	-33.8%	+0.4%	-33.1%	< 0.001
ApoB	-44.8%	-1.7%	-43.1%	< 0.001
Non-HDL-C	-47.4%	-0.1%	-47.4%	< 0.001
Triglycérides (median)	-14.8%	-2.3%	-12.8%	
Lp(a)* (median)	-21.9%	+3.7%	-25.6%	
HDL-C	+7.5%	+2.4%	+5.1%	

Tableau 5: Réduction des paramètres lipidiques après 510 jours de traitement par inclisiran dans les essais cliniques ORION-10 et ORION-11[107]

4. Conclusion

Les traitements actuels de la Lp(a) restent limités, avec peu d'options permettant une réduction significative et durable des taux plasmatiques. L'aphérèse, bien que très efficace, est une solution contraignante réservée aux cas sévères. Les inhibiteurs PCSK9 ont montré un effet modeste mais intéressant, mettant en lumière la nécessité de développer des approches plus ciblées.

II. Les nouvelles thérapies

De nouvelles thérapies ont été mises au point pour interrompre la production hépatique de Lp(a) en utilisant des agents qui ciblent directement l'ARN.

1. Les oligonucléotides antisens monocaténares (ASO)

1.1. Mécanisme d'action

Les oligonucléotides antisens monocaténares (ASO) empêchent l'expression des gènes en provoquant la dégradation de l'ARNm cible par l'action de la ribonucléase H1 (RNase H1). Après une injection sous-cutanée, les ASO se lient aux protéines plasmatiques, atteignent l'espace extracellulaire du foie, puis pénètrent dans les hépatocytes. À l'intérieur de ces cellules, le gène LPA transcrit deux allèles d'ARNm de l'apo(a). Les ASO se fixent sur cet ARNm, formant un complexe ARNm-ASO marqué qui est ensuite dégradé par la RNase H1, empêchant ainsi la production d'apo(a) [108].

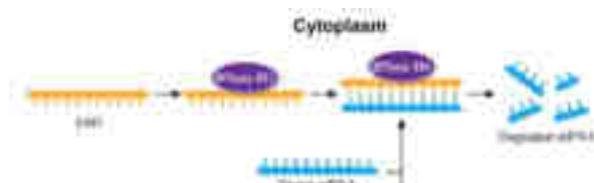


Figure 21: Mécanisme d'action des ASO [108]

1.2. ASO ciblant l'apo(a)

Le pelacarsen (anciennement connu sous le nom de IONIS-APO(a)-L_{Rx} et TQJ230) est un ASO ciblant l'apo(a), conjugué à la GalNac pour faciliter l'absorption spécifique dans les hépatocytes via le récepteur de l'asialoglycoprotéine. [30]

1.3. Résultats des études cliniques

a) Phase 1 [109]

Essai inscrit sous le numéro 2012-004909-27.

Cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo a été menée sur des adultes en bonne santé (18-65 ans) avec un IMC < 32 kg/m² et une concentration de Lp(a) ≥ 25 nmol/L (100 mg/L).

47 (23 %) des 206 volontaires sélectionnés ont été répartis au hasard pour recevoir le pelacarsen en dose unique ou en doses multiples ou un placebo.

- **Dose unique** : 16 participants (injection sous-cutanée de pelacarsen (50, 100, 200 ou 400 mg) ou placebo (ratio 3:1)).
- **Doses multiples** : 31 participants (six injections sur 4 semaines (100, 200 ou 300 mg, dose totale 600-1800 mg) ou placebo (ratio 4:1)).

En plus de l'évaluation de la sécurité clinique, la variation en pourcentage de la concentration de Lp(a) a été étudiée après 30 jours pour les doses uniques et après 36 jours pour les doses multiples.

Les résultats ont montré que pour les doses uniques il n'y a pas eu de diminution significative du taux de Lp(a). Pour les doses multiples, une réduction allant jusqu'à 77,8 % pour la dose la plus élevée (300 mg) a été observée (100 mg : -39,6 %, 200 mg : -59,0 %)

Une réduction similaire des OxPLs associés à l'apoB-100 et à l'apo(a) a été observée.

Les effets indésirables fréquemment observés sont des réactions légères au site d'injection. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Par conséquent, la tolérance globale peut être considérée comme bonne.

b) Phase 2A [110]

Essai enregistré avec le numéro NCT02414594.

Cette étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a évalué le pelacarsen chez des volontaires sains. Elle comprenait deux cohortes : une phase à dose unique croissante (10-120 mg) et une phase à doses multiples (10-40 mg, administrées aux jours 1, 3, 5, 8, 15, 22). Les objectifs principaux étaient d'évaluer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, avec un suivi des effets jusqu'au jour 90 (dose unique) et 113 (doses multiples).

Les résultats ont montré pour la phase à dose unique croissante (*Figure 22*), une réduction maximale de 85,3 % (± 7,1) avec une dose de 120 mg au jour 30. (10 mg : -26,2 % (± 5,4), 20 mg : -33,2 % (± 17,5), 40 mg : -43,5 % (± 14,3), 80 mg : -78,6 % (± 21,2), placebo : +2,8 % (± 21,5)). Un effet prolongé a été observé, avec des réductions maintenues jusqu'à 90 jours pour les doses élevées : 80 mg : -46 % et 120 mg : -44 %.

À doses multiples croissantes (Figure 23), une réduction maximale de -92 % (± 6,5) avec une dose de 40 mg a été observée. (10 mg : -66 % (± 21,8) et 20 mg : -80 % (± 13,7)). Un effet prolongé a été observé, avec des réductions maintenues jusqu'à 113 jours pour les doses élevées : 20 mg : -53 % et 40 mg : -58 %.

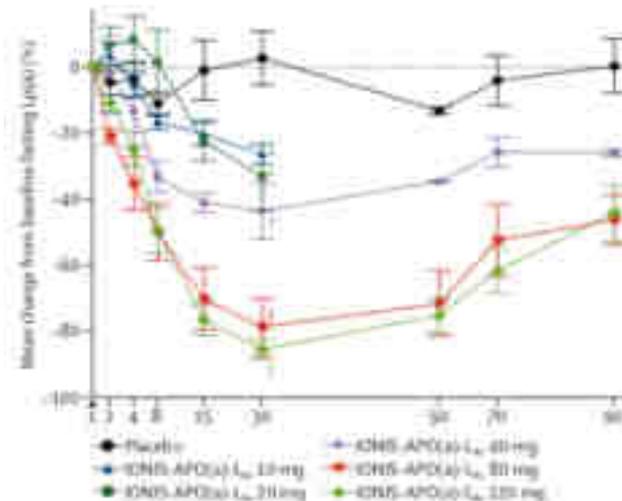


Figure 22: Variation moyenne en pourcentage de la concentration en Lp(a) dans l'essai clinique NCT02414594 du pelacarsen pour la phase à dose unique croissante

*p=0.0333. †p=0.0167. ‡p=0.0012. §p=0.0007.

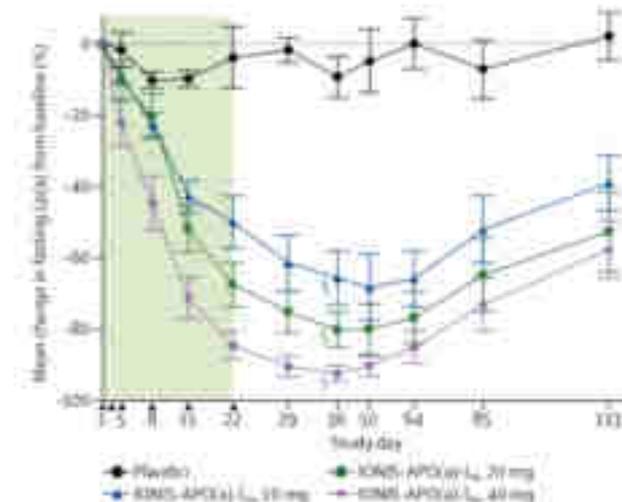


Figure 23: Variation moyenne en pourcentage de la concentration de Lp(a) dans l'essai clinique NCT02414594 du pelacarsen pour la phase à doses multiples

*p=0.0333. †p=0.0167. ‡p=0.0012. §p=0.0007.

Des réductions significatives en fonction de la dose de l'OxPL-apo(a), l'OxPL-apoB, C-LDL et d'apoB-100 ont également été montrées dans l'essai. Il a été observé une réduction de ses phospholipides oxydés de 70% et de LDL cholestérol de 20%.

Le pelacarsen est bien toléré et aucun événement indésirable grave lié au traitement n'a été signalé.

c) Phase 2B [111]

Cet essai clinique est enregistré avec le numéro NCT03070782.

C'est un essai clinique de phase 2, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, réalisé sur 286 patients avec une maladie cardiovasculaire établie et une concentration en Lp(a) ≥ 60 mg/dL. Les patients ont reçu le pelacarsen à différentes doses (20, 40, 60 mg à des fréquences variables) ou un placebo pendant 6 à 12 mois.

Les résultats ont montré que les doses plus fréquentes (20 mg chaque semaine) et les doses élevées (60 mg toutes les 4 semaines) sont les plus efficaces pour réduire la Lp(a). Le pelacarsen entraîne des réductions significatives et dose-dépendantes (*Figure 24*). Une diminution marquée a été observée pour les posologies :

- 20 mg toutes les semaines : -80 %.
- 60 mg toutes les 4 semaines : -72 %.

(20mg toutes les 4 semaines : -35 %, 40 mg toutes les 4 semaines : -56 %, 20 mg toutes les 2 semaines : -58 %)

Contre une diminution de 6% en moyenne avec le placebo, probablement due à des variations physiologiques.

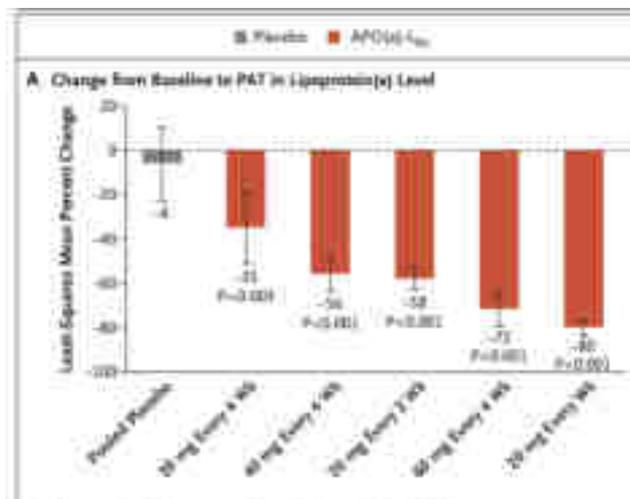


Figure 24 : Variation (en pourcentage) des niveaux de Lp(a) après 6 mois d'exposition au pelacarsen (à la semaine 25 dans les groupes ayant reçu des doses mensuelles et à la semaine 27 dans les groupes ayant reçu des doses plus fréquentes) [111]

De plus, le Pelacarsen montre une réduction progressive et soutenue des niveaux de Lp(a). La baisse commence dès les premières semaines, l'effet maximal est observé après 16 semaines. À 24 semaines, les réductions se stabilisent avec des différences nettes entre les groupes de traitement. Les doses plus élevées et/ou administrées plus fréquemment (comme 60 mg toutes

les 4 semaines ou 20 mg chaque semaine) entraînent des réductions plus marquées et rapides. Le placebo n'entraîne qu'une légère baisse (<10 %) qui reste stable dans le temps (Figure 25).

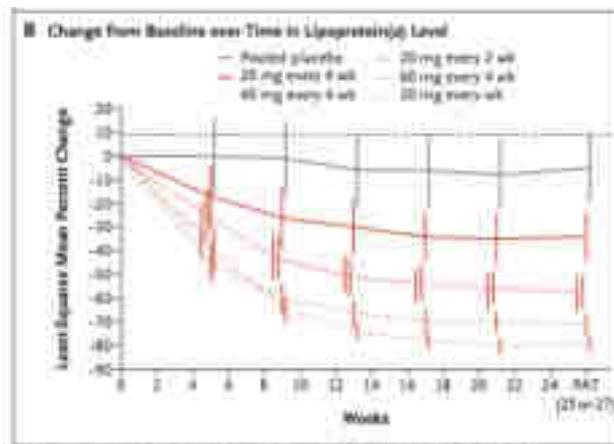


Figure 25: Variation (en pourcentage) des niveaux de Lp(a) au cours du traitement par Pelacarsen (selon les différentes posologies) [111]

Le pourcentage de patients ayant des niveaux de Lp(a) ≤ 50 mg/dL (125 nmol/L) à la fin de l'étude varie en fonction des doses et de la fréquence (Figure 26). L'essai montre une diminution marquée pour les posologies :

- 60 mg toutes les 4 semaines : 81 %.
- 20 mg chaque semaine : 98 %.

(20mg toutes les 4 semaines : 23 % des patients ont obtenu un des niveaux de Lp(a) ≤ 50 mg/dL (125 nmol/L), 40 mg toutes les 4 semaines : 62 %, 20 mg toutes les 2 semaines : 65 %).

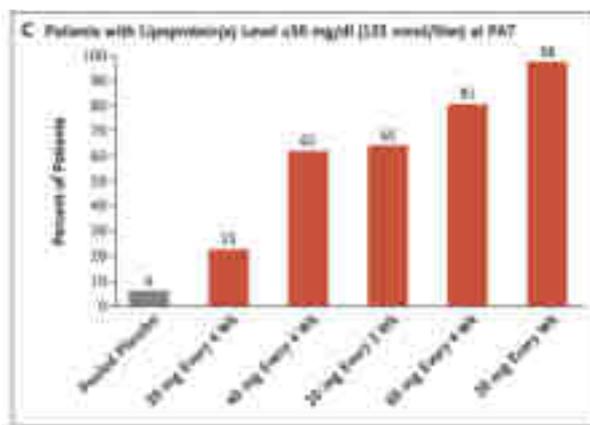


Figure 26: Pourcentage des patients ayant atteint une concentration en Lp(a) inférieure à 50 mg/dL (125 nmol/L) après le traitement par pelacarsen (en fonction des différentes posologies)[111]

Ces résultats sont prometteurs pour les patients avec des MCV persistantes malgré une prise en charge optimale.

La majorité des EI sont des réactions au site d'injection (27 % des patients sous Pelacarsen contre 6 % avec placebo). Les réactions incluait des rougeurs mais étaient généralement

légères. Aucun effet significatif sur les fonctions hépatiques, rénales ou les plaquettes n'ont été relevé. Le profil de sécurité est donc rassurant.

d) Phase 3 [112]

L'étude de phase 3 Lp(a) HORIZON (NCT04023552) vise à confirmer les résultats de phase 2 avec un échantillon plus large (8323 patients) et à évaluer l'impact à long terme du pelacarsen sur les événements cardiovasculaires majeurs. Cet essai randomisé, en double aveugle, porte sur des patients de 18 à 80 ans atteints d'une maladie cardiovasculaire établie et présentant une Lp(a) élevée (≥ 70 mg/dL ou ≥ 90 mg/dL).

Les critères principaux incluent la réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (décès CV, infarctus, AVC, revascularisation). Les objectifs secondaires évaluent la mortalité toutes causes confondues, la réduction du risque de maladie coronarienne et l'abaissement des taux de Lp(a) à un an. C'est une étape cruciale pour que le traitement puisse être approuvé pour une utilisation généralisée par les autorités de réglementation, comme l'EMA ou la FDA. Les résultats sont attendus en février 2026.

2. Les petits ARN interférents (siRNA)

2.1. Mécanisme d'action

Les siRNA double brin pénètrent dans l'hépatocyte et sont libérés de l'endosome et les deux brins d'ARN se dissocient en brin sens et antisens. Le brin antisens forme un complexe très stable avec le complexe de silençage induit par l'ARN (RISC) qui induit le clivage de l'ARNm cible, la dégradation par les exonucléases et la synthèse réduite de l'apo(a). Comme le complexe de siRNA avec RISC est très stable, il en résulte un clivage à long terme des transcrits ciblés avec une suppression de la production de protéines durant plus de 6 mois.

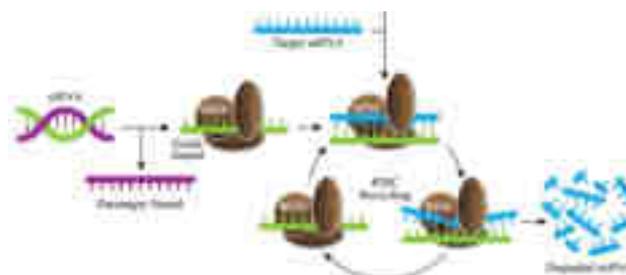


Figure 27: Mécanisme d'action des siRNA [108]

2.2. SiRNA ciblant l'apo(a)

Les molécules à ce jour à l'étude sont :

- Olpasiran (anciennement connu sous le nom AMG 890) – phase 3
- Zerlasiran (anciennement connu sous le nom SNL 360) – phase 2
- Lepodisiran (anciennement connu sous le nom LY3819469) – phase 3

2.3. Résultats des études cliniques de l'Olpasiran (AMG 890)

a) Phase 1 [113], [114]

Essai clinique enregistré sous le numéro NCT03626662.

Cette étude randomisée en double aveugle a évalué l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'AMG 890 chez 64 participants avec des taux élevés de Lp(a). Répartis selon leur concentration en Lp(a) (70–199 nmol/L et ≥ 200 nmol/L) avec un ratio 3:1 AMG 890/placebo, ils ont reçu des doses uniques de 2 à 225 mg. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées et les infections respiratoires, sans problème de sécurité identifié.

Les critères secondaires ont évalué la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'Olpasiran. Les résultats ont montré une réduction significative et dose-dépendante des concentrations de Lp(a) (*Figure 28*) :

- Cohortes 1 à 5 (Lp(a) 70-199 nmol/L) :
 - Réduction moyenne de 71 à 96 % (dépendant de la dose) au jour 43.
 - Réduction moyenne de 80 à 94 % (cohortes 2 à 5) au jour 113.
- Cohortes 6 et 7 (Lp(a) ≥ 200 nmol/L) :
 - Réduction moyenne de 75 % (9 mg) et 89 % (75 mg) au jour 43.
 - Réduction moyenne de 61 % (9 mg) et 80 % (75 mg) au jour 113.

De plus, les effets se sont maintenus pendant plus de 6 mois à des doses de 9 mg ou plus.

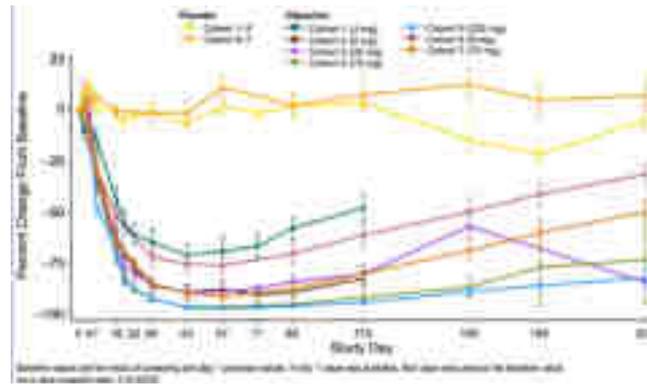


Figure 28: Pourcentage de changement de la Lp(a) par rapport à la ligne de base après une dose unique de placebo ou d'Olpasiran

L'étude pharmacocinétique a montré que l'AMG 890 a été rapidement absorbé, atteignant un pic à environ 7,5 heures. L'élimination sérique s'est faite en 2 à 3 jours, avec une demi-vie moyenne de 3 à 8 heures. Les expositions systémiques étaient légèrement plus faibles dans les cohortes ayant des niveaux de Lp(a) plus élevés. (Figure 29)

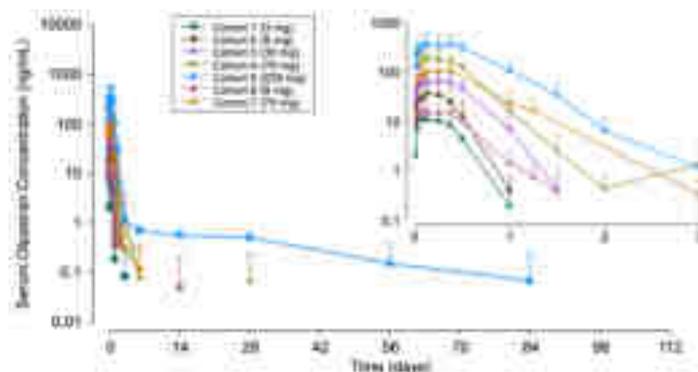


Figure 29: Profils moyens de concentration sérique d'Olpasiran en fonction du temps après une administration unique par voie sous-cutanée de 3, 9, 30, 75 ou 225 mg

b) Phase 2 [115]

Essai clinique enregistré sous le numéro NCT04270760

Cette étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a inclus 281 patients atteints de MCVA avec une Lp(a) > 150 nmol/L. Les participants ont reçu différentes doses d'olpasiran (10, 75, 225 mg toutes les 12 ou 24 semaines) ou un placebo sur une période de 48 semaines (36 semaines d'évaluation et 12 semaines de suivi).

Les résultats ont montré que les doses 75 mg et 225 mg (les plus élevées) administrées respectivement toutes les 12 ou 24 semaines montrent une diminution de plus de 95%. On peut noter que la dose de 225 mg administrée toutes les 24 semaines montre un léger affaiblissement de l'effet dans le temps, bien que la réduction reste importante (Figure 30.A).

La réduction Lp(a) atteint son maximum avec la dose de 225 mg toutes les 12 semaines à 36 semaines (-101,1%) et reste élevée à 48 semaines. La dose de 75mg toutes les 12 semaines montre également une réduction importante à 36 semaines (-97,5%) et reste élevée à 48 semaines. Quant aux autres doses, elles montrent des résultats moins satisfaisants : la dose 10mg montre une réduction de -70,5% à 36 semaines et la dose de 225 mg administrée toutes les 24 semaines montre une réduction importante à 36 semaines (-100,5%) mais dure moins dans le temps avec une réduction de -85,9 à 48 semaines (Figure 30.B).

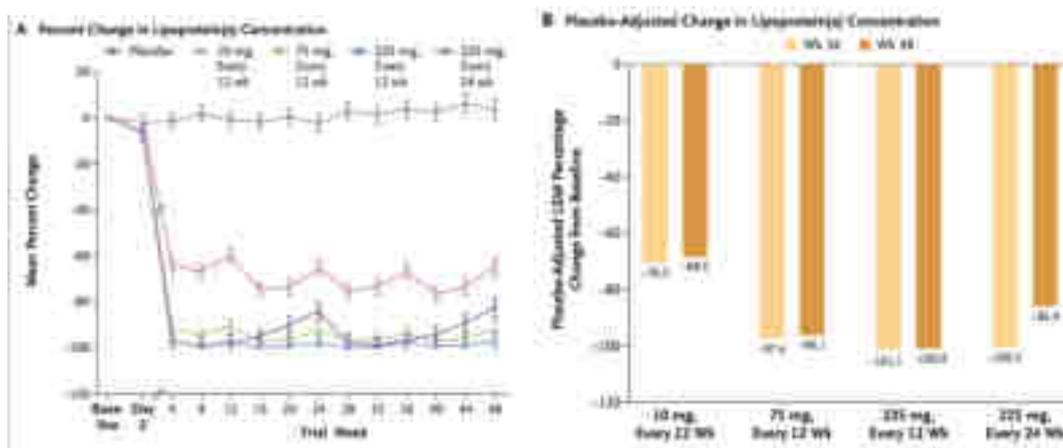


Figure 30: Pourcentage de variation de la concentration de lipoprotéine (a) (A) et pourcentage moyen de variation ajusté en fonction du placebo par rapport à la valeur initiale de la concentration de lipoprotéine (a) avec l'olpasiran aux semaines 36 et 48 (B)

Une réduction des concentrations de LDL-C et d'apolipoprotéine B a également été observée, bien que moindres par rapport à celle de la Lp(a). Le pourcentage moyen de variation de la concentration de LDL-C ajusté en fonction du placebo à 36 semaines variait de -22,6 % à -24,8 % selon la posologie d'olpasiran. Le pourcentage moyen de variation de la concentration d'apoB ajusté en fonction du placebo variait de -16,7 % à -18,9 % selon la posologie d'olpasiran.

Les effets secondaires observés sont principalement légers, localisés et transitoires. Bien qu'une phase de suivi de sécurité prolongée ait été mise en œuvre dans le cadre de l'essai actuel, un essai plus vaste et plus long est nécessaire pour évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de l'olpasiran.

c) Phase 3 [116]

Il s'agit de l'étude OCEAN(a) enregistrée sous le numéro NCT05581303.

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'effet du traitement par l'olpasiran, par rapport au placebo, sur le risque de décès par maladie coronarienne (décès par maladie coronarienne), d'infarctus du myocarde ou de revascularisation coronarienne urgente chez les participants atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et d'une Lp(a) ≥ 200 nmol/L. Les résultats de cet essai ne sont pas encore disponibles, ils sont attendus fin 2026. Il n'est donc pour l'instant pas possible de rendre compte de l'efficacité de olpasiran sur les évènements cardiovasculaires à long terme.

2.1. Résultats des études cliniques de le Zerlasiran (SNL360)

L'essai clinique de phase 1 (NCT04606602) a évalué le SLN360 chez 68 participants avec une Lp(a) ≥ 150 nmol/L. Cet essai a examiné l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du traitement à différentes doses, administrées en une seule fois ou de manière répétée. Les résultats ont montré une réduction maximale de Lp(a) allant jusqu'à 98 % pour la dose unique de 600 mg (*Figure 31.A*) et 99 % avec une administration répétée de 450 mg toutes les 8 semaines (*Figure 31.B*). L'effet était plus durable avec des doses multiples, mais s'atténuait légèrement sur le long terme *Figure 31.A et B*).

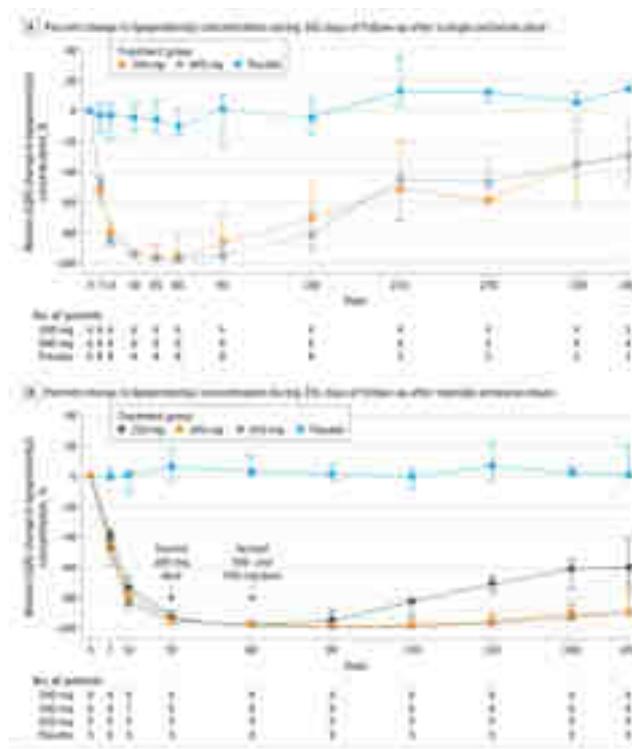


Figure 31: Pourcentage de variation des concentrations sérique de Lp(a) après administration de Zerlasiran (à différentes posologies) [117]

Des baisses modérées du LDL-C (-28 à -35 %), de l'apoB (-23 à -28 %) et des LDL oxydés (-26 %) ont également été observées.

Les effets indésirables rapportés étaient modérés, notamment des réactions au site d'injection (81 %) et des céphalées (33 %), sans événements graves [117].

En phase 2 (essai NCT05537571), l'étude a recruté 180 patients à haut risque cardiovasculaire avec une Lp(a) \geq 125 nmol/L pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement. Bien que terminée en juillet 2024, les résultats ne sont pas encore disponibles [118].

Le Zerlasiran n'a pas encore atteint le stade des essais cliniques de phase 3 à grande échelle pour évaluer ses effets sur les événements cardiovasculaires majeurs.

2.2. Résultats des études cliniques de le Lepodisiran (LY3819469)

L'essai clinique phase 1 (NCT04914546) a évalué le lepodisiran. Cet essai a été mené sur 48 participants sans antécédents cardiovasculaires mais présentant des niveaux élevés de Lp(a) (\geq 75 nmol/L). Les résultats pharmacocinétiques ont montré une augmentation rapide des taux plasmatiques, atteignant un pic dans les 10,5 heures suivant l'injection (Figure 32).

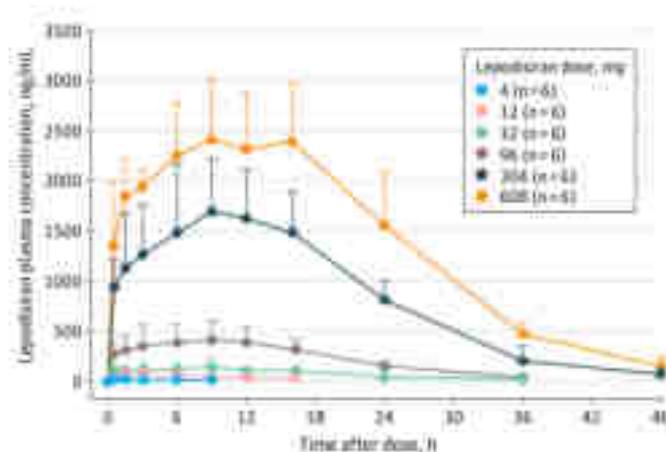


Figure 32: Concentrations plasmatiques du lepodisiran depuis l'administration de la dose jusqu'à 48 heures après l'injection [119]

Sur le plan pharmacodynamique, les réductions maximales de Lp(a) ont atteint jusqu'à 97 % pour la dose de 608 mg, 96 % pour 304 mg et 90 % pour 96 mg (Figure 33). Le traitement a été bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents étant des réactions transitoires au site d'injection [119].

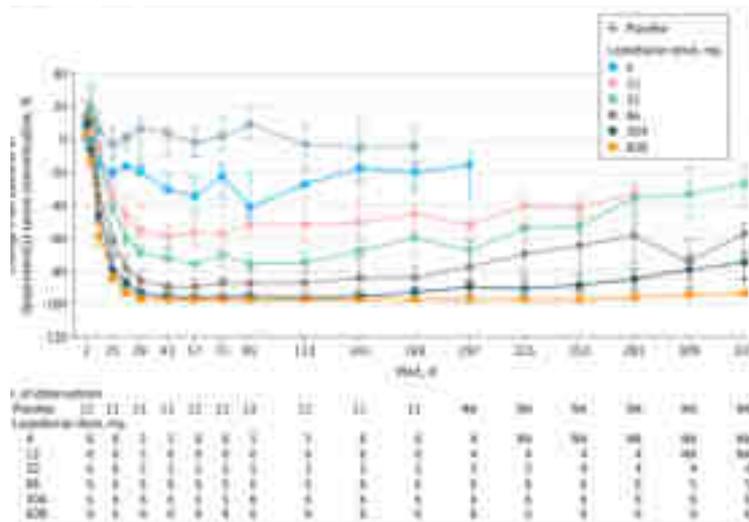


Figure 33: Pourcentage de changement dans les niveaux de lipoprotéine(a) de la ligne de base à 336 jours (48 semaines) après l'administration [119]

En phase 2 (essai NCT05565742), une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a été menée sur 320 patients présentant des niveaux élevés de Lp(a). Les principaux objectifs étaient de mesurer la réduction moyenne de Lp(a) jusqu'à 180 jours, ainsi que d'évaluer le pourcentage de patients atteignant des seuils de Lp(a) < 125 nmol/L et < 75 nmol/L, et d'observer les variations d'autres marqueurs, tels que l'apoB et la CRP ultrasensible. Les résultats n'ont pas encore été publiés [120].

La phase 3, connue sous le nom d'ACCLAIM-Lp(a) (essai NCT06292013), a débuté en mars 2024 et vise à évaluer l'impact du lepodisiran sur la réduction des événements cardiovasculaires majeurs chez 12 500 patients présentant une Lp(a) ≥ 175 nmol/L. Les participants inclus présentent soit une MCVA, soit un risque de premier événement cardiovasculaire dû à des facteurs tels que l'HF ou plusieurs facteurs de risque associés. Les résultats sont attendus pour 2029 [121].

3. Comparaison ASO et SiRNA

Les thérapies antisens et les petits ARN interférents représentent deux approches innovantes et particulièrement intéressantes pour réduire les taux de Lp(a).

Efficacité

Les deux molécules ont démontré, dans des études cliniques, une réduction significative des taux de Lp(a). Les résultats des études cliniques disponibles ont tout de même montré une efficacité supérieure de l'olpasiran (réduction de plus de 90%, allant jusqu'à 100% de Lp(a))

par rapport au pelacarsen (réduction de 80%). Ces 2 molécules ont un effet similaire sur les LDL-C (environs -20%).

Fréquence d'administration

Le pelacarsen demanderait une administration mensuelle. L'olpasiran demanderait une administration moins fréquente : une injection tous les 3 à 6 mois. Ce qui améliorerait l'adhérence du patient et faciliterait la prise en charge par les professionnels de santé.

Le coût de ces traitements ?

- Coût de production et d'administration

Les coûts de production du pelacarsen et de l'olpasiran dépendent de leurs mécanismes de synthèse, de la complexité de fabrication et des partenariats industriels. Bien que les données exactes restent confidentielles, les informations disponibles permettent une estimation comparative.

Les ASO sont fabriqués par synthèse chimique, ce qui entraîne des coûts fixes relativement élevés. En effet, les ASO non modifiés sont trop fragiles pour fonctionner correctement dans les cellules, d'où la nécessité d'y apporter des modifications chimiques. Ces ajustements augmentent le coût de production d'environ 30 à 50 % par rapport aux siRNA, qui, grâce à leur robustesse et à la facilité de trouver des séquences actives, sont souvent préférés dans les laboratoires pour leur capacité à inhiber l'expression des gènes [122]. De plus, la production d'Olpasiran suit un processus standardisé, adaptable à grande échelle grâce à la plateforme TriM™ permettant une réduction des coûts de production.

La plateforme TRiM™ d'Arrowhead est une technologie avancée qui améliore la conception et la délivrance des siRNA. Elle permet de cibler précisément les tissus spécifiques, d'améliorer la stabilité des molécules et de faciliter leur administration. Cette approche réduit la complexité structurelle des siRNA, simplifie les processus de synthèse et de purification, et diminue les coûts de production. [123]

La fréquence d'administration a également un impact sur les coûts, l'injection trimestrielle d'olpasiran par rapport à l'injection mensuelle de pelacarsen réduirait les coûts logistiques.

- Impact des politiques de santé – en France [124]

En France, le CEPS fixe les prix des médicaments remboursés en évaluant le Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu, tout en prenant en compte les comparateurs indirects en l'absence de concurrents directs [124].

Par exemple, l'inclisiran (siRNA indiqué pour la réduction du cholestérol LDL) présente une fréquence d'administration semestrielle et bénéficie d'un positionnement tarifaire élevé en France (environ 300 à 400 EUR par dose). Ce cas de figure pourrait influencer la fixation du prix d'olpasiran, qui partage des similitudes technologiques et une fréquence d'administration relativement faible.

Le pelacarsen, en tant que premier traitement ciblant spécifiquement la Lp(a), pourrait bénéficier d'un avantage de pionnier, permettant de négocier un prix élevé justifié par son innovation. L'arrivée de l'olpasiran, si plus efficace ou mieux toléré, pourrait forcer une réévaluation du prix du pelacarsen. Par ailleurs, l'olpasiran pourrait initialement voir son prix fixé en comparaison directe avec celui du pelacarsen, surtout si les bénéfices thérapeutiques sont jugés similaires.

L'introduction de concurrents comme le zerlasiran accentuerait cette concurrence, poussant le CEPS à rééquilibrer les tarifs selon les performances cliniques et les contraintes économiques. En résumé, bien que le pelacarsen bénéficie d'un avantage initial, l'évolution du marché avec de nouveaux traitements incitera le CEPS à ajuster les prix pour garantir un accès équitable tout en maîtrisant les coûts publics.

4. Muvalapline (LY3473329)

La muvalapline est le premier agent oral spécifiquement développé pour réduire les taux de Lp(a). C'est une petite molécule inhibitrice de la Lp(a) qui perturbe l'interaction non covalente initiale entre les domaines KIV7 et 8 de l'apo(a) et l'apo B₁₀₀, empêchant ainsi la liaison disulfure et la formation de Lp(a). Cette approche imite les variantes naturelles de l'apo(a) qui sont incapables d'interagir avec l'apoB₁₀₀, ce qui entraîne de faibles niveaux de Lp(a).



Figure 34: Schéma du mécanisme d'action de la muvalapline[125]

Dans les essais cliniques la muvalapline est également connu sous le nom LY3473329
Les études précliniques ont démontré que la muvalapline entraînait des réductions de la formation de Lp(a) dans les réactions d'assemblage in vitro et dans les taux de Lp(a) circulante chez les macaques cynomolgus traités par la muvalapline [125].

4.1. Résultats des essais cliniques

a) Phase 1 [125]

Essai clinique enregistré sous le numéro NCT04472676

C'est une étude de sécurité, de tolérance et de pharmacocinétique de doses uniques et multiples croissantes sur 114 sujets sains. Les participants ont été répartis en deux groupes :

- Doses uniques ascendantes : 1 mg à 800 mg (55 participants).
- Doses multiples ascendantes : 30 mg à 800 mg par jour pendant 14 jours chez les individus ayant des niveaux de Lp(a) \geq 30 mg/dL (59 participants).

Les résultats pharmacocinétiques ont montré un pic de concentration entre 2 et 6 heures après administration, avec des demi-vies variant de 70 à 414 heures selon la dose.

L'étude de la pharmacodynamie a révélé une réduction placebo-ajustée de 63 % à 65 % dès le 14^e jour pour des doses \geq 100 mg et que 93 % des participants atteignent des niveaux de Lp(a) $<$ 50 mg/dL à la fin du traitement. Les effets ont persisté après l'arrêt du traitement, avec un retour aux niveaux de base entre 29 et 64 jours. Aucun impact significatif sur les niveaux de cholestérol total, LDL, HDL ou triglycérides n'a été observé.

Les effets indésirables, majoritairement légers et transitoires, incluaient des céphalées (33 % pour les doses uniques, 31 % pour les doses multiples), des douleurs dorsales (13 %), une fatigue (11 %), ainsi que des nausées et diarrhées pour le groupe à doses multiples. La fréquence des signalements des EI n'était pas dépendante de la dose de muvalapline administrée. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Un événement indésirable (acné) a été considéré par l'investigateur comme étant lié au médicament à l'étude.

En raison de l'homologie entre l'apo(a) et le plasminogène, l'étude a également évalué les effets hémostatiques. Une réduction modérée de l'activité du plasminogène (jusqu'à 14 % à 500 mg) a été observée, mais les niveaux sont revenus à la normale après arrêt du traitement.

b) Phase 2 [126]

Essai clinique enregistré sous le numéro NCT05563246, également connue sous le nom KRAKEN.

Cette étude de phase 2, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du LY3473329 administré une fois par jour par voie orale chez 233 adultes présentant un taux de Lp(a) ≥ 175 nmol/L et présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires (défini comme une maladie coronarienne, un AVC ou une maladie artérielle périphérique ou une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse équivalente (HF ou diabète de type 2)). Les résultats n'ont pas été publiés et le plan de développement clinique en cours de cet agent reste inconnu.

Les premiers résultats sur la muvalapline montrent son potentiel à réduire significativement les taux de Lp(a) par voie orale, offrant une alternative pratique aux injections. Bien que ses effets soient moins prononcés que ceux des agents parentéraux, l'absence d'injection pourrait être avantageuse pour certains patients. De plus, les méthodes de dosage actuelles pourraient sous-estimer son efficacité réelle, en ne différenciant pas l'apo(a) liée à l'apoB de celle liée à la muvalapline. Des essais cliniques à grande échelle seront nécessaires pour confirmer ses effets sur le risque cardiovasculaire et sa sécurité à long terme [127].

5. CTX320

Le potentiel thérapeutique de l'édition génomique a transformé l'espoir de traitement des patients atteints d'une série de maladies rares, où la capacité à réduire spécifiquement l'expression des protéines peut modifier l'histoire naturelle et les résultats cliniques. Cela a maintenant évolué vers le potentiel de traiter plusieurs formes de dyslipidémie, avec des preuves précoces de réduction du LDL-C chez les humains traités par édition génomique ciblant PCSK9. Cette technologie est également orientée vers le potentiel de réduction de la synthèse hépatique de l'apo(a). Les premières preuves chez les primates non humains ont démontré que l'ARNm Cas9 et l'ARN guide encapsulés dans une nanoparticule lipidique (CTX320) produisaient une réduction dose-dépendante (0,5, 1,5 et 3 mg/kg) de Lp(a) de 20 %, 80 % et 90 %, respectivement. Le CTX320 a été bien toléré chez les primates non humains [127] [128].

Mécanisme d'action CRISPR-Cas9 [129]

Le système CRISPR-Cas9 est un outil d'édition génomique qui permet de modifier l'ADN de manière précise et ciblée. Il est composé d'un fragment d'ARN guide (CRISPR) qui reconnaît une séquence spécifique sur l'ADN, et d'une enzyme appelée Cas9 qui agit comme des "ciseaux moléculaires" en coupant les deux brins de l'ADN à cet endroit précis. Après cette coupure, les mécanismes naturels de réparation de la cellule entrent en jeu, permettant soit d'inactiver le gène ciblé, soit d'introduire des modifications spécifiques si un brin d'ADN modèle est fourni.

CRISPR-Cas9 est une avancée majeure en biotechnologie, son utilisation pose des défis scientifiques, éthiques et réglementaires [129]:

- Les erreurs et mutations involontaires ("off-target effects") : Risque de modifications non ciblées du génome, pouvant entraîner des dysfonctionnements cellulaires ou des maladies, comme le cancer.
- La transmission héréditaire des modifications génétiques : Les altérations génétiques transmissibles posent des enjeux éthiques, avec des conséquences imprévisibles pour les générations futures.
- Risque écologique : Le "Gene Drive" (forcer la transmission d'un gène) peut déséquilibrer les écosystèmes en modifiant des espèces entières.
- Dérives éthiques : L'usage thérapeutique pourrait dériver vers l'eugénisme, visant à créer des individus "améliorés".

III. Stratégies thérapeutiques exploratoires

1. Ciblage des oxPL de la Lp(a) pour réduire les effets pro-athérogènes de Lp(a)

Des anticorps spécifiques (ex : E06) neutralisent les oxPL associés à Lp(a), atténuant ainsi l'activation inflammatoire des monocytes et potentiellement le risque cardiovasculaire. Les stratégies thérapeutiques visant à neutraliser les OxPL pourraient réduire l'inflammation artérielle et le risque de maladies cardiovasculaires [31].

2. Inhibition de la glycolyse réduisant l'effet pro-inflammatoire de la Lp(a) - PFK158

PFK158, inhibiteur spécifique de PFKFB3 (étudié pour ses propriétés anti-inflammatoires et anti-tumorales), réduit de manière significative la glycolyse et l'inflammation dans les cellules

endothéliales stimulées par la Lp(a) (diminution de ICAM-1, IL-6 et MCP-1) et limite la migration transendothéliale des monocytes.

Bien que ces inhibiteurs soient disponibles pour la recherche, leur usage clinique reste exploratoire [77].

3. Blocage IL-6

Le tocilizumab, un anticorps monoclonal bloquant le récepteur de l'IL-6, a montré une réduction des concentrations sériques de Lp(a) jusqu'à 50 % chez des patients atteints de PR, contrairement aux inhibiteurs de TNF- α (comme l'adalimumab), qui n'ont pas cet effet.

Cependant, ces résultats ont été obtenus chez des patients souffrant de PR, il reste à confirmer si cet effet est transposable aux individus sans inflammation systémique [76].

4. L'inhibition de l'angiopoïétin-Like Protein 3

De faibles niveaux de TG et d'autres lipides sont observés chez les individus présentant des mutations de perte de fonction dans ANGPTL3 codant pour l'angiopoïétin-Like Protein 3. C'est une protéine clé impliquée dans le métabolisme lipidique, en inhibant les lipases responsables de la dégradation des lipides.

Une thérapie par anticorps monoclonal, l'évinacumab (REGN1500), et une thérapie ASO : IONIS ANGPTL3-LRx (ISIS 703802) ont émergé comme des approches pour réduire les lipides athérogènes. L'évinacumab (Evkeeza®) a eu son AMM en 2021 en Europe et aux États-Unis pour HFHo. Cet anticorps réduit le LDL-C de manière indépendante du récepteur LDL [130]. Les détails spécifiques sur la réduction des niveaux de Lp(a) avec l'Évinacumab sont limités. Le traitement par IONIS ANGPTL3-LRx a montré une réduction significative de la Lp(a) (jusqu'à 57 %) a été observée à une dose de 60 mg [131].

Les données sont encore insuffisantes pour confirmer l'impact de ce traitement sur la Lp(a) mais ces traitements pourraient représenter une stratégie thérapeutique dans la gestion des dyslipidémies complexes puisqu'ils ont un effet "multi-cibles".

PARTIE 4 : RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Actuellement, les recommandations sur la prise en charge de la Lp(a) sont en constante évolution, avec un intérêt croissant pour le dosage systématique et la stratégie personnalisée.

I. Recommandations actuelles sur la gestion de la Lp(a)

1. Les directives cliniques

La mesure de la Lp(a) est recommandée par plusieurs directives cliniques majeures, notamment celles de l'AHA/ACC (2018), de l'ESC/EAS (2019), de la National Lipid Association (NLA) et de l'AACE/ACE. La position la plus stricte est celle de l'ESC/EAS, qui recommande une mesure au moins une fois dans la vie de chaque adulte, une directive également adoptée par la Société canadienne de cardiologie en 2021 et mise à jour par la NLA en 2024 [79]. Cette recommandation universelle est particulièrement pertinente pour la prévention primaire [88].

2. Reclassification du risque de MCV

2.1. Stratification du risque

Le risque cardiovasculaire évalue la probabilité de survenue d'un événement cardiovasculaire (lié à l'athérosclérose) sur une période donnée, en tenant compte de plusieurs facteurs de risque.

Les principaux outils d'évaluation sont :

- Framingham Risk Score (FRS) : Utilisé en Amérique du Nord pour estimer le risque d'événements cardiovasculaires sur 10 ans, basé sur l'âge, le sexe, le cholestérol total et HDL, la pression artérielle, le tabagisme et le diabète.
- SCORE et SCORE2 : Recommandé par l'ESC et EAS pour estimer le risque le risque d'évènement cardiovasculaire fatal et non fatal sur 10ans d'un patient asymptomatique, prenant en compte l'âge, le sexe, le cholestérol non-HDL, la pression artérielle systolique et le tabagisme, avec des ajustements régionaux (*Annexe 2 à 5*).
- QRISK3 : Spécifique au Royaume-Uni, il inclut des facteurs supplémentaires comme l'origine ethnique, les antécédents familiaux et certaines maladies chroniques.

Le Reynolds Risk Score peut également être cité, il intègre des biomarqueurs inflammatoires comme la CRP ultrasensible (un biomarqueur inflammatoire qui reflète les processus sous-jacents de l'athérosclérose) et du risque cardiovasculaire et les antécédents familiaux, mais son

utilisation reste limitée à des contextes spécifiques (identification des personnes à haut risque avec des facteurs de risque non traditionnels).

Stratification du risque cardiovasculaire selon le modèle SCORE – SCORE2 (*Annexe 2 à 5*) :

	<50 years	50-69 years	≥70 years ^a
Low-to-moderate CVD risk: risk factor treatment generally not recommended	<2.5%	<5%	<1.5%
High CVD risk: risk factor treatment should be considered	≥2.5 to <7.5%	≥5 to <10%	≥1.5 to <10%
Very high CVD risk: risk factor treatment generally recommended ^b	≥7.5%	≥10%	≥10%

Tableau 6 : Catégories de risque de maladies cardiovasculaires basées sur SCORE2 et SCORE2-OP chez des personnes apparemment en bonne santé en fonction de l'âge (prévention primaire)

- Risque cardiovasculaire bas à modéré : SCORE2 correspondant en fonction de l'âge (*Tableau 6*) ou :
 - o Patients jeunes avec diabète de moins de 10 ans (âge < 35 ans si diabète type 1 ; < 50 ans si diabète type 2) sans autre facteurs de risque cardiovasculaire
- Haut risque cardiovasculaire : SCORE2 correspondant en fonction de l'âge (*Tableau 6*) ou :
 - o Un facteur de risque cardiovasculaire (pression artérielle > 180/110 ; triglycérides > 3,1 g/L ; LDL-C > 1,9 g/L).
 - o Hypercholestérolémie familiale sans autre facteur de risque cardiovasculaire
 - o Diabète sans atteinte d'organe, avec durée > 10 ans ou avec autre facteur de risque cardiovasculaire
 - o Insuffisance rénale modérée avec débit de filtration glomérulaire 30 < DFG < 59 mL/min/1,73 m²
- Très haut risque cardiovasculaire : SCORE2 correspondant en fonction de l'âge (*Tableau 6*) ou :
 - o Prévention secondaire (syndrome coronaire aigu, angor, revascularisation coronaire, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs)
 - o Hypercholestérolémie familiale avec autre facteur de risque cardiovasculaire
 - o Diabète avec atteinte d'organe ou au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire ou diabète de type 1 d'une durée > 20 ans
 - o Insuffisance rénale chronique sévère DFG < 30 mL/min/1,73 m²

Les recommandations ESC/EAS préconisent une approche globale combinant modifications du mode de vie et traitement pharmacologique en fonction du niveau de risque évalué par le SCORE – SCORE2 (*Annexe 6*) [27].

2.2. Reclassification du risque de MCV après dépistage de Lp(a)

L'étude prospective des résultats de Bruneck a démontré que l'ajout du dépistage de la Lp(a) à une évaluation initiale du risque cardiovasculaire basée sur le score de Framingham et le score de Reynolds améliorerait de manière significative la discrimination et la reclassification des risques. Le dépistage de Lp(a) a particulièrement contribué à la reclassification des individus initialement classés comme étant à risque intermédiaire, entraînant une amélioration nette de la reclassification globale de près de 40 % des participants :

Chez les participants ayant présenté un événement cardiovasculaire (cas, n = 41), 11 individus (26,8 %) ont été reclassés dans la catégorie à haut risque, tandis que 4 individus (9,8 %) ont été reclassés dans la catégorie à faible risque. Parmi les participants n'ayant pas présenté d'événement cardiovasculaire (non-cas, n = 120), 13 individus (10,8 %) ont été reclassés dans la catégorie à haut risque et 40 individus (33,3 %) dans la catégorie à faible risque. Globalement, 22,5 % des non-cas et 17,1 % des cas ont été reclassés, représentant une amélioration nette globale de 39,6 % (NRI). (*Figure 35*).

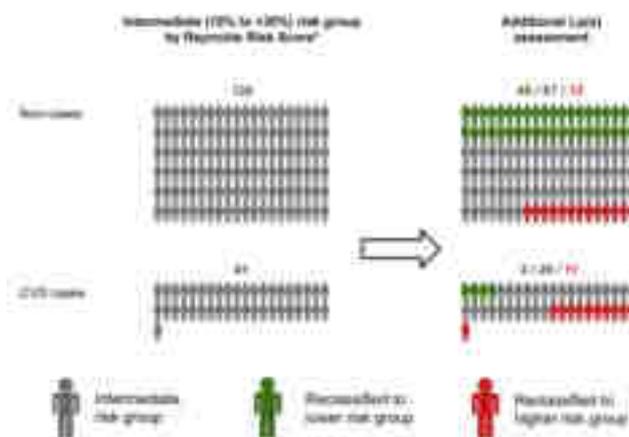


Figure 35: Reclassification des individus qui devraient être à un risque intermédiaire de maladie cardiovasculaire sur 15 ans par évaluation supplémentaire de Lp(a). [132]

Ces résultats soulignent une amélioration notable dans la prédiction du risque cardiovasculaire, en particulier chez les patients à risque intermédiaire [132].

Dans une étude complémentaire, Nurmohamed et al. ont confirmé les conclusions de l'étude Bruneck, montrant que le dépistage de la Lp(a) reclassait 31 % des individus ayant des niveaux très élevés de Lp(a) (> 99e percentile) dans une catégorie de risque supérieur en prévention primaire (basée sur l'algorithme SCORE) et 62,5 % en prévention secondaire (basée sur l'algorithme SMART).

En effet, en prévention primaire, après inclusion de la Lp(a), dans la catégorie à faible risque, 11 patients sur 55 initialement classés (20 %) ont été reclassés vers une catégorie supérieure. Dans la catégorie intermédiaire, 11 patients sur 12 (91,7 %) ont été reclassés. En prévention secondaire, l'inclusion de la Lp(a) a permis de reclasser 6 patients à faible risque sur 8 (75 %) dans une catégorie supérieure. Les taux de reclassification vers une catégorie supérieure étaient de 66 % (12 sur 18 patients) dans la catégorie à risque modéré, 100 % (8 sur 8 patients) dans la catégorie à risque élevé et (4 sur 4 patients) dans la catégorie à risque très élevé. [133] (Figure 36).

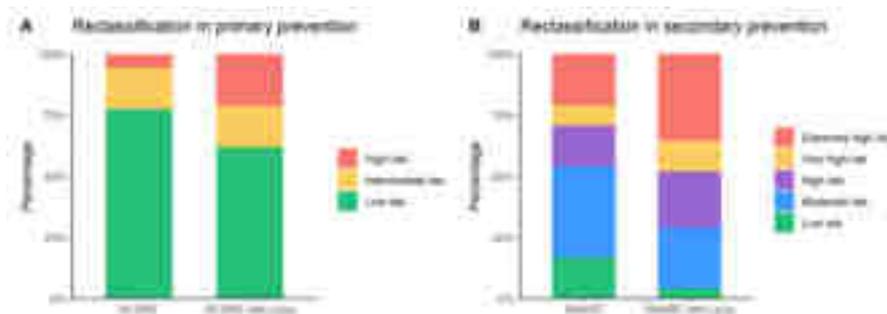


Figure 36: Reclassification du risque chez les patients présentant un taux de lipoprotéine(a) très élevé en prévention primaire et secondaire. [133]

Dans ses dernières recommandations, l'EAS mentionne d'ailleurs qu'un taux élevé de Lp(a) devrait être incorporé comme variable prédictive dans les équations de risque spécifiques à chaque pays pour la prévention primaire et secondaire des MCVA [72].

3. Recommandations de dosage

3.1. Quand doser la Lp(a) ?

Les recommandations de ESC/EAS de 2019 sur la gestion des dyslipidémies :

La mesure de la Lp(a) doit être envisagée au moins une fois dans la vie de chaque personne, si elle est disponible, pour identifier les personnes qui ont hérité d'un taux extrêmement élevé de Lp(a) ≥ 180 mg/dL (≥ 430 nmol/L) et qui présentent donc un risque très élevé de MCVA au cours de la vie, approximativement équivalent au risque associé à l'HFHe. Elle doit également

être envisagée chez les patients avec des antécédents familiaux de CVD prématurée et chez les patients qui présentent un risque estimé à 10 ans de MCVA proche du seuil entre risque élevé et risque modéré [26].

La déclaration de consensus de la Société européenne d'athérosclérose (EAS) de 2022 sur la Lp(a) dans les MCVA et la sténose aortique a ajouté des recommandations [72] :

- Un test en cascade pour un taux élevé de Lp(a) est recommandé dans les cas d'HF, d'antécédents familiaux de Lp(a) (très) élevé et d'antécédents personnels ou familiaux de MCVA.
- Le dépistage est également recommandé chez les jeunes ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique ou des antécédents familiaux d'MCVA prématurée ou de Lp(a) élevé et aucun autre facteur de risque identifiable.

3.2. Notion de seuil de risque

Les dernières recommandations (EAS 2022) recommandent d'utiliser des seuils pour identifier les niveaux de Lp(a) associés à un risque cardiovasculaire significatif [72]:

- « Rule out » (exclure un risque significatif)
Lp(a) < 30 mg/dL ou < 75 nmol/L : faible probabilité que la Lp(a) contribue au RCV
- « Rule-in » (confirmer un risque significatif)
Lp(a) > 50 mg/dL ou > 125 nmol/L → RCV élevé attribuable à la Lp(a).
- Zone intermédiaire (« grey zone »)
Lp(a) comprise entre 30–50 mg/dL (ou 75–125 nmol/L) : situation incertaine. Dans cette zone, il faut prendre en compte d'autres facteurs de risque cardiovasculaires pour affiner l'évaluation du patient.

4. Recommandations de traitements

En l'absence de traitement spécifique de réduction de Lp(a), celles-ci se concentrent sur la gestion d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

En raison des preuves d'une relation continue entre la concentration de Lp(a) et le risque absolu de MCVA, l'EAS recommande une gestion plus intensive des facteurs de risque chez les individus ayant une concentration élevée de Lp(a) et un risque cardiovasculaire de base accru, afin de personnaliser la prise en charge.

Primary Prevention	Total CV Risk (2020/21)	Lp(a) concentration				
		< 10 mg/dL	10-129 mg/dL	130-149 mg/dL	150-199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Low	< 5%	Low	Low	Low	Low	Low
Low to High	5-10%	Low	Low	Low	Low to High	High
High	10-20%	Low	Low	Low to High	High	High
Very High	≥ 20%	Low	Low to High	High	High	High
Secondary Prevention	High to Very High	High	High	High	High	High

Tableau 7: Les stratégies d'intervention en fonction du risque cardiovasculaire total et de la concentration de Lp(a). [26]

Cette approche est également cohérente avec les données d'observation montrant que le risque de faire un événement cardiovasculaire pour les personnes ayant une Lp(a) élevée mais un score de santé cardiovasculaire sain n'est que d'un tiers de celui des personnes ayant une Lp(a) élevée mais un score malsain [72].



Figure 37: Lp(a) et risque cardiovasculaire global en fonction du score de santé cardiovasculaire (incluant l'indice de masse corporelle (IMC), un score d'alimentation saine (HDS), l'activité physique, le statut tabagique, la pression artérielle et le taux de cholestérol total) selon l'étude EPIC-Norfolk[26]

L'étude EPIC-Norfolk a démontré qu'adopter un mode de vie sain peut réduire le risque cardiovasculaire de 1/3 à 2/3, même en présence d'une Lp(a) > 50mg/dL (Figure 37). Cette observation soutient les recommandations des EAS/ESC de 2019 sur la gestion des dyslipidémies et de 2021 sur la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique. Cependant, l'adhésion aux changements de mode de vie et aux traitements reste un défi pour les patients et les professionnels de santé. Ces lignes directrices proposent une approche progressive pour intensifier les traitements, en tenant compte des profils et des préférences des patients.

Plusieurs stratégies peuvent être mises en place pour renforcer l'adhésion, s'inscrivant dans une prise en charge personnalisée et proactive, avec un processus décisionnel partagé entre le patient et le professionnel de santé [26] [27].

On peut notamment citer :

- Fixer des objectifs SMART (Specific, Measurable, Achievable, Realistic, and Timely (spécifiques, mesurables, réalisables, réalistes et temporels)) puis assurer le suivi des objectifs et consigner les progrès réalisés dans un dossier commun.
- Utilisez la méthode OARS (Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, Summarising when discussing behaviour changes (Questions ouvertes, affirmation, écoute réflexive, faire un résumé lors de discussions sur les changements de comportement)).
- Explorer la motivation et identifier l'ambivalence. Peser le pour et le contre du changement, évaluer et renforcer l'efficacité personnelle et la confiance en soi, et éviter les discussions circulaires.
- Offrir du soutien et établir une alliance avec le patient et sa famille.
- Impliquez le partenaire, les autres membres du ménage ou le soignant qui peuvent avoir une influence sur le mode de vie du patient.
- Adaptez les conseils à la culture, aux habitudes et à la situation de chaque patient.

4.1. Mesures hygiéno-diététiques

En plus de l'étude EPIC-Norfolk, l'étude *The Copenhagen City Heart Study* met en évidence l'impact des facteurs de risque en plus d'une Lp(a) élevée sur le risque cardiovasculaire.

L'étude *The Copenhagen City Heart Study*, également connue sous le nom de « Østerbroundersøgelsen » a montré que le risque absolu d'IDM et de cardiopathie ischémique sur 10 ans chez les femmes et les hommes augmente avec l'augmentation des taux de Lp(a), le tabagisme, l'HTA et l'âge.

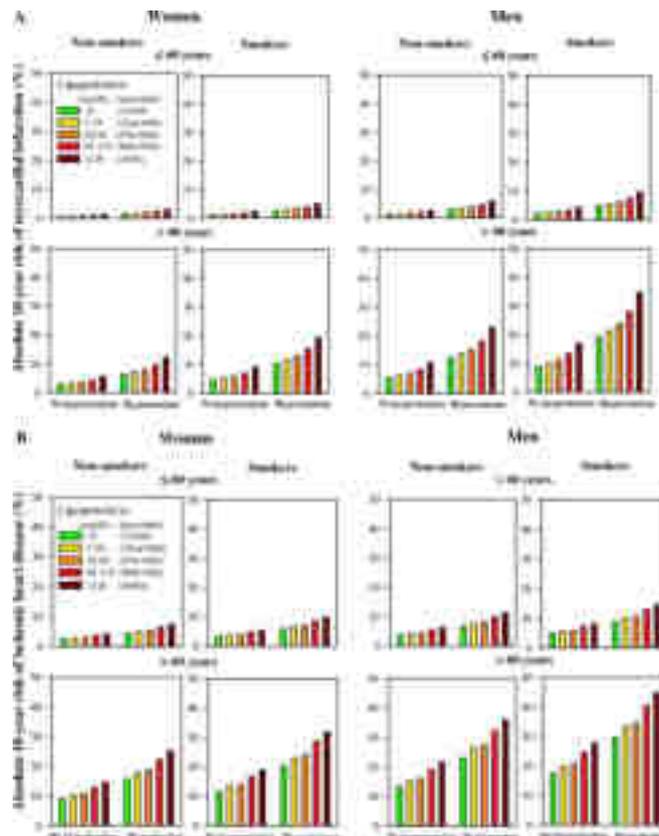


Figure 38: Risque absolu sur 10 ans d'IDM (A) et de cardiopathie ischémique (B) selon les taux de lipoprotéine (a), le sexe, le tabagisme, l'hypertension et l'âge.[89]

Cela souligne l'importance de la gestion des facteurs de risque chez les individus présentant des taux élevés de Lp(a). Par exemple, les hommes ayant des taux élevés de Lp(a) mais ne fumant pas et sans hypertension voyaient leur risque de maladie cardiaque ischémique à 10 ans réduit d'environ 20 % par rapport à ceux ayant des taux similaires mais étant fumeurs et hypertendus (Figure 38) [89].

a) Alimentation et activité physique

Les facteurs alimentaires influencent le développement des MCV soit directement, soit par leur action sur les facteurs de risque traditionnels, tels que les lipides plasmatiques, la PA ou les taux de glucose.

Le Programme national nutrition santé (PNNS), plan d'information et d'action d'envergure vis-à-vis de la nutrition associé à une promotion de l'activité physique, a été lancé en France en 2001. Les 4 messages essentiels à visée de prévention cardiovasculaire sont :

- La promotion de la consommation de fruits et légumes (objectif : 5 fruits et légumes/j) ;
- La consommation de poisson 2 fois/semaine ;
- La limitation de la consommation des graisses saturées, des produits sucrés, du sel ;

- La promotion de l'activité physique : au moins 30 minutes 5 jours/semaine

Il est également recommandé de limiter la consommation d'alcool à un maximum de 100 g par semaine (en pratique, 1 verre par jour) sans distinguer le type de boisson.[134]

b) Hypertension artérielle

D'après la Société française de cardiologie, l'hypertension artérielle constitue un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire. Cette pathologie fréquente et silencieuse chez l'adulte résulte souvent de facteurs génétiques ou environnementaux, tels que le surpoids, la sédentarité, la consommation d'alcool ou un apport excessif en sel. En réponse à l'hypertension, les artères se rigidifient, qui associé à l'athérosclérose, accélère la réduction du diamètre des vaisseaux sanguins. Un contrôle annuel de la tension artérielle est recommandé dès 40 ans [134]. L'objectif est d'atteindre une PA<140/90mmHG d'après les lignes directrices de l'EAS/ESC de 2019 et 2021 [26] [27].

c) Tabagisme

D'après la Société française de cardiologie, le tabagisme diminue l'apport en oxygène dans le sang et augmente le risque de formation de caillots en favorisant l'agrégation plaquettaire, l'élévation du taux de fibrinogène et la viscosité sanguine. Il contribue également à l'inflammation des vaisseaux sanguins et réduit la concentration plasmatique en HDL-C, un facteur protecteur contre les maladies cardiovasculaires. Première cause de mortalité évitable, le tabagisme nécessite une prise en charge adaptée, en particulier chez les patients à haut risque cardiovasculaire. L'objectif est l'arrêt total et définitif de la consommation de tabac le plus tôt possible. La prise en charge repose sur différentes approches, à personnaliser selon le profil du patient : motivation personnelle, substituts nicotiques (gommes, patches), hypnothérapie, thérapies comportementales et cognitives, etc... [134]. Cet objectif s'inscrit dans les lignes directrices de l'EAS/ESC de 2019 et 2021 [26] [27].

4.2. Traitements

a) Dyslipidémies

Les objectifs de LDL-C sont fixés selon le risque cardiovasculaires :

- Risque faible : < 3,0 mmol/L (< 116 mg/dL)

- Risque modéré : $< 2,6$ mmol/L (< 100 mg/dL)
- Risque élevé : réduction de LDL-C ≥ 50 % par rapport à la valeur initiale et un objectif de LDL-C de $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL)
- Risque très élevé ou en prévention secondaire : une réduction du LDL-C ≥ 50 % par rapport à la valeur initiale b et un objectif de LDL-C de $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL)

Si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, un traitement médicamenteux est instauré. Les statines sont le traitement de première intention, suivies, si nécessaire, de l'ajout d'autres hypolipémiants tels que l'ézétimibe, les résines chélatrices (cholestyramine) ou les fibrates. Les anticorps anti-PCSK9 peuvent être envisagés en prévention secondaire chez les patients atteints d'HF ayant déjà présenté un événement cardiovasculaire ou chez ceux dont le LDL-C reste $> 0,7$ g/L malgré un traitement par statine à dose maximale tolérée. À l'exception des inhibiteurs de PCSK9, les traitements hypolipémiants n'ont pas d'impact sur la Lp(a) et peuvent même, comme les statines, légèrement l'augmenter. Toutefois, le rapport bénéfice/risque reste favorable aux statines pour réduire le risque cardiovasculaire, même en présence d'une Lp(a) élevée [26] [27] [33].

b) HTA

Si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes pour l'HTA grade I, un traitement médicamenteux peut être nécessaire. Pour les HTA de grade II et III, les nouvelles lignes directrices de 2021 recommande un traitement médicamenteux d'emblée, alors qu'il n'était envisagé que pour les hypertendus à haut risque cardiovasculaire avant [27].

II. Son dosage biologique : encore de nombreuses limites

1. Unité de mesure non standardisée

Le dosage de la Lp(a) présente des limites en raison du manque de standardisation des méthodes de mesure et des unités d'expression. Actuellement, les taux peuvent être exprimés en concentration massique (mg/dL) ou molaire (nmol/L).

Lorsqu'elle est exprimée en mg/dL, la mesure reflète la masse totale de la particule, incluant les fractions protéiques (apo(a), apoB) et lipidiques (cholestérol, triglycérides, phospholipides). Cette approche suppose que la masse d'apo(a) et son rapport avec les autres composants restent

constants, ce qui peut induire des imprécisions, car des patients avec une concentration similaire peuvent avoir un nombre de particules circulantes très différent (*Figure 39*).

En revanche, l'expression en nmol/L est plus fiable, car elle mesure directement le nombre de particules de Lp(a) circulantes. Chaque particule contenant une seule molécule d'apo(a), la concentration molaire est donc plus adaptée pour une quantification biologique précise [135].

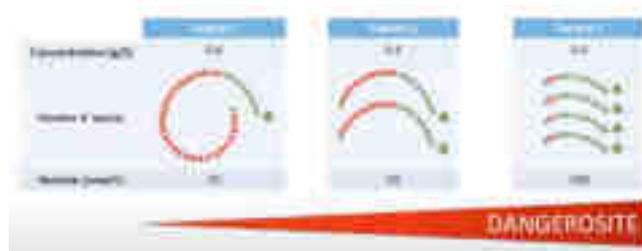


Figure 39: Illustration de l'imprécision d'une mesure en concentration massique de Lp(a) par rapport à une mesure en concentration molaire

Convertir une concentration massique en concentration molaire (ou inversement) peut entraîner des erreurs significatives (*Figure 39*). Bien qu'un facteur approximatif de 2,5 proposé, son application peut être source d'inexactitudes. Une étude menée sur 1635 échantillons a révélé que ce ratio varie considérablement : de 1,82 pour des concentrations faibles (< 75 nmol/L) à 3,64 pour des concentrations élevées (> 324 nmol/L) [136].

Ces résultats soulignent la nécessité d'une standardisation internationale des mesures de Lp(a), en privilégiant l'expression molaire. Une telle uniformité améliorerait à la fois la précision des dosages et leur interprétation clinique dans la gestion des risques cardiovasculaires.

2. Variations de résultats en fonction de la technique de dosage utilisé

2.1. Les méthodes immunochimiques

Le polymorphisme de l'apo(a) complique considérablement la normalisation des tests immunologiques, rendant difficile la comparaison des concentrations rapportées dans différentes études [135].

Plusieurs méthodes immunochimiques, sont actuellement utilisées pour mesurer la Lp(a) dans le plasma ou le sérum humain, notamment :

- ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) : Détection par coloration lumineuse.
- Néphélométrie : Mesure de la déviation de la lumière.

- Immunoturbidimétrie : Détection basée sur le trouble généré par la réaction antigène-anticorps.
- Immuno-essai fluorescent aux lanthanides avec dissociation.

Ces méthodes reposent sur des interactions antigène-anticorps hautement spécifiques. Cependant, elles sont affectées par la variabilité structurelle de l'apo(a), principalement due au nombre de répétitions du domaine KIV2 [137].

La variabilité du nombre de répétitions KIV2 entraîne plusieurs biais dans la mesure de la Lp(a):

- **Sensibilité aux isoformes**

Bien qu'ils ne soient pas systématiquement caractérisés, les anticorps polyclonaux utilisés dans la plupart des kits commerciaux ciblent souvent le domaine KIV2. Cela entraîne une sous-estimation des petites isoformes (souvent associées à des niveaux élevés de Lp(a)) et une surestimation des grandes isoformes (liées à des niveaux plus faibles de Lp(a)). Les analyses sensibles aux isoformes peuvent présenter des biais relatifs allant de 25 à 35 % pour les grandes isoformes (plus de 30 répétitions KIV). Les biais relatifs pour les petites isoformes sont de moins de 10%. Cependant, ces biais sont particulièrement prononcés lorsque le nombre de répétitions KIV est inférieur ou égal à 16, bien que ces isoformes très courtes soient rares dans la population [138].

- **Impact des calibrateurs**

Les calibrateurs assurent la précision et la reproductibilité des dosages. Toutefois, lorsque les calibrateurs reposent sur des motifs répétitifs, ils peuvent exacerber la sensibilité aux isoformes. Par exemple, un calibrateur basé sur une isoforme avec 30 répétitions KIV peut sous-estimer les concentrations de Lp(a) pour des isoformes plus petites (par ex., 21 répétitions KIV).

Certains fabricants ont adopté des calibrateurs avec plusieurs tailles d'isoformes pour réduire ces biais (*Figure 40*). Cependant, même avec ces ajustements, la variabilité au sein des groupes d'isoformes peut atteindre un facteur de 200. En effet, la découverte de « phénotypes discordants » a montré que 30 % des échantillons avec de petites isoformes d'apo(a) avaient des concentrations de Lp(a) inférieures à 30 mg/dL, bien que des concentrations de Lp(a) plus élevées auraient été attendues en fonction de la taille de leur isoforme. La situation est moins prononcée pour les échantillons avec de grands isoformes d'apo(a). Seuls 11 % d'entre eux ont des concentrations supérieures à 30 mg/dL et « rencontrerait » donc le mauvais calibrateur. (*Figure 41*) [136].

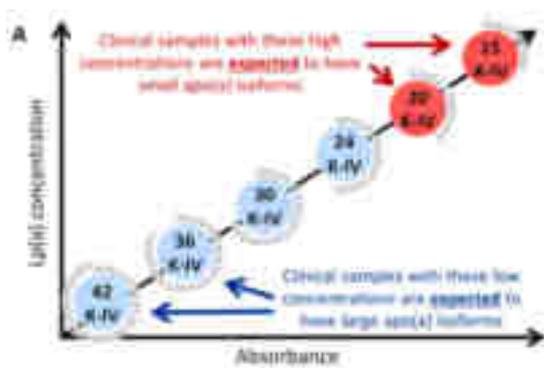


Figure 40: illustration de l'idée d'utiliser des calibrateurs avec différentes tailles d'apo(a) [136]

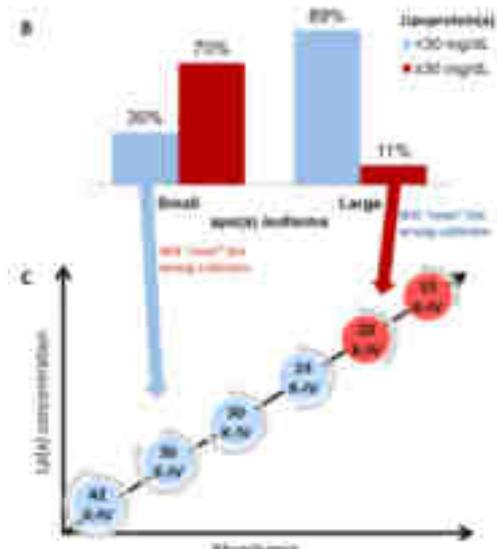


Figure 41: Distribution des concentrations de Lp(a) en fonction de l'isoforme d'apo(a) et leur association avec le calibrateur [136]

Des plus, chez la majorité des individus, deux isoformes d'apo(a) de tailles différentes circulent simultanément. Leur contribution relative à la concentration totale de Lp(a) varie. En général, l'isoforme le plus petit contribue à une plus grande proportion de la concentration sérique totale de Lp(a) lorsque deux isoformes apparaissent dans le sérum. Cependant, chez 20 % des individus qui présentent deux isoformes dans le sérum, l'isoforme la plus grande contribue au moins à 50 % des concentrations totales de Lp(a). Si l'une des isoformes est de plus petite taille et l'autre de plus grande taille, la sous-estimation de la Lp(a) associée aux petites isoformes et la surestimation de la Lp(a) associée aux grandes isoformes peuvent être approximativement égalisées. Cet effet égalisateur ne se produit pas lorsque les deux isoformes sont de petite ou de grande taille [136].

Récemment, la firme Roche a commercialisé un essai de nouvelle génération (méthode LPA2 Tina-quant Lipoprotein(a) Gen.2) utilisant des anticorps reconnaissant une seule copie d'apo(a) par particule et validé par rapport à des valeurs de référence international de l'IFCC. Un tel essai permet un dosage de la p(a) indépendant de la taille de l'apo(a) et exprimé en nmol/L [139].

2.2. La spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse en tandem couplée à la chromatographie en phase liquide (LC-MS/MS) apparaît de plus en plus comme une alternative robuste aux méthodes

immunochimiques et à la grande variabilité des mesures qu'elles génèrent. La LC-MS/MS permet l'analyse ciblée et multiplexée de multiples protéines via leurs peptides signatures dits protéotypiques. En une seule injection et avec une préparation unique d'échantillon, cette technologie permet de déterminer les concentrations molaires, ainsi que les mutations d'acides aminés de plusieurs protéines plasmatiques, telles que l'apo(a), l'apoB₁₀₀ et l'apoE.

Les peptides protéotypiques sont obtenus par protéolyse enzymatique, puis sont séparés par chromatographie en phase liquide, pour finalement être détectés par spectrométrie de masse.

La LC-MS/MS présente de nombreux avantages. C'est une technique rapide qui permet la quantification simultanée de plusieurs protéines tout en identifiant certaines mutations polymorphiques. De plus, la qualité de l'analyse des protéines par LC-MS/MS est moins influencée par la détérioration des échantillons plasmatiques que les méthodes immuno-chimiques. Cependant, contrairement à celles-ci, la LC-MS/MS ne permet pas de quantifier de manière fiable des protéines à des concentrations trop basses (< 10 nmol/L). Dans ce cas, il est nécessaire d'avoir recours à des étapes préalables de concentration des protéines.

Comme les techniques immunochimiques, la LC-MS/MS souffre d'une variabilité de mesure importante entre les laboratoires et les différents systèmes de spectromètre de masse, résultant principalement d'un manque de protocoles standardisés. D'autre part, cette méthode requiert une instrumentation coûteuse et préparation particulière et rigoureuse des échantillons avant l'analyse [52].

2.3. *La méthode idéale ?*

Le groupe de travail de l'IFCC œuvre à la standardisation des dosages de la Lp(a) en recommandant l'utilisation d'unités molaires, plus représentatives du nombre réel de particules, contrairement aux unités massiques, influencées par la taille des isoformes. La conversion entre ces unités est déconseillée, comme le souligne également les recommandations de l'EAS 2022 sur la Lp(a) dans les MCVA et la sténose aortique [72].

Pour améliorer la comparabilité des tests, l'IFCC a développé des matériaux de référence (IFCC-PRM1, WHO/IFCC SRM-2B), actuellement indisponibles. Un groupe spécialisé travaille à l'élaboration de nouveaux standards via spectrométrie de masse (LC-MS/MS), en passe de devenir la méthode de référence. Cependant, cette technique reste coûteuse et complexe, limitant son accessibilité pour les laboratoires de routine. De plus, elle est difficile à

utiliser comme méthode à haut débit alors que la demande de tests devrait augmenter avec les futurs traitements ciblant spécifiquement la Lp(a).

En attendant de nouveaux standards, les laboratoires sont encouragés à préciser le type de test et les étalons utilisés dans leurs rapports [136].

Une alternative serait une méthode insensible aux isoformes qui mesurerait un épitope spécifique de l'apo(a) et unique, c'est-à-dire qui ne se répète pas comme le kringle IV-9. [139]

Un immuno-essai non commercialisé développé par les Northwest Lipid Metabolism and Diabetes Research Laboratories, à Seattle, utilise un anticorps spécifique dirigé contre l'épitope unique KIV9. Bien que non commercialisé, cet essai a été considéré comme une méthode de référence [136].

Une autre solution serait de définir des seuils spécifiques à chaque méthode, à l'image des pratiques pour les dosages de troponine cardiaque [72].

III. Perspectives

1. Dosage une seule fois dans la vie, est-ce suffisant ?

La recommandation d'une mesure unique dans la vie pourrait ne pas être appropriée pour certains groupes à risque. Cette approche pourrait être reconsidérée pour certains individus comme le suggère plusieurs études :

- Chez des individus présentant des facteurs de risques tels que les personnes d'origine africaine, les personnes de sexe féminin, le diabète, l'hypertension, et un ratio albumine/créatinine élevé [35].
- Chez les individus ayant un seuil limite élevé de Lp(a) [35].
- Chez les enfants, l'étude de Lotte M. de Boer et al. suggère de mesurer Lp(a) plus d'une fois pendant l'enfance et de répéter cette opération à l'âge adulte [34].

En effet, dans ces groupes, une seule mesure pourrait conduire à une surestimation ou une sous-estimation des taux de Lp(a) et donc à une estimation incorrecte du risque cardiovasculaire et éventuellement à un sur- ou sous-traitement des taux élevés de Lp(a) à l'avenir.

De plus, l'éligibilité aux essais cliniques en cours est basée sur des concentrations de Lp(a) supérieures à 50 mg/dL, et une mesure répétée peut être justifiée chez les individus dont la Lp(a) est inférieure aux critères d'entrée [35].

Ces études présentent des limites, notamment une puissance statistique limitée pour étudier l'association entre les changements temporels des concentrations de Lp(a) et les événements incidents de MCVA et le manque de données sur certaines pathologies pouvant entraîner des élévations des concentrations de Lp(a), telles que les maladies thyroïdiennes et diverses interventions chirurgicales [35].

Les résultats d'autres études, montrent que l'association entre la variation de la concentration molaire de Lp(a) et la coronaropathie incidente n'était pas significative, suggèrent qu'en l'absence de thérapies modifiant substantiellement la Lp (a), une seule mesure précise de la concentration molaire de Lp(a) est une méthode efficace pour informer le risque de coronaropathie [140].

2. Valeur seuil universelle, est-ce la bonne option ?

L'étude INTERHEART a montré que la Lp(a) constitue un marqueur de risque cardiovasculaire à géométrie variable, dont l'interprétation exige une approche ethnogénétique et ethno-épidémiologique rigoureuse. Les données de cette étude plaident pour une individualisation des seuils en fonction de l'origine ethnique. Un taux de 50 mg/dL, pertinent pour les Européens, pourrait sous-estimer le risque chez les Sud-Asiatiques où la prévalence des événements est élevée malgré des concentrations moyennes modérées [98].

Cette observation rejoint la logique qui a conduit à l'élaboration du SCORE2, qui prend désormais en compte des régions spécifiques (faible, modéré, élevé et très élevé risque) pour affiner la prédiction du risque en fonction des caractéristiques ethniques et géographiques des populations concernées.

3. Évolution de la politique de dépistage de l'HF pourrait avoir un impact sur le dépistage des taux élevés en Lp(a)

Le mode de dépistage actuel utilisé est le dépistage en cascade qui consiste à dépister l'hypercholestérolémie familiale par un bilan lipidique chez le membre de la famille d'un patient index. Or, seulement 20% des personnes atteintes d'HF sont diagnostiquées. Mais aucun protocole de dépistage n'est réellement établi en France pour le moment. Le groupement de plusieurs associations (ANHET, FH Europe, Nouvelle société francophone d'athérosclérose et l'Alliance du Cœur) demande l'établissement d'une vraie stratégie de dépistage en France en

proposant un dépistage universel chez l'enfant. Le collectif associatif, a publié un livre blanc rassemblant l'ensemble des informations en faveur du dépistage universel dans le but d'établir en France un dépistage universel proposé à la visite pédiatrique des 2 ans. L'argumentaire indique qu'il est éthiquement plus juste de dépister en cascade les parents d'enfants diagnostiqués par dépistage universel, avant tout événement cardiovasculaire plutôt qu'attendre un évènement cardiovasculaire pour dépister les membres d'une famille [141].

L'évolution des stratégies de dépistage de l'HF pourrait transformer l'identification des patients à taux élevé de Lp(a), en raison des interactions génétiques, des recouvrements physiopathologiques et des synergies en prévention cardiovasculaire. Cette dynamique s'inscrit dans le contexte où 20 % des patients HF sont diagnostiqués, créant une fenêtre d'opportunité pour un dépistage combiné. L'étude SAFEHEART a démontré la forte prévalence de niveaux élevés de Lp(a) chez les apparentés des patients avec des concentrations initiales élevées chez le proband suggère que ce dépistage pourrait permettre une identification précoce des sujets à risque accru de développer des complications cardiovasculaires.

L'analyse comparative des résultats de dépistage familial en cascade (*Figure 42*) démontre une corrélation significative entre les niveaux de lipoprotéine(a) des probands atteints d'HF et ceux de leurs apparentés. Lorsqu'un proband présente à la fois une HF et une Lp(a) élevée (≥ 50 mg/dL), le rendement du dépistage familial est nettement supérieur, avec 30 % des apparentés détectés présentant également une Lp(a) élevée et une HF, et 12 % une élévation isolée de la Lp(a). À l'inverse, ce rendement diminue considérablement lorsque le proband présente une HF sans élévation de la Lp(a), où seulement 13 % des apparentés présentent une association HF + Lp(a) élevée. La différence statistiquement significative ($P \leq 0.001$) souligne l'importance de la Lp(a) comme facteur héréditaire indépendant mais synergique.

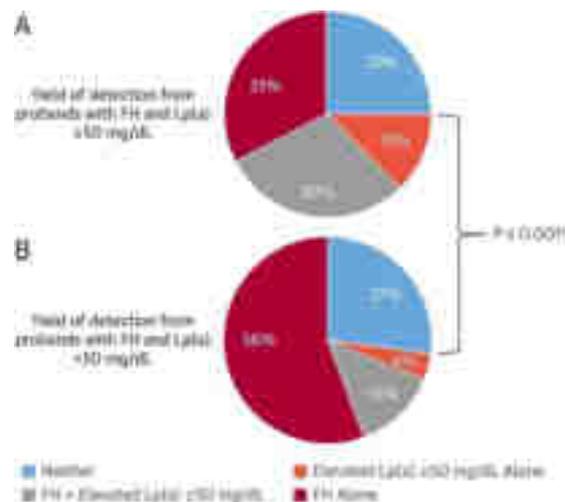


Figure 42: Fréquence de l'HF et de la Lp(a) élevée chez les proches qui ont été dépistés pour l'HF et la Lp(a) élevée [64]

De plus, le dépistage systématique à partir de probands présentant une Lp(a) ≥ 50 mg/dL s'avère être nettement plus efficace, permettant de détecter un cas d'élévation de Lp(a) pour seulement 2,4 individus testés, contre 5,8 pour le dépistage opportuniste. De même, la détection combinée de Lp(a) élevée et d'une HF génétique est deux fois plus efficace avec un dépistage systématique (1 nouveau cas détecté pour 3,4 individus testés contre 7,6 avec un dépistage opportuniste).

L'étude a également montré que le risque le plus élevé de MCVA a été observé chez les parents diagnostiqués à la fois avec une HF génétiquement déterminée et un taux élevé de Lp(a), ces individus étant > 4 fois plus susceptibles d'avoir subi un événement de MCVA ou d'être décédés au cours de la période de suivi (HR : 4,40 ; $p < 0,001$).

Ces résultats justifient l'intégration du dépistage systématique de la Lp(a) dans les protocoles de prise en charge des familles affectées par l'hypercholestérolémie familiale, permettant ainsi une identification précoce des sujets à risque cardiovasculaire élevé [64].

D'ailleurs, les recommandations de l'EAS de 2022 préconisent un test en cascade pour un taux élevé de Lp(a) dans les cas d'HF, donc une amélioration du dépistage d'HF entrainerait également une amélioration du dépistage de taux élevé en Lp(a) [72].

4. Remboursement du dosage de la Lp(a)

En dépit des recommandations européennes de 2019, qui préconisent de mesurer la Lp(a) au moins une fois chez chaque adulte pour identifier les personnes à risque génétique élevé de MCVA, le dosage de la Lp(a) n'est toujours pas remboursé en France. Actuellement, le dosage

de Lp(a) par turbidimétrie coûte aux alentours de 25€. [142] Cette absence de prise en charge financière limite considérablement l'accès à un dépistage précoce et empêche d'identifier efficacement les individus à haut risque.

Pourtant, les données confirment l'importance de la Lp(a) en tant que facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Une élévation de la Lp(a) au-delà de 50 mg/dL est associée à un risque cardiovasculaire significativement accru (risque multiplié par plus de trois pour les événements cardiovasculaires). La prévalence de cette anomalie est particulièrement marquée chez les patients atteints d'HF (63 % des patients HFHe présentant une Lp(a) > 50 mg/dL ont un risque multiplié par pratiquement 4,5). Le non-remboursement du dosage de la Lp(a) prive le système de santé français d'un outil essentiel pour détecter et prendre en charge les patients à haut risque avant l'apparition de complications graves.

En France, les MCV coûtent à elles seules plus de 38 milliards d'euros par an. Dès lors, une question essentielle se pose : le remboursement du dosage de la Lp(a) pourrait-il contribuer à réduire ce fardeau économique ? En permettant une détection précoce des individus à haut risque, en particulier chez ceux atteints d'HF, ce remboursement offrirait la possibilité d'instaurer des interventions préventives ciblées. Ces mesures permettraient non seulement d'améliorer les résultats cliniques des patients, mais aussi de réduire les coûts liés aux hospitalisations, aux soins chroniques et aux pertes de productivité.

Ainsi, l'indication de son dosage ainsi que son remboursement devraient être reconsidérés, d'une part du fait de l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapies susceptibles de réduire significativement sa concentration circulante, ; d'autre part à long terme, pour améliorer l'identification des sujets à haut risque cardiovasculaire et leur prise en charge [33].

CONCLUSION

Les données épidémiologiques récentes confirment que des taux élevés de lipoprotéine(a) sont présents chez une proportion non négligeable de la population (entre 20 % et 30 %) et sont associés à un risque cardiovasculaire significatif, indépendamment des autres facteurs de risque traditionnels. Ces constatations renforcent l'idée que la Lp(a) constitue un facteur déterminant dans la pathogenèse de l'athérosclérose.

Ainsi, malgré certaines zones d'incertitude sur les mécanismes précis, le ciblage de la Lp(a) apparaît comme une stratégie prometteuse pour la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Les données actuelles montrent que la Lp(a) participe à la formation des plaques athéroscléreuse, contribuant à augmenter le risque cardiovasculaire.

Les approches thérapeutiques émergentes utilisant les oligonucléotides antisens et les petits ARN interférents représentent une avancée majeure. Leurs résultats cliniques sur les événements cardiovasculaires devraient être publiés dans les années à venir. En agissant directement sur l'expression du gène LPA, ces technologies permettent de réduire de manière spécifique et significative les taux plasmatiques de Lp(a), s'imposant ainsi comme une solution thérapeutique prometteuse pour un futur proche. Elles pourraient transformer la prise en charge de l'athérosclérose, d'une part en offrant enfin une option thérapeutique ciblant efficacement ce facteur de risque jusqu'ici non traité, et d'autre part en ouvrant la voie à un dépistage généralisé, permettant d'identifier précocement les patients à haut risque cardiovasculaire, même en l'absence de facteurs de risque traditionnels.

Bien que les méthodes actuelles de dépistage des taux élevés de Lp(a) présentent encore des limites, leur optimisation permettrait d'améliorer la prise en charge des maladies cardiovasculaires en affinant la classification du risque cardiovasculaire, et ainsi en adaptant plus efficacement les stratégies de gestion des facteurs de risque. Une proposition particulièrement intéressante serait de mettre en place une stratégie de dépistage intégrée, combinant la recherche de l'HF et de la Lp(a). Cette approche pourrait optimiser la détection, puisqu'il a été démontré que la HF potentialise l'impact des taux élevés de Lp(a), aggravant considérablement le risque cardiovasculaire. De plus, une corrélation significative a été observée entre les niveaux de Lp(a) des probands atteints de HF et ceux de leurs apparentés, soulignant l'importance d'un dépistage familial ciblé.

Ces avancées soulignent l'importance de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre les mécanismes de la Lp(a) et d'optimiser les stratégies de prise en charge des maladies cardiovasculaires.

Bibliographie

- [1] A. H. Allam *et al.*, « Atherosclerosis in Ancient Egyptian Mummies », *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 4, n° 4, p. 315-327, avr. 2011, doi: 10.1016/j.jcmg.2011.02.002.
- [2] J.-F. Toussaint, *L'athérosclérose: physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques*. Paris: Masson, 2003.
- [3] H. C. Stary *et al.*, « A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association », *Circulation*, vol. 92, n° 5, p. 1355-1374, sept. 1995, doi: 10.1161/01.CIR.92.5.1355.
- [4] R. Virmani, F. D. Kolodgie, A. P. Burke, A. Farb, et S. M. Schwartz, « Lessons From Sudden Coronary Death: A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 20, n° 5, p. 1262-1275, mai 2000, doi: 10.1161/01.ATV.20.5.1262.
- [5] F. H. Epstein, D. Steinberg, S. Parthasarathy, T. E. Carew, J. C. Khoo, et J. L. Witztum, « Beyond Cholesterol », *N. Engl. J. Med.*, vol. 320, n° 14, p. 915-924, avr. 1989, doi: 10.1056/NEJM198904063201407.
- [6] G. K. Hansson, J. Holm, et L. Jonasson, « Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque », *Am. J. Pathol.*, vol. 135, n° 1, p. 169-175, juill. 1989.
- [7] Sanchez. C, « ATHEROSCLÉROSE: PATHOLOGIES ASSOCIÉES, PREVENTION ET TRAITEMENTS », Université de Bordeaux, 2017.
- [8] J. A. Dubland et G. A. Francis, « So Much Cholesterol: the unrecognized importance of smooth muscle cells in atherosclerotic foam cell formation », *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 27, n° 2, p. 155-161, avr. 2016, doi: 10.1097/MOL.0000000000000279.
- [9] B. Ho-Tin-Noé et J.-B. Michel, « Initiation of Angiogenesis in Atherosclerosis: Smooth Muscle Cells as Mediators of the Angiogenic Response to Atheroma Formation », *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 21, n° 7, p. 183-187, oct. 2011, doi: 10.1016/j.tcm.2012.05.007.
- [10] G. L. Basatemur, H. F. Jørgensen, M. C. H. Clarke, M. R. Bennett, et Z. Mallat, « Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis », *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 16, n° 12, p. 727-744, déc. 2019, doi: 10.1038/s41569-019-0227-9.
- [11] Organisation mondiale de la santé, « Maladies cardiovasculaires ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [12] Fédération Française de Cardiologie., « Cœur des Français : attention danger ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/presse/coeur-des-francais-attention-danger/>
- [13] Ministère du travail, de la santé, des solidarités et de la famille, « Maladies cardio-neurovasculaires ». 9 octobre 2024. Consulté le: 5 janvier 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires-et-avc/article/maladies-cardiovasculaires#nb3-1>
- [14] A. Mishra *et al.*, « Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries », *Nature*, vol. 611, n° 7934, p. 115-123, nov. 2022, doi: 10.1038/s41586-022-05165-3.
- [15] Puy Laurent, Charlotte Cordonnier, « Accident vasculaire cérébral (AVC) : La première cause de handicap acquis de l'adulte ». Inserm, 13 mai 2019. Consulté le: 30 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/accident-vasculaire-cerebral-avc/>
- [16] WEIZMAN Oriane, « CONGRÈS JESFC 2022 – Maladie Coronaire : Au-delà de l'athérosclérose ». [En ligne]. Disponible sur: <https://e-cordiam.fr/archives/19337>

- [17] fédération française de cardiologie, « L'infarctus du myocarde ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/l-infarctus-du-myocarde/>
- [18] V. Aboyans, M.-A. Sevestre, I. Désormais, P. Lacroix, G. Fowkes, et M. H. Criqui, « Épidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs », *Presse Médicale*, vol. 47, n° 1, p. 38-46, janv. 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2018.01.012.
- [19] R. Luengo-Fernandez *et al.*, « Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study », *Eur. Heart J.*, vol. 44, n° 45, p. 4752-4767, déc. 2023, doi: 10.1093/eurheartj/ehad583.
- [20] société française de cardiologie, « Chapitre 2 - Item 222 : Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sfcardio.fr/page/chapitre-2-item-222-facteurs-de-risque-cardiovasculaire-et-prevention>
- [21] G. Thanassoulis et A. Haya, « Athérosclérose - Troubles cardiovasculaires », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 11 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/art%C3%A9rioscl%C3%A9rose/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose#:~:text=Physiopathologie%20de%20l'ath%C3%A9roscl%C3%A9rose,intima%20de%20l'art%C3%A8re.>
- [22] M. Abifadel et C. Boileau, « Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia », *J. Intern. Med.*, vol. 293, n° 2, p. 144-165, févr. 2023, doi: 10.1111/joim.13577.
- [23] ANHET, « Hypercholestérolémie familiale en chiffres ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anhet.fr/chiffres-cles>
- [24] MINISTÈRE, DES SOLIDARITÉS, et ET DE LA SANTÉ, « Stratégie nationale de santé 2018-2022 ». 2017. [En ligne]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdefpost-consult.pdf
- [25] Ministère du travail, de la santé, des solidarités et de la famille, « PLAN NATIONALE DE SANTÉ PUBLIQUE : PRIORITÉ PRÉVENTION ». 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/>
- [26] F. Mach *et al.*, « 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk », *Eur. Heart J.*, vol. 41, n° 1, p. 111-188, janv. 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [27] F. L. J. Visseren *et al.*, « 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice », *Eur. Heart J.*, vol. 42, n° 34, p. 3227-3337, sept. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
- [28] S. Lampsas *et al.*, « Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment », *Mol. Basel Switz.*, vol. 28, n° 3, p. 969, janv. 2023, doi: 10.3390/molecules28030969.
- [29] S. Coassin et F. Kronenberg, « Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene », *Atherosclerosis*, vol. 349, p. 17-35, mai 2022, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003.
- [30] M. B. Boffa et M. L. Koschinsky, « Lipoprotein(a) and cardiovascular disease », *Biochem. J.*, vol. 481, n° 19, p. 1277-1296, oct. 2024, doi: 10.1042/BCJ20240037.
- [31] F. M. Van Der Valk *et al.*, « Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans », *Circulation*, vol. 134, n° 8, p. 611-624, août 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838.
- [32] S. P. A. McCormick et W. J. Schneider, « Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors », *Pathology (Phila.)*, vol. 51, n° 2, p. 155-164, févr. 2019, doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.003.

- [33] V. Durlach *et al.*, « Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA) », *Arch. Cardiovasc. Dis.*, vol. 114, n° 12, p. 828-847, déc. 2021, doi: 10.1016/j.acvd.2021.10.009.
- [34] L. M. De Boer, M. H. Hof, A. Wiegman, A. K. Stroobants, J. J. P. Kastelein, et B. A. Hutten, « Lipoprotein(a) levels from childhood to adulthood: Data in nearly 3,000 children who visited a pediatric lipid clinic », *Atherosclerosis*, vol. 349, p. 227-232, mai 2022, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.004.
- [35] M. R. Deshotels *et al.*, « Temporal Trends in Lipoprotein(a) Concentrations: The Atherosclerosis Risk in Communities Study », *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 11, n° 21, p. e026762, nov. 2022, doi: 10.1161/JAHA.122.026762.
- [36] D. P. Wade, G. E. Lindahl, et R. M. Lawn, « Apolipoprotein(a) gene transcription is regulated by liver-enriched trans-acting factor hepatocyte nuclear factor 1 alpha », *J. Biol. Chem.*, vol. 269, n° 31, p. 19757-19765, août 1994.
- [37] I. Chennamsetty *et al.*, « Farnesoid X receptor represses hepatic human APOA gene expression », *J. Clin. Invest.*, vol. 121, n° 9, p. 3724-3734, sept. 2011, doi: 10.1172/JCI45277.
- [38] F. Kronenberg, « Prediction of cardiovascular risk by Lp(a) concentrations or genetic variants within the LPA gene region », *Clin. Res. Cardiol. Suppl.*, vol. 14, n° Suppl 1, p. 5-12, avr. 2019, doi: 10.1007/s11789-019-00093-5.
- [39] A. L. White, B. Guerra, et R. E. Lanford, « Influence of allelic variation on apolipoprotein(a) folding in the endoplasmic reticulum », *J. Biol. Chem.*, vol. 272, n° 8, p. 5048-5055, févr. 1997, doi: 10.1074/jbc.272.8.5048.
- [40] Y. F. Perombelon, A. K. Soutar, et B. L. Knight, « Variation in lipoprotein(a) concentration associated with different apolipoprotein(a) alleles », *J. Clin. Invest.*, vol. 93, n° 4, p. 1481-1492, avr. 1994, doi: 10.1172/JCI117126.
- [41] M. Trommsdorff *et al.*, « A pentanucleotide repeat polymorphism in the 5' control region of the apolipoprotein(a) gene is associated with lipoprotein(a) plasma concentrations in Caucasians », *J. Clin. Invest.*, vol. 96, n° 1, p. 150-157, juill. 1995, doi: 10.1172/JCI118015.
- [42] S. Bopp *et al.*, « Ten allelic apolipoprotein[a] 5' flanking fragments exhibit comparable promoter activities in HepG2 cells », *J. Lipid Res.*, vol. 36, n° 8, p. 1721-1728, août 1995.
- [43] R. Clarke *et al.*, « Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, n° 26, p. 2518-2528, déc. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0902604.
- [44] S. Mack *et al.*, « A genome-wide association meta-analysis on lipoprotein (a) concentrations adjusted for apolipoprotein (a) isoforms », *J. Lipid Res.*, vol. 58, n° 9, p. 1834-1844, sept. 2017, doi: 10.1194/jlr.M076232.
- [45] L. Zeng *et al.*, « Cis-epistasis at the LPA locus and risk of cardiovascular diseases », *Cardiovasc. Res.*, vol. 118, n° 4, p. 1088-1102, mars 2022, doi: 10.1093/cvr/cvab136.
- [46] K. Suzuki, M. Kuriyama, T. Saito, et A. Ichinose, « Plasma lipoprotein(a) levels and expression of the apolipoprotein(a) gene are dependent on the nucleotide polymorphisms in its 5'-flanking region », *J. Clin. Invest.*, vol. 99, n° 6, p. 1361-1366, mars 1997, doi: 10.1172/JCI119295.
- [47] H. G. Kraft *et al.*, « Frequency distributions of apolipoprotein(a) kringle IV repeat alleles and their effects on lipoprotein(a) levels in Caucasian, Asian, and African populations: the distribution of null alleles is non-random », *Eur. J. Hum. Genet. EJHG*, vol. 4, n° 2, p. 74-87, 1996, doi: 10.1159/000472175.
- [48] T. Kyriakou *et al.*, « A common LPA null allele associates with lower lipoprotein(a) levels and coronary artery disease risk », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 34, n° 9, p. 2095-2099, sept. 2014, doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303462.

- [49] W. Parson *et al.*, « A common nonsense mutation in the repetitive Kringle IV-2 domain of human apolipoprotein(a) results in a truncated protein and low plasma Lp(a) », *Hum. Mutat.*, vol. 24, n° 6, p. 474-480, déc. 2004, doi: 10.1002/humu.20101.
- [50] S. Coassin *et al.*, « A novel but frequent variant in LPA KIV-2 is associated with a pronounced Lp(a) and cardiovascular risk reduction », *Eur. Heart J.*, vol. 38, n° 23, p. 1823-1831, juin 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx174.
- [51] J. F. Schachtl-Riess *et al.*, « Frequent LPA KIV-2 Variants Lower Lipoprotein(a) Concentrations and Protect Against Coronary Artery Disease », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 78, n° 5, p. 437-449, août 2021, doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.037.
- [52] Blanchard V, « Approches biochimique, épidémiologique et clinique du métabolisme intégré de la Lipoprotéine (a) », 2020.
- [53] P. M. Moriarty, S. A. Varvel, P. L. S. M. Gordts, J. P. McConnell, et S. Tsimikas, « Lipoprotein(a) Mass Levels Increase Significantly According to APOE Genotype: An Analysis of 431 239 Patients », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 37, n° 3, p. 580-588, mars 2017, doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308704.
- [54] L. Kritharides, B. G. Nordestgaard, A. Tybjærg-Hansen, P. R. Kamstrup, et S. Afzal, « Effect of APOE ε Genotype on Lipoprotein(a) and the Associated Risk of Myocardial Infarction and Aortic Valve Stenosis », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 102, n° 9, p. 3390-3399, sept. 2017, doi: 10.1210/jc.2017-01049.
- [55] I. C. Klausen, L. U. Gerdes, P. S. Hansen, L. Lemming, C. Gerdes, et O. Faergeman, « Effects of apoE gene polymorphism on Lp(a) concentrations depend on the size of apo(a): a study of 466 white men »., *J. Mol. Med.*, vol. 74, n° 11, p. 685-690, nov. 1996, doi: 10.1007/s001090050072.
- [56] E. Anuurad, G. Lu, J. Rubin, T. A. Pearson, et L. Berglund, « ApoE genotype affects allele-specific apo[a] levels for large apo[a] sizes in African Americans: the Harlem-Basset Study », *J. Lipid Res.*, vol. 48, n° 3, p. 693-698, mars 2007, doi: 10.1194/jlr.M600431-JLR200.
- [57] C. Yeang, P. L. S. M. Gordts, et S. Tsimikas, « Novel Lipoprotein(a) Catabolism Pathway via Apolipoprotein(a) Recycling: Adding the Plasminogen Receptor PlgRKT to the List », *Circ. Res.*, vol. 120, n° 7, p. 1050-1052, mars 2017, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310700.
- [58] E. A. Stein *et al.*, « Effect of a Monoclonal Antibody to PCSK9 on LDL Cholesterol », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, n° 12, p. 1108-1118, mars 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1105803.
- [59] H. Tavori *et al.*, « PCSK9 Association With Lipoprotein(a) », *Circ. Res.*, vol. 119, n° 1, p. 29-35, juin 2016, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308811.
- [60] J. C. Cohen, E. Boerwinkle, T. H. Mosley, et H. H. Hobbs, « Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, n° 12, p. 1264-1272, mars 2006, doi: 10.1056/NEJMoa054013.
- [61] A. Langsted, B. G. Nordestgaard, M. Benn, A. Tybjærg-Hansen, et P. R. Kamstrup, « PCSK9 R46L Loss-of-Function Mutation Reduces Lipoprotein(a), LDL Cholesterol, and Risk of Aortic Valve Stenosis », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, n° 9, p. 3281-3287, sept. 2016, doi: 10.1210/jc.2016-1206.
- [62] H. Tada *et al.*, « Lipoprotein(a) in Familial Hypercholesterolemia With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Gain-of-Function Mutations », *Circ. J.*, vol. 80, n° 2, p. 512-518, 2016, doi: 10.1253/circj.CJ-15-0999.
- [63] E. F. Villard *et al.*, « PCSK9 Modulates the Secretion But Not the Cellular Uptake of Lipoprotein(a) Ex Vivo », *JACC Basic Transl. Sci.*, vol. 1, n° 6, p. 419-427, oct. 2016, doi: 10.1016/j.jacbts.2016.06.006.
- [64] K. L. Ellis, L. Pérez De Isla, R. Alonso, F. Fuentes, G. F. Watts, et P. Mata, « Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia », *J.*

- Am. Coll. Cardiol.*, vol. 73, n° 9, p. 1029-1039, mars 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.037.
- [65] A. D. Mbewu *et al.*, « Serum lipoprotein(a) in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia, their relatives, and unrelated control populations. », *Arterioscler. Thromb. J. Vasc. Biol.*, vol. 11, n° 4, p. 940-946, juill. 1991, doi: 10.1161/01.ATV.11.4.940.
- [66] O. Wiklund *et al.*, « Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia », *The Lancet*, vol. 335, n° 8702, p. 1360-1363, juin 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)91242-3.
- [67] H. G. Kraft, A. Lingenhel, F. J. Raal, M. Hohenegger, et G. Utermann, « Lipoprotein(a) in Homozygous Familial Hypercholesterolemia », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 20, n° 2, p. 522-528, févr. 2000, doi: 10.1161/01.ATV.20.2.522.
- [68] R. Alonso *et al.*, « Lipoprotein(a) Levels in Familial Hypercholesterolemia », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, n° 19, p. 1982-1989, mai 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.063.
- [69] R. Zechner, G. Desoye, M. O. Schweditsch, K. P. Pfeiffer, et G. M. Kostner, « Fluctuations of plasma lipoprotein-a concentrations during pregnancy and post partum », *Metabolism*, vol. 35, n° 4, p. 333-336, avr. 1986, doi: 10.1016/0026-0495(86)90150-2.
- [70] S. R. Salpeter, J. M. E. Walsh, T. M. Ormiston, E. Greyber, N. S. Buckley, et E. E. Salpeter, « Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women », *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 8, n° 5, p. 538-554, sept. 2006, doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x.
- [71] S. Edén, O. Wiklund, J. Oscarsson, T. Rosén, et B. A. Bengtsson, « Growth hormone treatment of growth hormone-deficient adults results in a marked increase in Lp(a) and HDL cholesterol concentrations. », *Arterioscler. Thromb. J. Vasc. Biol.*, vol. 13, n° 2, p. 296-301, févr. 1993, doi: 10.1161/01.ATV.13.2.296.
- [72] F. Kronenberg *et al.*, « Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement », *Eur. Heart J.*, vol. 43, n° 39, p. 3925-3946, oct. 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehac361.
- [73] F. Kronenberg *et al.*, « Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 6, n° 1, p. 110-120, juill. 1995, doi: 10.1681/ASN.V61110.
- [74] J. C. Hopewell, R. Haynes, et C. Baigent, « The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease », *J. Lipid Res.*, vol. 59, n° 4, p. 577-585, avr. 2018, doi: 10.1194/jlr.R083626.
- [75] J. Feely, M. Barry, P. W. Keeling, D. G. Weir, et T. Cooke, « Lipoprotein(a) in cirrhosis. », *BMJ*, vol. 304, n° 6826, p. 545-546, févr. 1992, doi: 10.1136/bmj.304.6826.545.
- [76] N. Müller *et al.*, « IL-6 blockade by monoclonal antibodies inhibits apolipoprotein (a) expression and lipoprotein (a) synthesis in humans », *J. Lipid Res.*, vol. 56, n° 5, p. 1034-1042, mai 2015, doi: 10.1194/jlr.P052209.
- [77] J. G. Schnitzler *et al.*, « Atherogenic Lipoprotein(a) Increases Vascular Glycolysis, Thereby Facilitating Inflammation and Leukocyte Extravasation », *Circ. Res.*, vol. 126, n° 10, p. 1346-1359, mai 2020, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316206.
- [78] T. Cho, R. Romagnuolo, C. Scipione, M. B. Boffa, et M. L. Koschinsky, « Apolipoprotein(a) stimulates nuclear translocation of β -catenin: a novel pathogenic mechanism for lipoprotein(a) », *Mol. Biol. Cell*, vol. 24, n° 3, p. 210-221, févr. 2013, doi: 10.1091/mbc.e12-08-0637.
- [79] G. Reyes-Soffer, C. Yeang, E. D. Michos, W. Boatwright, et C. M. Ballantyne, « High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation », *Am. J. Prev. Cardiol.*, vol. 18, p. 100651, juin 2024, doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100651.
- [80] L. B. Nielsen, S. Stender, K. Kjeldsen, et B. G. Nordestgaard, « Specific Accumulation of Lipoprotein(a) in Balloon-Injured Rabbit Aorta In Vivo », *Circ. Res.*, vol. 78, n° 4, p. 615-626, avr. 1996, doi: 10.1161/01.RES.78.4.615.

- [81] H. Tavori *et al.*, « Elevated Lipoprotein(a) Levels Lower ABCA1 Cholesterol Efflux Capacity », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 104, n° 10, p. 4793-4803, oct. 2019, doi: 10.1210/jc.2018-02708.
- [82] T. A. Seimon *et al.*, « Atherogenic Lipids and Lipoproteins Trigger CD36-TLR2-Dependent Apoptosis in Macrophages Undergoing Endoplasmic Reticulum Stress », *Cell Metab.*, vol. 12, n° 5, p. 467-482, nov. 2010, doi: 10.1016/j.cmet.2010.09.010.
- [83] K. Riches *et al.*, « Apolipoprotein(a) acts as a chemorepellent to human vascular smooth muscle cells via integrin $\alpha V\beta 3$ and RhoA/ROCK-mediated mechanisms », *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 45, n° 8, p. 1776-1783, août 2013, doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.021.
- [84] M. B. Boffa et M. L. Koschinsky, « Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? », *J. Lipid Res.*, vol. 57, n° 5, p. 745-757, mai 2016, doi: 10.1194/jlr.R060582.
- [85] B. G. Nordestgaard et A. Langsted, « Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology », *J. Lipid Res.*, vol. 57, n° 11, p. 1953-1975, nov. 2016, doi: 10.1194/jlr.R071233.
- [86] S. Tsimikas *et al.*, « NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 71, n° 2, p. 177-192, janv. 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
- [87] S. E. Nissen *et al.*, « Lipoprotein(a) levels in a global population with established atherosclerotic cardiovascular disease », *Open Heart*, vol. 9, n° 2, p. e002060, oct. 2022, doi: 10.1136/openhrt-2022-002060.
- [88] R. Rikhi *et al.*, « Relationship of low-density lipoprotein-cholesterol and lipoprotein(a) to cardiovascular risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) », *Atherosclerosis*, vol. 363, p. 102-108, déc. 2022, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.10.004.
- [89] P. R. Kamstrup, M. Benn, A. Tybjaerg-Hansen, et B. G. Nordestgaard, « Extreme Lipoprotein(a) Levels and Risk of Myocardial Infarction in the General Population: The Copenhagen City Heart Study », *Circulation*, vol. 117, n° 2, p. 176-184, janv. 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715698.
- [90] S. Erqou *et al.*, « Apolipoprotein(a) Isoforms and the Risk of Vascular Disease », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 55, n° 19, p. 2160-2167, mai 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.080.
- [91] Cardiogenics *et al.*, « Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease », *Nat. Genet.*, vol. 43, n° 4, p. 333-338, avr. 2011, doi: 10.1038/ng.784.
- [92] A. H. Nave *et al.*, « Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis », *Atherosclerosis*, vol. 242, n° 2, p. 496-503, oct. 2015, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021.
- [93] S. M. Sultan, N. Schupf, M. M. Dowling, G. A. DeVeber, A. Kirton, et M. S. V. Elkind, « Review of Lipid and Lipoprotein(a) Abnormalities in Childhood Arterial Ischemic Stroke », *Int. J. Stroke*, vol. 9, n° 1, p. 79-87, janv. 2014, doi: 10.1111/ijls.12136.
- [94] R. Henderson, M. O'Kane, V. McGilligan, et S. Watterson, « The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia », *J. Biomed. Sci.*, vol. 23, n° 1, p. 39, déc. 2016, doi: 10.1186/s12929-016-0256-1.
- [95] J. Brandts, K. I. Dharmayat, K. K. Ray, et A. J. Vallejo-Vaz, « Familial hypercholesterolemia: is it time to separate monogenic from polygenic familial hypercholesterolemia? », *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 31, n° 3, p. 111-118, juin 2020, doi: 10.1097/MOL.0000000000000675.
- [96] X. Vanhoye *et al.*, « A new 165-SNP low-density lipoprotein cholesterol polygenic risk score based on next generation sequencing outperforms previously published scores in routine diagnostics of familial hypercholesterolemia », *Transl. Res.*, vol. 255, p. 119-127, mai

2023, doi: 10.1016/j.trsl.2022.12.002.

[97] B. S. Hedegaard *et al.*, « Equivalent Impact of Elevated Lipoprotein(a) and Familial Hypercholesterolemia in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 80, n° 21, p. 1998-2010, nov. 2022, doi: 10.1016/j.jacc.2022.09.021.

[98] G. Paré *et al.*, « Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups », *Circulation*, vol. 139, n° 12, p. 1472-1482, mars 2019, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034311.

[99] M. Croyal *et al.*, « Effects of Extended-Release Nicotinic Acid on Apolipoprotein (a) Kinetics in Hypertriglyceridemic Patients », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 35, n° 9, p. 2042-2047, sept. 2015, doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305835.

[100] S. Parish *et al.*, « Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study », *Circ. Genomic Precis. Med.*, vol. 11, n° 2, p. e001696, févr. 2018, doi: 10.1161/CIRCGEN.117.001696.

[101] The AIM-HIGH Investigators, « Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, n° 24, p. 2255-2267, déc. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1107579.

[102] European medicines agency, « Assessment report: Kynamro (mipomersen) EMEA/H/C/002429/0000 ». 21 mars 2013. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kynamro-epar-public-assessment-report_en.pdf

[103] S. Kasichayanula *et al.*, « Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 57, n° 7, p. 769-779, juill. 2018, doi: 10.1007/s40262-017-0620-7.

[104] Y. N. Lamb, « Inclisiran: First Approval », *Drugs*, vol. 81, n° 3, p. 389-395, févr. 2021, doi: 10.1007/s40265-021-01473-6.

[105] M. L. O'Donoghue *et al.*, « Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk: Insights From the FOURIER Trial », *Circulation*, vol. 139, n° 12, p. 1483-1492, mars 2019, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.

[106] V. A. Bittner *et al.*, « Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 75, n° 2, p. 133-144, janv. 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.057.

[107] K. K. Ray *et al.*, « Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 16, p. 1507-1519, avr. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1912387.

[108] T. Wei et L. Cho, « Recent lipoprotein(a) trials », *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 33, n° 6, p. 301-308, déc. 2022, doi: 10.1097/MOL.0000000000000856.

[109] S. Tsimikas *et al.*, « Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study », *The Lancet*, vol. 386, n° 10002, p. 1472-1483, oct. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)61252-1.

[110] N. J. Viney *et al.*, « Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials », *The Lancet*, vol. 388, n° 10057, p. 2239-2253, nov. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31009-1.

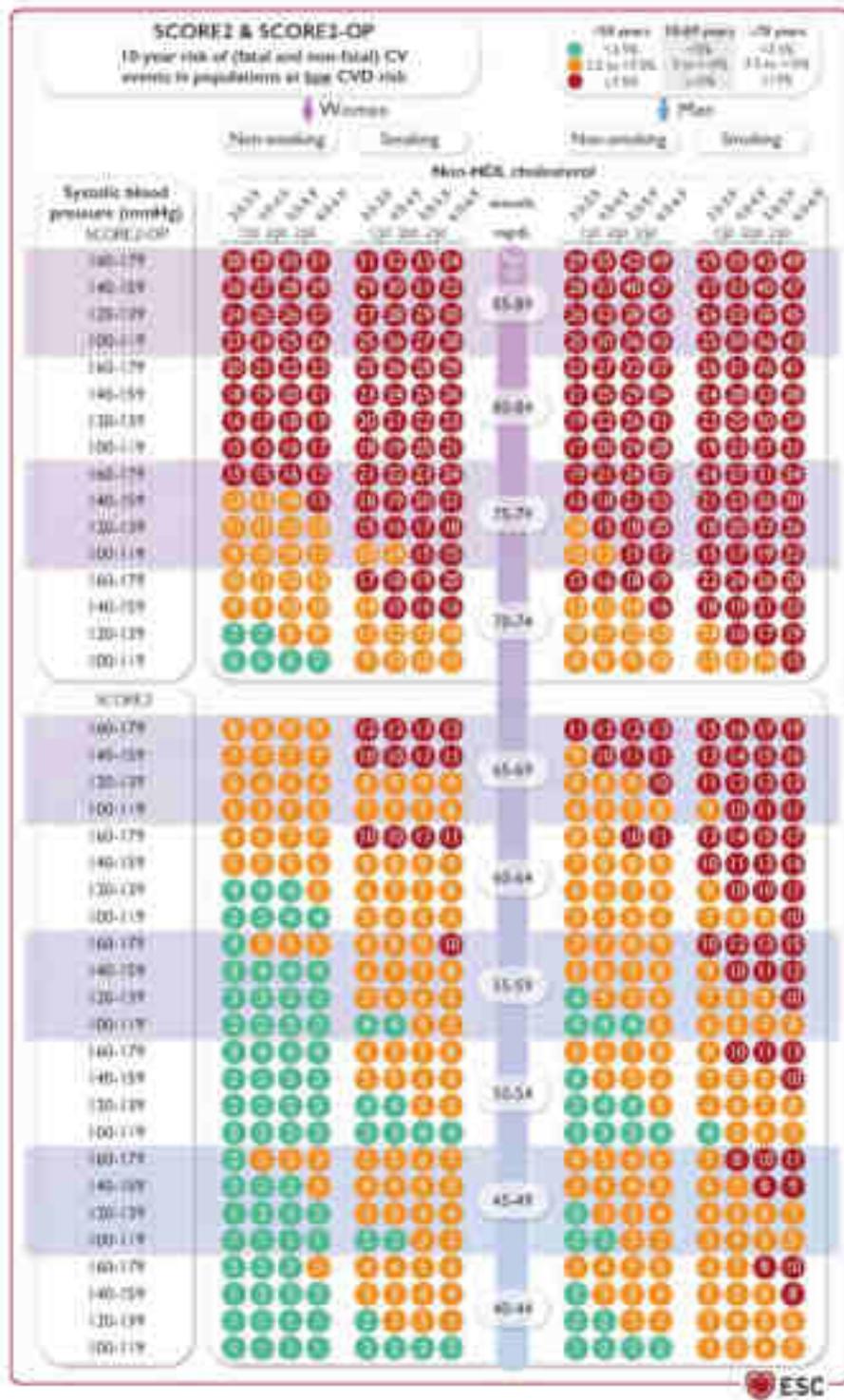
[111] S. Tsimikas *et al.*, « Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 3, p. 244-255, janv. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1905239.

[112] Novartis Pharmaceuticals, « Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With CVD (Lp(a)HORIZON) - ». 2019. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04023552?id=NCT04023552&rank=1#study-overview>

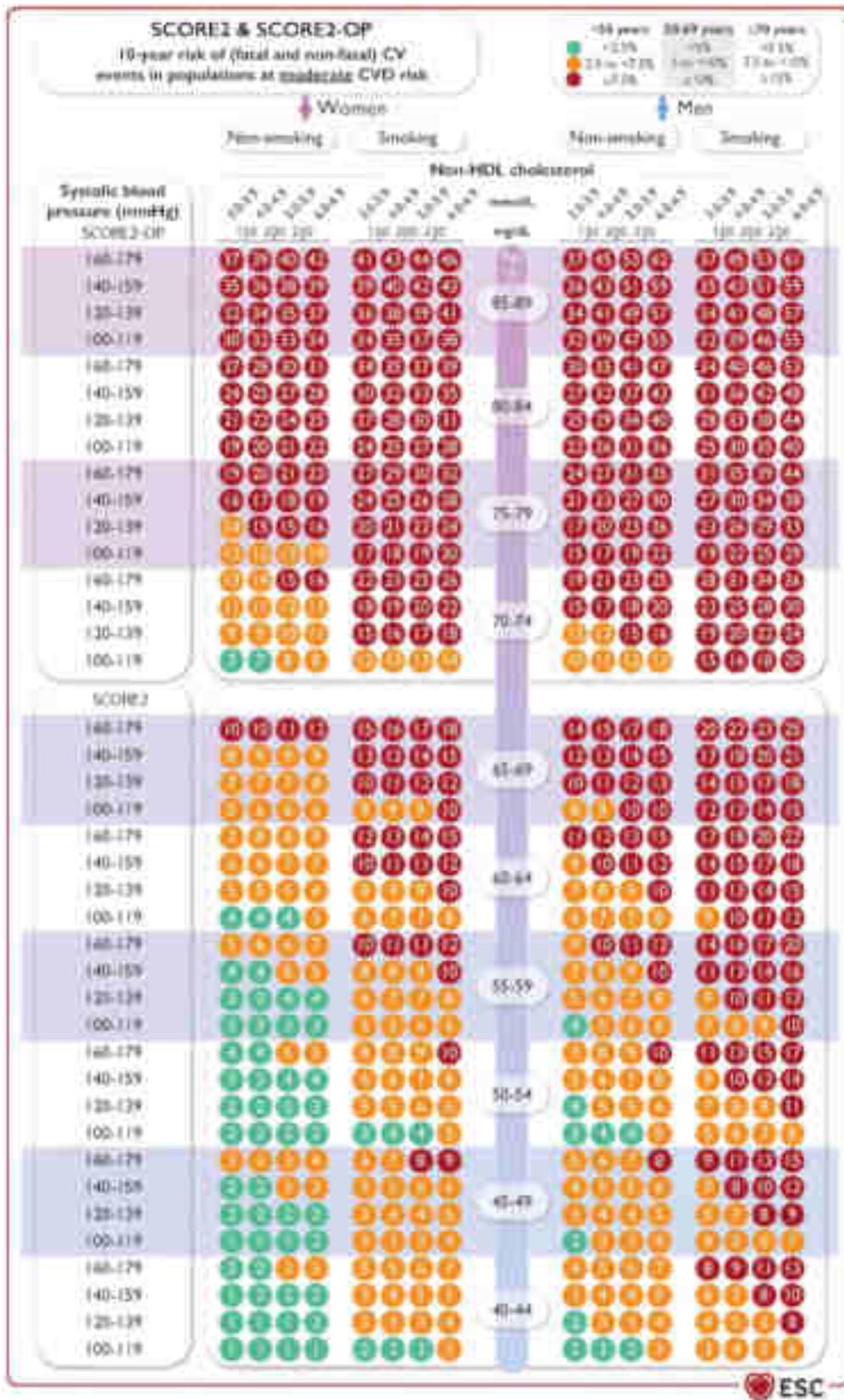
- [113] M. J. Koren *et al.*, « Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a) », *Nat. Med.*, vol. 28, n° 1, p. 96-103, janv. 2022, doi: 10.1038/s41591-021-01634-w.
- [114] M. J. Koren *et al.*, « Abstract 13951: Safety, Tolerability and Efficacy of Single-dose Amg 890, a Novel Sirna Targeting Lp(a), in Healthy Subjects and Subjects With Elevated Lp(a) », *Circulation*, vol. 142, n° Suppl_3, nov. 2020, doi: 10.1161/circ.142.suppl_3.13951.
- [115] M. L. O'Donoghue *et al.*, « Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 387, n° 20, p. 1855-1864, nov. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2211023.
- [116] Amgen, « Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) - Outcomes Trial NCT05581303 ». 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581303?term=AMG%20890&aggFilters=phase:2%203&rank=2#study-overview>
- [117] S. E. Nissen *et al.*, « Single Ascending and Multiple-Dose Trial of Zerlasiran, a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial », *JAMA*, vol. 331, n° 18, p. 1534, mai 2024, doi: 10.1001/jama.2024.4504.
- [118] Silence Therapeutics plc, « Evaluate SLN360 in Participants With Elevated Lipoprotein(a) at High Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events - NCT05537571 ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05537571?id=NCT05537571&rank=1>
- [119] S. E. Nissen *et al.*, « Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial », *JAMA*, vol. 330, n° 21, p. 2075, déc. 2023, doi: 10.1001/jama.2023.21835.
- [120] Eli Lilly and Company, « A Study of LY3819469 in Participants With Elevated Lipoprotein(a) [Lp(a)] - NCT05565742 ». [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05565742?id=NCT05565742&rank=1>
- [121] Eli Lilly and Compagny, « A Study to Investigate the Effect of Lepodisiran on the Reduction of Major Adverse Cardiovascular Events in Adults With Elevated Lipoprotein(a) - ACCLAIM-Lp(a) ». 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06292013?intr=LY3819469&rank=5#study-overview>
- [122] J. K. Watts et D. R. Corey, « Silencing disease genes in the laboratory and the clinic », *J. Pathol.*, vol. 226, n° 2, p. 365-379, janv. 2012, doi: 10.1002/path.2993.
- [123] Arrowhead pharmaceuticals, « Science & Innovation: Platforms That Accelerate Drug Discovery ». [En ligne]. Disponible sur: <https://arrowheadpharma.com/science-and-innovation/>
- [124] Comité économique des produits de santé, « Rapport d'activité 2022 du comité économique des produits de santé », janv. 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2022.pdf
- [125] S. J. Nicholls *et al.*, « Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial », *JAMA*, vol. 330, n° 11, p. 1042, sept. 2023, doi: 10.1001/jama.2023.16503.
- [126] Eli Lilly and Compagny, « A Study of LY3473329 in Adult Participants With Elevated Lipoprotein(a) at High Risk for Cardiovascular Events (KRAKEN) ». 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05563246?intr=LY3473329&rank=3>
- [127] S. J. Nicholls, « Therapeutic Potential of Lipoprotein(a) Inhibitors », *Drugs*, vol. 84, n° 6, p. 637-643, juin 2024, doi: 10.1007/s40265-024-02046-z.
- [128] P. K. Morrow *et al.*, « Abstract 17013: CTX320: An Investigational in vivo CRISPR-Based Therapy Efficiently and Durably Reduces Lipoprotein (a) Levels in Non-Human

- Primates After a Single Dose », *Circulation*, vol. 148, n° Suppl_1, nov. 2023, doi: 10.1161/circ.148.suppl_1.17013.
- [129] INSERM, « Edition génomique Des ciseaux moléculaires pour modifier les génomes avec précision ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.inserm.fr/dossier/edition-genomique/#:~:text=L%C3%A9dition%20du%20g%C3%A9nome%20\(de,d'ins%C3%A9rer%20un%20nouveau%20g%C3%A8ne](https://www.inserm.fr/dossier/edition-genomique/#:~:text=L%C3%A9dition%20du%20g%C3%A9nome%20(de,d'ins%C3%A9rer%20un%20nouveau%20g%C3%A8ne)
- [130] Z. Ahmad *et al.*, « Inhibition of Angiopoietin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia », *Circulation*, vol. 140, n° 6, p. 470-486, août 2019, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039107.
- [131] M. J. Graham *et al.*, « Cardiovascular and Metabolic Effects of *ANGPTL3* Antisense Oligonucleotides », *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, n° 3, p. 222-232, juill. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1701329.
- [132] P. Willeit *et al.*, « Discrimination and Net Reclassification of Cardiovascular Risk With Lipoprotein(a) », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 64, n° 9, p. 851-860, sept. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.061.
- [133] N. S. Nurmohamed *et al.*, « Finding very high lipoprotein(a): the need for routine assessment », *Eur. J. Prev. Cardiol.*, vol. 29, n° 5, p. 769-776, mai 2022, doi: 10.1093/eurjpc/zwab167.
- [134] société française de cardiologie, « Chapitre 2 - Item 222 : Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention ».
- [135] S. M. Marcovina et J. J. Albers, « Lipoprotein (a) measurements for clinical application », *J. Lipid Res.*, vol. 57, n° 4, p. 526-537, avr. 2016, doi: 10.1194/jlr.R061648.
- [136] F. Kronenberg, « Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? », *Atherosclerosis*, vol. 349, p. 123-135, mai 2022, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.008.
- [137] J. R. Tate *et al.*, « International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Standardization Project for the Measurement of Lipoprotein(a). Phase 2: Selection and Properties of a Proposed Secondary Reference Material for Lipoprotein(a). », *cclm*, vol. 37, n° 10, p. 949-958, oct. 1999, doi: 10.1515/CCLM.1999.140.
- [138] S. M. Marcovina, J. J. Albers, B. Gabel, M. L. Koschinsky, et V. P. Gaur, « Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a) », *Clin. Chem.*, vol. 41, n° 2, p. 246-255, févr. 1995.
- [139] V. Durlach, « Lipoprotéine(a) : le retour ! », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 13, n° 2, p. 115-122, mars 2019, doi: 10.1016/S1957-2557(19)30040-9.
- [140] M. Trinder *et al.*, « Repeat Measures of Lipoprotein(a) Molar Concentration and Cardiovascular Risk », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 79, n° 7, p. 617-628, févr. 2022, doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.055.
- [141] ANHET, NFSA, et FH Europe, *LIVRE BLANC- Hypercholestérolémie familiale : dépister pour sauver des milliers de vies*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anhet.fr/IMG/pdf/lb-hypercholes-bdef.pdf>
- [142] Eurofins Biomnis, « Référentiel des examens - dosage Lp(a) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/LPA/#>
- [143] cardiologie francophone, « table SCORE2 et SCORE 2-OP 2021 ».

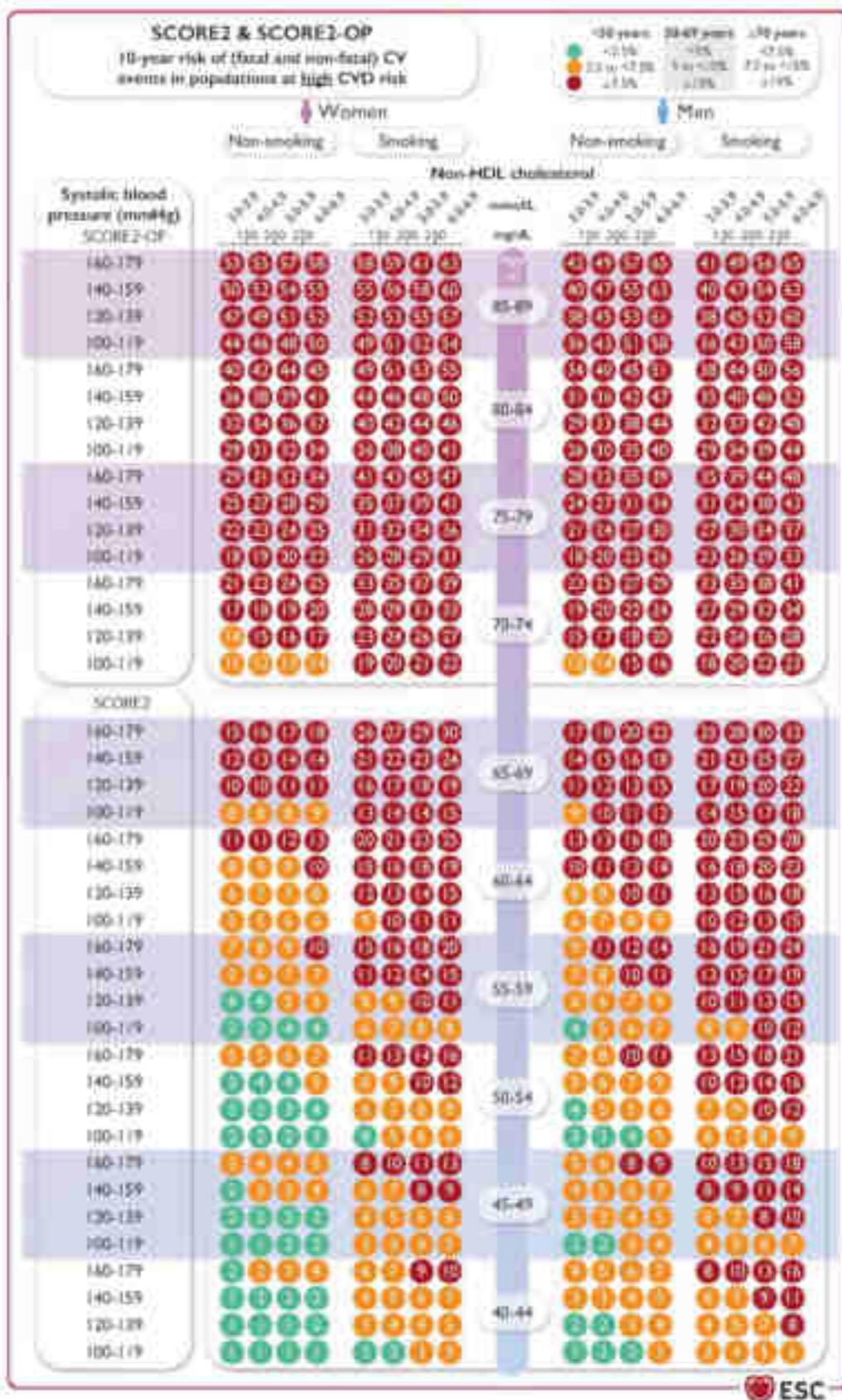
Annexe 2: Table SCORE2 et SCORE 2-OP pour les pays à faible risque cardiovasculaire [143]



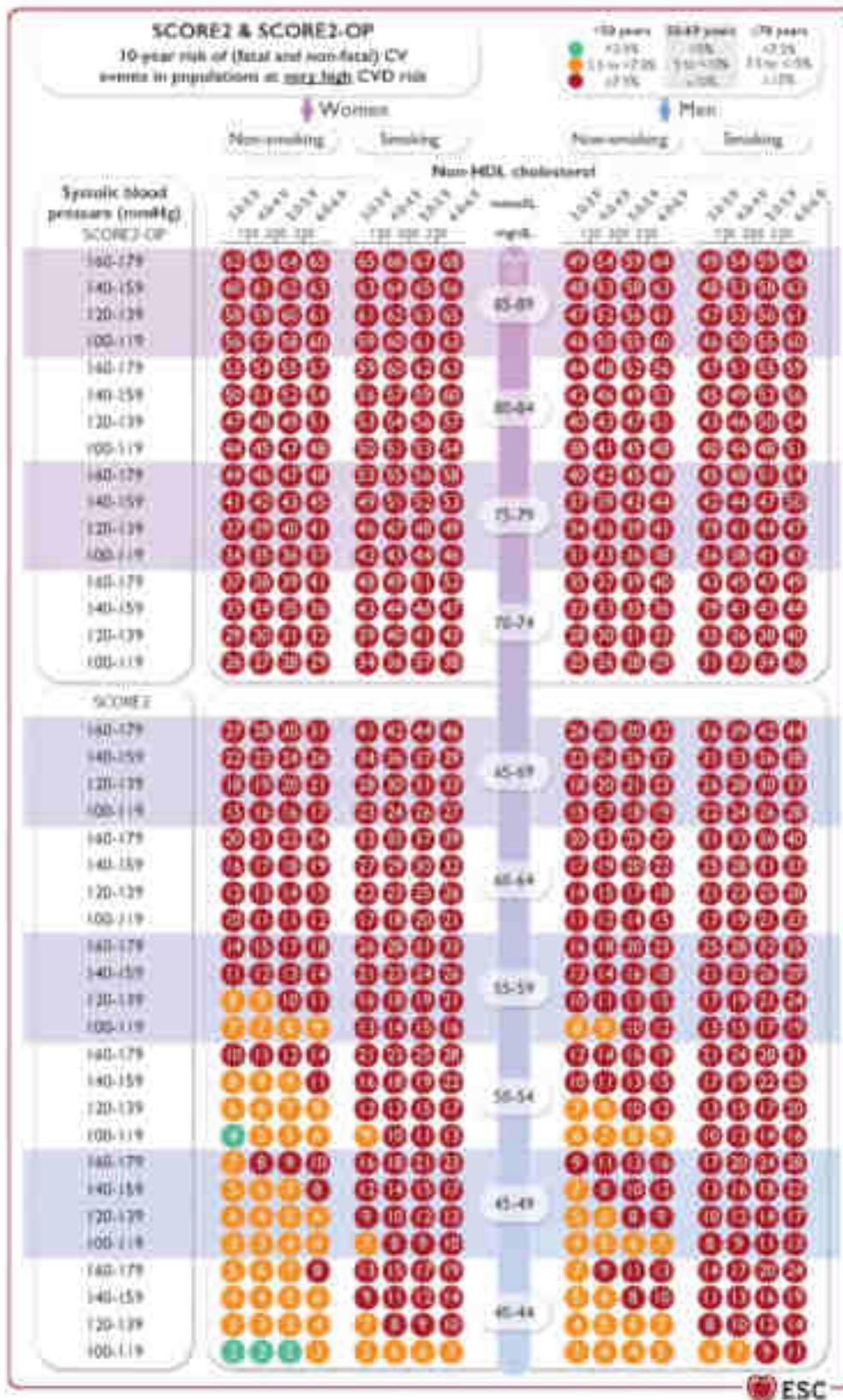
Annexe 3: Table SCORE2 et SCORE 2-OP pour les pays à risque cardiovasculaire modéré [143]



Annexe 4: Table SCORE2 et SCORE 2-OP pour les pays à risque cardiovasculaire élevé[143]



Annexe 5: Table SCORE2 et SCORE 2-OP pour les pays à risque cardiovasculaire très élevé[143]



Annexe 6: Diagramme de flux du risque de maladie cardiovasculaire et du traitement des facteurs de risque chez des personnes apparemment en bonne santé. [27]

