

**ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS
UNIVERSITE DE TOURS**

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022

N°104

**THESE D'EXERCICE
Pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par
Antoine Pierre François MANSON

Présentée et soutenue publiquement le : Vendredi 16 décembre 2022

Lipoprotéine (a) : Maladies cardiovasculaires et nouveaux traitements

Jury

Président : Jean François Dumas, Maitre de Conférence en Biochimie générale
et Biothérapie à l'Université de Pharmacie de Tours

Membres :

Romain Bordy, Maitre de Conférence en Pharmacologie à l'Université de
Pharmacie de Tours

Paul Jousseau, Pharmacien d'officine à Arcachon

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Asseseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUF	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyha	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 16/12/2022

L'étudiant Antoine Manson

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et notamment mon directeur Monsieur Romain Bordy, pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Merci à Monsieur Jean-François Dumas pour la présidence de mon jury et le temps accordé à la relecture de mon manuscrit. Merci à toi Paul d'avoir accepté de prendre de ton temps et compléter mon jury.

Ce manuscrit signant la fin de mes années étudiantes mes remerciements vont aussi à mes amis pour leur compagnie précieuse. Mathilde, Camille, Lucas, Phillipe. Cette liste peut sembler courte et pourtant elle est la raison principale de ma résilience au cours de ces six dernières années.

Particulièrement merci à toi Mathilde. Je ne te serai jamais assez reconnaissant pour tout ce que tu m'as apporté et toutes ces expériences partagées.

Самый важный человек в моей жизни уже год, спасибо Наталья за то кто я есть когда я с тобой.

J'ai une pensée toute particulière pour mes grands-parents, Alain, Béatrice, François et Sylvie pour leur soutien constant, leur précieux conseils que, malgré mon air nonchalant, j'ai souvent écouté.

Merci à toi Clémentine, d'avoir pris le temps de relire ce manuscrit. J'espère pouvoir faire de même un jour.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin les deux personnes qui me sont le plus chers, leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années. Eux n'ont jamais douté. Je suis redevable à mes parents, Catherine et François Manson, pour leur soutien moral et matériel et leur précieux conseils.

Vous êtes et resterez les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais.

Table des matières :

1. Les maladies cardiovasculaires : Généralités.....	12
1.1. Définition (1)	12
1.2. Épidémiologie (2).....	12
1.3. Facteurs de risques (1,3)	13
1.4. Les dyslipidémies	16
1.5. Lipides et lipoprotéines.....	17
2. La lipoprotéine (a).....	19
2.1. Structure de la lipoprotéine (a) et de l'apolipoprotéine (a).....	19
2.2. Métabolisme	21
2.3. Fonctions physiologiques	23
2.4. Les taux plasmatiques de Lp(a).....	24
2.4.1. Variations inter-individuelles.....	24
2.4.2. Détermination génétique	26
2.4.3. Quelques influences acquises.....	29
3. Lipoprotéine (a) et maladies cardiovasculaires	30
3.1. Mise en évidence des relations de cause à effet.....	30
3.2. Lp(a) et maladies cardiovasculaires athérosclérotiques	31
3.2.1. L'athérosclérose.....	31
3.2.2. Rôle de la Lp(a) dans l'athérogénèse	33
3.2.3. Lp(a) et maladies coronariennes	36
3.2.4. Lp(a) et AVC ischémique	39
3.3. Lp(a) et maladie valvulaire cardiaque : la sténose aortique	41
3.4. Lp(a) et thrombose veineuse (24)	45
3.4.1. Chez l'adulte	45
3.4.2. Chez l'enfant	47
3.5. Autres associations	49
4. Diagnostic et traitements actuels	50
4.1. Diagnostic et dosage de la Lipoprotéine (a).....	50
4.1.1. Valeur de référence et recommandations.....	50
4.1.2. Problème de l'unité de mesure	52
4.1.3. Les techniques actuelles de dosage sanguin (59)	52
4.2. Les traitements actuels	55
4.2.1. La LDL-aphérèse.....	55
4.2.2. La niacine	56
4.2.3. Les nouveaux traitements : inhibiteurs de la CETP, lopitamide, mipomersen et anti-PSCK9.....	57
4.2.4. Le cas des statines	59
4.2.5. Comparaison des traitements actuels	61
1. Introduction et présentation des différentes techniques en cours de développement (ASO, SiRNA, MiRNA, CRISPR...)	64

1.1.	Techniques basés sur une interaction avec l'ADN :	65
1.2.	Techniques basés sur une interaction avec l'ARN :	66
1.3.	Limites de ces différentes techniques :	67
2.	<i>Oligonucléotides antisens (ASO)</i>	67
2.1.	Structure des oligonucléotides antisens (94) (96)	68
2.2.	Mécanisme d'action (97)	69
2.3.	Applications thérapeutiques (98) (99)	72
3.	<i>Exemple d'utilisation d'un oligonucléotide antisens dans la prise en charge d'une Lp(a) élevée : Le PELACARSEN</i>	74
3.1.	Présentation de la molécule	74
3.2.	Développement Non-clinique	74
3.2.1.	Note sur le choix des modèles in vitro	74
3.2.2.	Pharmacologie	75
3.3.	Développement Clinique	80
3.3.1.	Phase 1 (106)	80
3.3.2.	Phase 2A (107)	82
3.3.3.	Phase 2b (108)	87
3.3.4.	Phase 3 (109)	96
3.4.	Résultats et Conclusion	98
4.	<i>Autres molécules en développement dans la prise en charge d'une Lp(a) élevée : Molécule AMGEN</i>	99
4.1.	Présentation de la molécule	99
4.2.	SiRNA	99
4.3.	Développement Clinique (115)	99
4.4.	Résultats et Conclusion	100
	<i>Références bibliographiques :</i>	103

Table des Illustrations :

Liste des Figures :

Figure 1 : Les déterminants du risque cardiovasculaire (1).....	15
Figure 2 : Schéma de la structure commune des lipoprotéines (9).....	17
Figure 3 : Structure de la lipoprotéine (a) (12).....	19
Figure 4 : Homologie de structure entre le gène du plasminogène et le gène LPA de l'apo(a) (13).....	20
Figure 5 : Le polymorphisme de la Lp(a) (14).....	21
Figure 6 : Le métabolisme de la lipoprotéine (a) (16).....	22
Figure 7 : Le catabolisme de la lipoprotéine (a) (16).....	23
Figure 8 : Distribution de la concentration de lipoprotéine (a) dans la population générale...25	
Figure 9 : Prévalence globale des taux élevés de Lp(a).....	25
Figure 10 : Relation entre les niveaux plasmatiques de Lp(a) et la variation du gène LPA....27	
Figure 11 : Niveaux moyens de lipoprotéines(a) dans l'étude "Copenhagen City Heart Study" en fonction du nombre de répétition des KIV-2 de l'apolipoprotéine (a).....	27
Figure 12 : Variabilité ethnique du nombre de copies de KIV et des taux de Lp(a).....	28
Figure 13 : Formation et progression de l'athérosclérose. (26).....	32
Figure 14 : Physiopathologie de la lipoprotéine (a) : les 3 piliers du mécanisme pathogénique de la Lp (a) (14).....	33
Figure 15 : Effet de la lipoprotéine (a) et des phospholipides oxydés associés sur la paroi vasculaire (30).....	33
Figure 16 : Analyse du risque d'infarctus du myocarde dans l'étude Copenhagen City Heart Study (40).....	37
Figure 17 : Risque d'infarctus du myocarde par quartiles de répétitions du KIV-2 de l'apo(a) dans l'étude Copenhagen City Heart Study (CCHS) (41).....	38
Figure 18 : Risque absolu sur 10 ans d'accident ischémique cérébral selon les niveaux de lipoprotéine (a), le sexe, l'âge, le tabagisme et l'hypertension.....	40
Figure 19 : Lp(a) et risque d'AVC ischémique (47).....	41
Figure 20 : Lipoprotéine (a) et progression de la sténose de la valve aortique, ainsi que l'incidence du remplacement de la valve aortique.....	43
Figure 21 : L'effet synergique d'une autotaxine élevée avec la Lp(a) ou l'OxPL-apoB pour prédire la présence de CAVS.....	44
Figure 22 : Hypothèse communément admise de l'axe Lp(a)-autotaxine-OxPL dans la progression de la CAVS.....	44
Figure 23 : Risque de thrombose (55).....	46
Figure 24 : Impact d'un traitement par statine (14).....	60
Figure 25 : Seuils des taux de Lp(a) indiquant un risque accru de MCV et effet des agents thérapeutiques pour atteindre ces objectifs.....	61
Figure 26 : Taxonomie des différentes classes thérapeutiques basées sur l'utilisation D'ARN (92).....	66
Figure 27 : Mécanisme d'action d'un oligonucléotide antisens ASO (97).....	68
Figure 28 : Schéma d'un nucléotide ARN et comment il peut être modifié chimiquement au niveau du squelette, de la nucléobases, du sucre ribose et des substitutions.....	69
Figure 29 : Appariement des oligonucléotides antisens (ASO) (100).....	70
Figure 30 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes d'action des ASO (95).....	71
Figure 31 : Conjugaison d'une molécule de GalNAc à un récepteur ASGPR pour augmenter la distribution hépatique d'un ASO (95).....	73

Figure 32 : Expression de l'ARNm de l'apo(a) hépatique en réponse au Pelacarsen chez des souris transgéniques.....	75
Figure 33 : Modifications des niveaux d'apo(a) et de Lp(a) en réponse au Pelacarsen.	76
Figure 34 : Modifications des niveaux d'apo(a) et d'OxPL/apo(a) chez des souris 12K-apo(a) en réponse au Pelacarsen.	76
Figure 35 : Effet-dose du Pelacarsen sur l'expression de l'ARNm dans le foie murin et les niveaux d'apo(a) dans le plasma.	77
Figure 36 : Effet du Pelacarsen sur les niveaux d'ARNm apo(a) dans foie de singe cynomolgus et d'apo(a) plasmatique.	78
Figure 37 : Effet du Pelacarsen sur l'expression de la protéine apo(a) du singe cynomolgus et les taux de Lp(a) dans le plasma.	79
Figure 38 : Variation moyenne en pourcentage de la concentration de Lp(a) dans l'essai clinique de Phase 1 du Pelacarsen pour la phase à dose unique croissante.	84
Figure 39 : Variation moyenne en pourcentage de la concentration de Lp(a) dans l'essai clinique de Phase 1 du Pelacarsen pour la phase à doses multiples croissantes.....	85
Figure 40 : Variation moyenne en pourcentage de la concentration des différents phospholipides dans l'essai clinique de Phase 1 du Pelacarsen.....	86
Figure 41 : Effet du Pelacarsen sur le taux de lipoprotéine (a) (critère principal d'efficacité).	91
Figure 42 : Pourcentage de patients ayant des niveaux de lipoprotéine (a) inférieurs à 50 mg/dL (125 nmol/L) dans chaque groupe au moment de l'analyse primaire (critère secondaire d'efficacité) (110).	92

Liste des Tableaux :

Tableau I : Valeurs biologiques des lipoprotéines données pour un adulte sain d'environ 70 kg. (9).....	18
Tableau II : Incidence des facteurs de risque génétiques pour la thrombophilie chez les enfants atteints de thromboembolie artérielle ou veineuse (57).	47
Tableau III : Prévalence des facteurs de risque (55).	48
Tableau IV : Différents niveaux de risque tenant compte de l'ancien seuil de 30 mg/dL et du nouveau seuil de 50 mg/dL proposé par l'EAS (12).	51
Tableau V : Chez qui faut-il doser la Lp(a) ? (12).....	51
Tableau VI : État actuel du développement Clinique des thérapies géniques et ARN dans les troubles lipidiques (91).	65
Tableau VII : Effet du Pelacarsen sur l'apo(a) et le plasminogène chez le singe cynomolgus (105).	78
Tableau VIII : Variation des paramètres biologiques par rapport aux niveaux de base après 6 mois de traitement (110).	93
Tableau IX : Événements indésirables et mesures de laboratoire pendant la période de traitement (110).	94

Liste des abbréviations :

AMM : autorisations de mise sur le marché
apo(a) : apolipoprotéine (a)
apoB : apolipoprotéine B
ASO : oligonucléotide antisens
AUC : l'aire sous la courbe
AVC : accident vasculaire cérébral
AVC : accident vasculaire cérébral
Cmax : concentration maximale
DCI : dénomination commune internationale
EAS : Société européenne d'athérosclérose
EMA : European Medicines Agency
EP : l'embolie pulmonaire
ESC : Société européenne de cardiologie
ETEV : événements thromboemboliques veineux
FDA : Food and Drug Administration
HDL : High density lipoprotein
IC : Insuffisance cardiaque
IDM : l'infarctus du myocarde
IV : intraveineuse
KIV : Kringle IV
LDL : Low density lipoprotein
LICA : Ligand conjugated antisens
Lp(a) : Lipoprotéine (a)
MCV : maladie cardiovasculaire
MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse
NOAEL : No Observed Adverse Effect Level
OMS : Organisation Mondiale de la santé
OxPL : phospholipides oxydés
PD : Pharmacodynamique
PK : Pharmacocinétique
SC : sous-cutanée
SNP : single-nucleotide polymorphism
Tmax : temps d'atteinte de la concentration maximale
TVP : thrombose veineuse profonde

Préambule

Bien que sa découverte remonte à plus de 50 ans, la lipoprotéine (a) est une lipoprotéine encore largement inconnue du grand public et du corps médical. Or les personnes présentant une Lp(a) élevée ont une charge augmentée de lipoprotéines athérogènes et sont donc exposées à une majoration du risque cardiovasculaire.

Malgré les preuves de plus en plus nombreuses du rôle de la Lp(a) dans plusieurs maladies cardiovasculaires, il reste une énorme inertie clinique pour la mesure de la Lp(a) dans le monde et sa prise en charge.

Il n'existe pas encore de thérapie ciblée pour réduire la Lp(a). Le développement d'une thérapie capable de réduire drastiquement le taux de Lp(a) constituerait donc un progrès thérapeutique majeur.

Cette thèse vise à présenter dans un premier temps les données scientifiques concernant la Lipoprotéine (a) et son implication dans les maladies cardiovasculaires.

Dans un second temps, il sera présenté les nouvelles approches thérapeutiques dans la prise en charge des patients présentant un taux de Lp(a) élevé notamment l'utilisation d'oligonucléotides antisens (ASO) dirigés contre l'ARNm de l'apolipoprotéine (a).

Partie I

INTRODUCTION

1. Les maladies cardiovasculaires : Généralités

1.1. Définition (1)

Les maladies cardiovasculaires sont définies comme l'ensemble des troubles affectant les vaisseaux sanguins ou le cœur. Ces troubles comprennent :

- Les cardiopathies coronariennes, touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque ;
- les maladies cérébro-vasculaires, touchant les vaisseaux sanguins alimentant le cerveau ;
- les artériopathies périphériques, touchant principalement les vaisseaux sanguins des membres inférieurs ;
- les cardiopathies congénitales, notamment malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance ;
- les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires, obstruction des veines, notamment des jambes, par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et migrer vers le cœur et les poumons.

Ces maladies exposent à de nombreuses complications aiguës ou chroniques : infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), insuffisance cardiaque, atteinte des extrémités des membres inférieurs, insuffisance rénale chronique, maladies d'Alzheimer ou apparentées, troubles de la vue...

Le principal mécanisme d'altération des vaisseaux sanguins est celui de l'athérosclérose, caractérisé par le dépôt d'une plaque d'athérome, essentiellement composée de lipides, sur la paroi des artères.

1.2. Épidémiologie (2)

Les maladies cardio-neurovasculaires et leurs complications sont la première cause de décès dans le monde. En France, elles sont la deuxième cause de décès après les cancers, avec plus de 140 000 morts chaque année, mais elles sont la première cause de décès chez les femmes tous âges confondus et chez les personnes très âgées. Elles sont aussi une cause importante de maladie et de décès précoces. Jusqu'à 50 000 personnes font un arrêt cardiaque soudain chaque année, dont environ 5% survivent.

En 2018, 4,1 millions d'assurés du régime général étaient traités pour une maladie cardio-neurovasculaire, dont plus de 360 000 pour maladie aiguë. De plus 7.2 millions d'assurés du régime général étaient sous traitement pour risque cardiovasculaire, anti-hypertenseur ou hypocholestérolémiant. Et ils étaient 3.3 millions d'assurés traités pour diabète, autre facteur de risque cardio-neurovasculaire. Au total, plus de 15 millions de personnes sont prises en charge en France pour maladie cardio-neurovasculaire, risque cardio-vasculaire ou diabète.

1.3. Facteurs de risques (1,3)

Un facteur de risque est un élément clinique ou biologique dont la présence ou l'augmentation majorent statistiquement la morbi-mortalité cardiovasculaire (apparition de symptôme ou de complication). C'est une des causes de la pathologie cardiovasculaire.

Un marqueur de risque n'a pas de responsabilité causale démontrée dans la survenue de complications cardiovasculaires. Son taux augmente en même temps que s'aggrave la maladie, mais sans influencer son évolution. C'est un témoin de la maladie.

Lorsqu'un facteur de risque peut être supprimé ou diminué, il en résulte une baisse de l'incidence d'une maladie ou de ses complications, alors que la diminution d'un marqueur de risque ne modifie pas l'évolution d'une maladie.

La prévention cardiovasculaire consiste à supprimer ou à baisser le plus possible tous les facteurs de risque pour diminuer le risque d'événements cardiovasculaires. Cette prévention cardiovasculaire doit s'appliquer à chacun (prévention individuelle) mais aussi à l'ensemble de la population (prévention collective). Les programmes de prévention sont d'autant plus importants que le risque de la maladie est élevé. Ils dépendent donc pour chaque patient de son risque cardiovasculaire global qui doit être calculé.

Les facteurs de risques cardiovasculaires peuvent être séparés en deux types de catégories :

Facteurs de risques non-modifiables :

- **Âge** : c'est un facteur de risque continu qui accroît progressivement l'incidence des complications de l'athérome aortique, coronaire puis carotidien et l'insuffisance cardiaque. Ce risque devient significatif à partir de 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme.
- **Sexe masculin** : avant 70 ans, deux tiers des infarctus surviennent chez l'homme. Cette différence diminue chez la femme après la ménopause et disparaît après 75 ans. L'influence des estrogènes naturels explique la plus faible incidence des complications de l'athérome chez la femme que chez l'homme.
- **Hérédité** : les antécédents familiaux cardiovasculaires, coronaires, d'Accident Vasculaire Cérébral < 55 ans pour le père ou < 65 ans pour la mère.

Facteurs de risques modifiables :

- **Tabagisme** : le tabac accroît les lésions athéromateuses, par altération de la fonction endothéliale, avec perturbation de la vasomotricité, activation de l'agrégation plaquettaire et baisse du *High Density Lipoprotein* (lipoprotéine de haute densité) - cholestérol. Il est athérogène et pro thrombotique. Son risque relatif est de 5 pour l'infarctus et > 2 pour l'artériopathie des membres inférieurs. Ce risque relatif existe aussi lors de tabagisme passif. Le risque est proportionnel à l'exposition au tabac, évaluée en paquets-années.

Le bénéfice de l'arrêt du tabac est rapide : disparition de l'augmentation du risque relatif en 3 ans et diminution de 50 % du risque de récurrence chez un coronarien.

- **Hypertension artérielle (HTA) :** elle se définit par des valeurs de pression > 140 mmHg pour la Pression Artérielle Systolique (PAS) ou > 90 mmHg pour la Pression Artérielle Diastolique (PAD). Tous les types d'HTA sont des facteurs de risque : HTA permanente, paroxystique, traitée ou non. Son risque relatif est de 7 pour les AVC, 3 pour la maladie coronaire et 2 pour l'artériopathie des membres inférieurs. Avant 55 ans, ce risque est corrélé autant aux valeurs de pressions systoliques que diastoliques. Après 60 ans, la corrélation est plus forte avec la pression pulsée (PAS – PAD), donc surtout la pression systolique chez les personnes plus âgées. Le traitement de l'HTA baisse de 40 % le risque d'AVC et de 15 % celui de l'infarctus.
- **Diabète :** le diabète est défini par deux dosages de glycémie à jeun > 1,26 g/L (7 mmol/L) ou un seul dosage de glycémie > 2 g/L (11 mmol/L). Les diabètes I ou II sont tous associés à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les complications cardiovasculaires sont plus précoces à partir de 30 ans, pour le diabète I, mais l'incidence galopante du diabète II en fait un facteur de risque très préoccupant. Son risque relatif est > 2, provoquant surtout l'artériopathie plus que la maladie coronaire et l'AVC. Mais le diabète se complique encore plus souvent de lésions microvasculaires (rétinopathies et néphropathies). Ce risque relatif augmente lors d'anomalies rénales. Le traitement du diabète avec un objectif d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à 6,5 % diminue l'incidence des complications cardiovasculaires.
- **Insuffisance rénale :** l'insuffisance rénale chronique est associée à une forte incidence des complications cardiovasculaires, comparable à la gravité du diabète sur le système cardiovasculaire.
- **Dyslipidémies :** parmi les anomalies des lipides circulants, le principal facteur de risque des maladies cardiovasculaires est l'élévation du *Low Density Lipoprotein* (lipoprotéine de basse densité) -cholestérol, cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité > 1,60 g/L (4,1 mmol/L). Le LDL-cholestérol est corrélé positivement au risque de maladie cardiovasculaire, alors que le HDL-cholestérol a une corrélation négative, s'il est > 0,40 g/L (1 mmol/L). L'élévation seule des triglycérides (> 2,0 g/L) n'est pas un facteur de risque (indépendant), mais peut le devenir lors d'association avec d'autres éléments (cf. *infra* : syndrome métabolique). Le LDL-cholestérol a un rôle direct sur l'accroissement des plaques d'athérome et sur leur rupture par instabilité. L'hypercholestérolémie a un risque relatif de 3 pour les maladies coronaires, plus important que pour l'artériopathie et les AVC. L'efficacité du traitement des hypercholestérolémies a été le principal facteur de baisse de la mortalité cardiovasculaire (– 30 % en 20 ans).

Autres facteurs de risque : ils sont nombreux mais leur responsabilité causale directe est moindre ou ils agissent par aggravation des facteurs de risque principaux (Fig. 1).

- **Sédentarité :** la comparaison de populations sédentaires et actives physiquement attribue un risque relatif d'IDM de 2 à 3 à la sédentarité. C'est un facteur de risque indépendant, mais surtout aggravant d'autres facteurs de risque très souvent associés : HTA, diabète, dyslipidémies et surpoids. La lutte contre la sédentarité diminue l'incidence des complications cardiaques et vasculaires : c'est la base de la réadaptation cardiaque et du traitement de l'artériopathie des membres inférieurs en prévention secondaire.
- **Obésité :** le risque cardiovasculaire est corrélé avec l'indice de masse corporelle (IMC), d'autant plus que l'obésité est androïde, par prépondérance de graisses intra-abdominales. Très souvent associée à d'autres facteurs de risque (HTA, diabète), sa prise en charge est difficile mais indispensable : la perte de poids est corrélée avec une diminution des complications cardiovasculaires.
- **Syndrome métabolique :** il est lié à l'insulino-résistance qui expose à un double risque : des complications cardiovasculaires fréquentes et un taux élevé d'apparition du diabète. Ce syndrome métabolique se définit par la présence de trois des cinq éléments suivants : obésité abdominale : tour de taille > 102 cm (homme) ou > 88 cm (femme) ; HDL-cholestérol : < 0,40 g/L (1 mmol/L) chez l'homme et < 0,50 g/L (1,3 mmol/L) chez la femme ; triglycérides > 1,5 g/L (1,7 mmol/L) ; pression artérielle > 130/85 mmHg ; glycémie à jeun > 1,10 g/L (6,1 mmol/L).

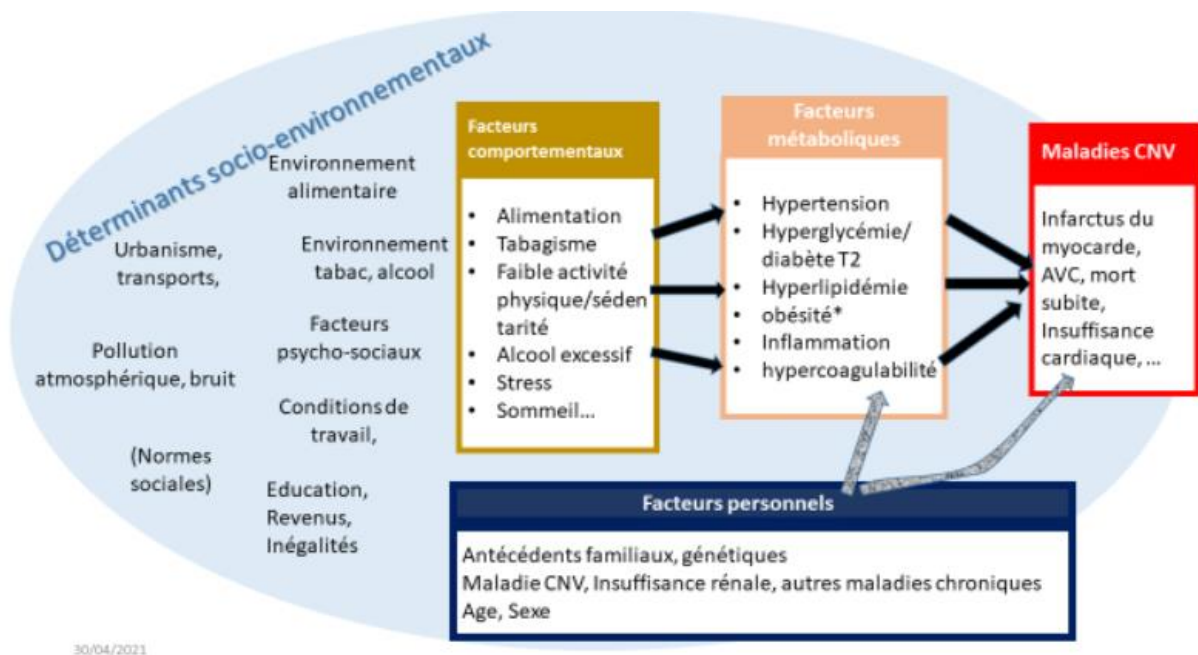


Figure 1 : Les déterminants du risque cardiovasculaire (1)

1.4. Les dyslipidémies

Facteur de risque cardiovasculaire, la dyslipidémie est un dysfonctionnement du métabolisme lipidique, entraînant des taux de lipides (cholestérol, triglycérides) anormalement élevés dans le sang (3). Les dyslipidémies ont une cause primaire génétique : des mutations génétiques étant à l'origine d'une anomalie dans la répartition des lipides.

Les facteurs de risque secondaires sont :

- la sédentarité ;
- une alimentation trop riche en graisses saturées en cholestérol et en acides gras ;
- le diabète ;
- l'hypothyroïdie ;
- la forte consommation d'alcool.

La cause de dyslipidémie la plus fréquente résulte de l'interaction de facteurs génétiques (dyslipidémies familiales) et de facteurs environnementaux. Elles peuvent affecter des sujets jeunes en cas de prédispositions familiales particulières. Mais plus généralement, elles concernent des personnes âgées de plus de 45 ans et très souvent en surpoids.

La classification internationale de Fredrickson permet de bien distinguer les différentes formes de dyslipidémie existantes (4) :

- Type I : cholestérol légèrement élevé, triglycérides élevés ;
- Type IIa : cholestérol supérieur à 2,5 g/l, triglycérides normaux ;
- Type IIb : cholestérol et triglycérides élevés ;
- Type III : cholestérol élevé, triglycérides très élevés ;
- Type IV : cholestérol normal, triglycérides très élevés ;
- Type V : cholestérol un peu augmenté, triglycérides très élevés

Les anomalies liées au cholestérol sont les plus fréquentes.

Le diagnostic de dyslipidémie s'effectue à partir d'une prise de sang réalisée à jeun. La Haute Autorité de Santé (HAS) préconise une évaluation du risque cardiovasculaire à partir de ce bilan sanguin chez l'homme à partir de 40 ans, chez la femme de plus de 50 ans ou lors de la prescription d'un contraceptif hormonal. Si le bilan sanguin est normal, il n'est pas nécessaire de refaire une prise de sang avant les 5 années suivantes en l'absence d'un évènement cardiovasculaire ou d'une prise de poids supplémentaire (5).

En plus de favoriser la survenue d'une maladie ou d'un accident cardiovasculaire, un taux anormalement élevé de triglycérides peut aussi déclencher une pancréatite.

Les dyslipidémies peuvent se traduire par :

- Une perturbation d'une ou plusieurs voies de régulation ;
- Un changement du taux et ou du type de lipides circulants ;
- Une perturbation quantitative et ou fonctionnelle d'une ou plusieurs classes de lipoprotéines ;
- Un changement du taux et ou du type d'apolipoprotéines circulantes.

1.5. Lipides et lipoprotéines

Les lipides sont retrouvés dans l'organisme sous 4 formes (6):

- **Les lipides de réserve** qui constituent les tissus adipeux représentent environ 10 kg chez l'homme moyen de 70 kg. Leur rôle est très important dans la production d'énergie.
- **Les lipides constitutionnels** qui sont les constituants cellulaires primordiaux, représentent 10% du poids sec des tissus, et servent à la protection des organes vitaux (cœur, foie, reins, rate, cerveau et moelle épinière).
- **Le cholestérol** qui existe sous forme estérifiée (1 g à 1,6 g par litre de sang) et sous forme libre (0,45 g à 0,9 g par litre de sang). Différents facteurs contribuent à la formation en excès du cholestérol : le stress, une alimentation trop riche en glucides, trop calorique et évidemment l'hérédité.
- **Les lipides circulants**, nommés ainsi car après les repas, de volumineuses particules de lipides, les lipoprotéines, apparaissent dans le sang, puis disparaissent en fin de digestion pour se fixer dans le foie et les autres tissus.

Ces lipides sanguins circulants existent sous trois formes : le cholestérol, les triglycérides et les phospholipides. Puisqu'ils sont insolubles en milieu aqueux, des protéines sont associées aux lipides pour permettre leur transport dans le sang. Ce sont les apolipoprotéines ou apoprotéines. Elles sont classifiées par une lettre et un chiffre (A1, A2, B, C1, C2, C3, D, E, (a)...). Lorsque les lipides sont associés aux apoprotéines, ils forment les lipoprotéines.

Il existe plusieurs classes de lipoprotéines mais toutes ont une structure identique (Fig. 2) : un cœur hydrophobe contenant les esters de cholestérol (EC) et les triglycérides (TG), une monocouche externe amphiphile composée de phospholipides (PL), de cholestérol libre (CL) et d'apolipoprotéines (apo) (7).

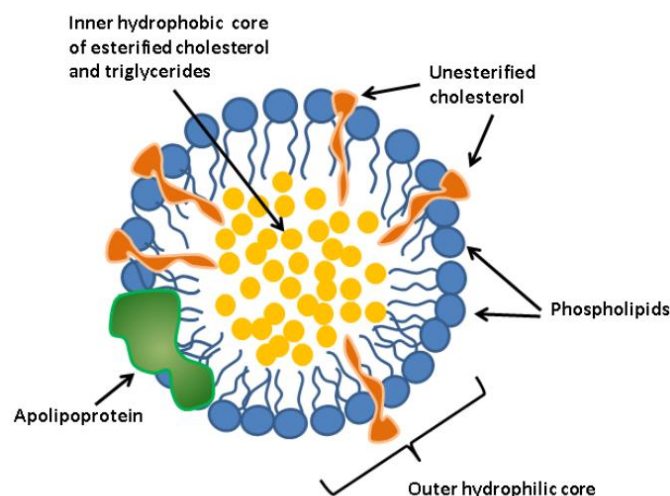


Figure 2 : Schéma de la structure commune des lipoprotéines (9)

Les classes de lipoprotéines sont les suivantes :

- Les chylomicrons (CM),
- Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*),
- Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL : *Intermediary Density Lipoprotein*),
- Les lipoprotéines de basse densité (LDL : *Low Density Lipoprotein*),
- Les lipoprotéines de haute densité (HDL : *High Density Lipoprotein*),
- Il existe également une autre sorte de lipoprotéines, la Lp (a), composée d'une molécule d'apolipoprotéine (a) reliée par un pont disulfure à une molécule d'apoB100.

Ces différents types de lipoprotéines peuvent être classés selon leurs propriétés physico-chimiques : mobilité électrophorétique, masse moléculaire, taille et densité (Tableau I). Elles sont classées en général selon leur densité croissante, c'est-à-dire du ratio lipide sur protéine le plus élevé au ratio lipide sur protéine le plus faible. Ainsi, plus le pourcentage de lipide est grand par rapport au pourcentage de protéine, plus la lipoprotéine a une densité faible (6) (7) (8).

Tableau I : Valeurs biologiques des lipoprotéines données pour un adulte sain d'environ 70 kg. (9)

Nom	Densité (g/ml)	Diamètre (nm)	Pourcentage de protéines	Pourcentage de lipides	Principales protéines	Principaux lipides
Chylomicrons	< 0,99	100 - 1000	2	98	B48, C-II, C-III, A-I, A-IV	TG
Lipoprotéines de très basse densité (VLDL)	0,99 - 1,006	30 - 80	10	90	B-100, C-II, E	TG
Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)	1,006 - 1,019	25 - 50	20	80	B-100, E	TG
Lipoprotéines de basse densité (LDL)	1,019 - 1,063	18 - 28	25	75	B-100, apo(a)	Chol
Lipoprotéines de haute densité (HDL)	> 1,063	5 - 15	50	50	A-I, A-II	PL

Dans un sérum normal à jeun, les lipoprotéines se répartissent ainsi (8) :

- les VLDL : moins de 15 % des lipoprotéines du plasma à jeun,
- les LDL : 55 % des lipoprotéines du plasma à jeun,
- les HDL : 30 % des lipoprotéines du plasma à jeun.

2. La lipoprotéine (a)

De toutes les lipoprotéines, la lipoprotéine (a) est la moins connue. En effet, il existe des lacunes importantes dans les connaissances sur son métabolisme et sa physiologie.

2.1. Structure de la lipoprotéine (a) et de l'apolipoprotéine (a)

La lipoprotéine (a) humaine, ou Lp(a), est un complexe macromoléculaire présent dans le plasma qui a été décrit pour la première fois en 1963 par le médecin norvégien Kåre Berg (9).

Depuis sa découverte, cette particule énigmatique a intrigué les chercheurs et les cliniciens en raison de sa fonction physiologique inconnue et de son association avec les maladies cardiovasculaires.

La lipoprotéine (a) est une lipoprotéine plasmatique ayant une structure complexe (Fig. 3). Elle est composée de deux éléments distincts :

- une lipoprotéine de basse densité LDL : particule formée de cholestérol, d'autres lipides et de l'apolipoprotéine B-100 (apoB),
- une glycoprotéine de taille variable appelée apolipoprotéine (a) ou apo(a).

L'apoB et l'apo(a) sont reliées entre elle par un pont disulfure et ont un ratio molaire de 1 :1. De plus, les particules de Lp(a) peuvent accumuler des phospholipides oxydés (OxPL). La Lp(a) a la même constitution en lipide que son constituant la LDL. Elle est donc une lipoprotéine riche en cholestérol (30 à 45% de cholestérol en masse) (10).

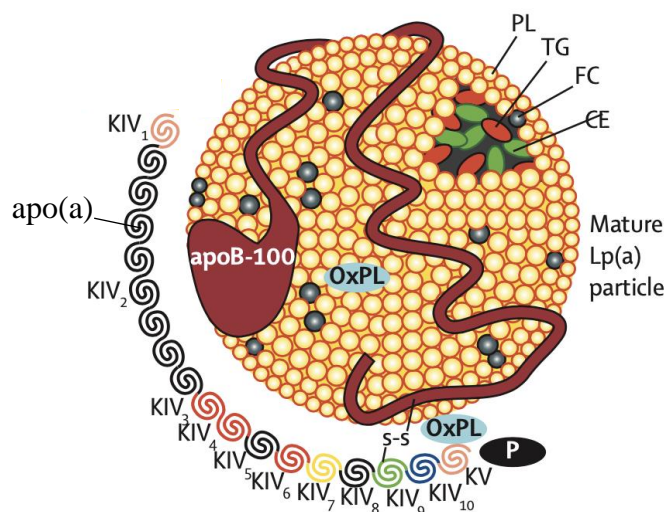


Figure 3 : Structure de la lipoprotéine (a) (12)

apo(a)=apolipoprotein(a), apoB-100=apolipoprotein B-100, CE=cholesteryl ester, FC=free cholesterol, KIV=kringle IV repeats. KV=kringle V repeat, OxPL=oxidized phospholipid, PL=phospholipid, TG=triglyceride.

La lipoprotéine (a), à ne pas confondre avec l'apolipoprotéine A (présente à la surface des chylomicrons et des HDL), est une glycoprotéine de haut poids moléculaire, et de taille très variable. Sa masse moléculaire varie entre 250 et 800 kDa. Elle a une structure qui présente de fortes analogies avec le plasminogène. Elle est codée par le gène LPA, qui a évolué au fil du temps à partir du gène du plasminogène et qui en contrôle sa synthèse. Ce gène est situé sur le chromosome 6 humain, il a évolué chez les primates, il y a environ 40 millions d'années, par duplication et excision de certaines parties du gène du plasminogène (11).

Dans le plasminogène, il est retrouvé cinq types de structures en boucles, appelés « kringle » K (en forme de bretzel, 80 acides aminés), de types I à V, ainsi qu'un domaine protéase à serine. L'apo(a) quant à elle, ne contient que des copies du KIV et du KV et le domaine protéase qui est inactif (11). Le domaine de liaison entre les kringles est glycosylé dans l'apo(a), contrairement au plasminogène. Le kringle de type IV s'est diversifié en 10 sous-types différents, parmi lesquels le sous-type 2 se répète en nombre extrêmement variable selon les individus, entre 2 et 40 fois (Fig. 4). L'apo(a) est donc une glycoprotéine de taille variable, dépendante du nombre de copie du Kringle IV-2 (12). Il existe plus de 40 isoformes de l'apo(a), ce qui en fait l'une des protéines les plus polymorphiques de la nature (Fig. 5). Ce polymorphisme a un effet important sur la concentration plasmatique de la Lp(a) (13).

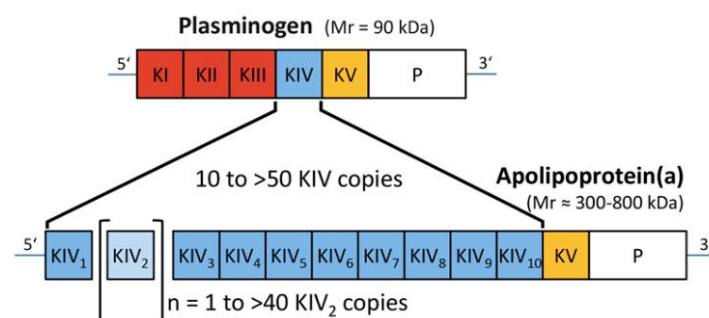


Figure 4 : Homologie de structure entre le gène du plasminogène et le gène LPA de l'apo(a) (13)

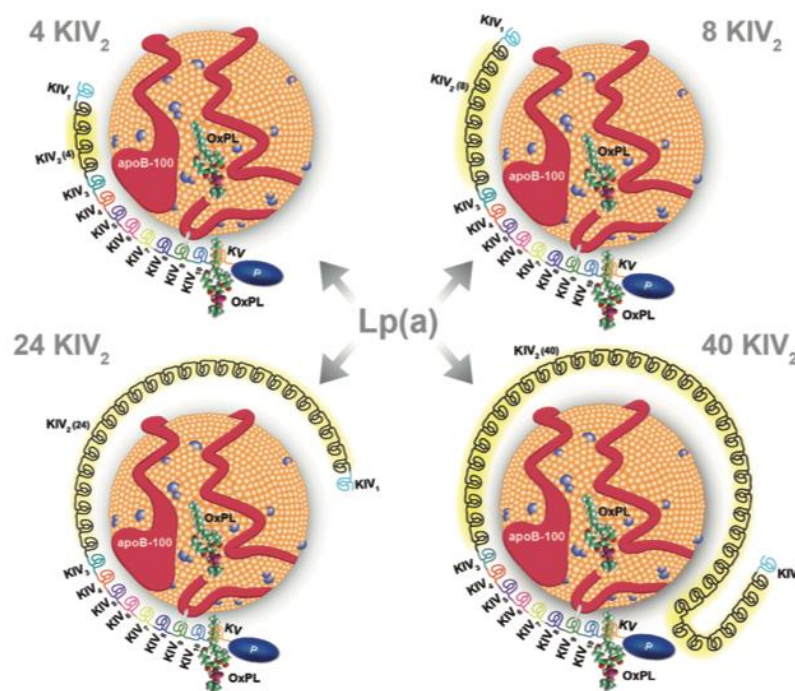


Figure 5 : Le polymorphisme de la Lp(a) (14)

2.2. Métabolisme

L'apo(a) est produite presque exclusivement dans le foie, mais la régulation de son expression reste mal connue. De même, le site d'assemblage de la Lp(a) n'est pas encore connu avec certitude. Il pourrait avoir lieu au niveau de la surface des hépatocytes, dans le milieu extra cellulaire de l'espace de Disse (espace séparant les cellules endothéliales et les hépatocytes). Lors de son assemblage, l'apo(a) est amarrée au LDL, puis une liaison disulfure covalente est établie entre le KIV-9 de l'apo(a) et l'apo-B100 du LDL. Il semblerait que le composant LDL soit dérivé d'un apoB-100 nouvellement synthétisé et non dérivé d'une LDL préexistante (Fig. 6). Les Lp(a) sont ensuite sécrétées dans la circulation sanguine (12). Les personnes hétérozygotes produisent deux isoformes d'apo(a) de tailles différentes et ont donc deux populations de particules distinctes dans leur plasma. Il n'existe quasiment pas d'apo(a) circulant dans le plasma sous forme libre.

Pendant toute la durée d'une vie, les lipoprotéines (a) s'accumulent dans les tissus vasculaires et les valves aortiques. Cette accumulation peut être augmentée aux niveaux de sites d'oxydation et d'inflammation actives (issus du stress cellulaire oxydatif) (14) où les particules de Lp(a) peuvent accumuler des phospholipides oxydés (OxPL).

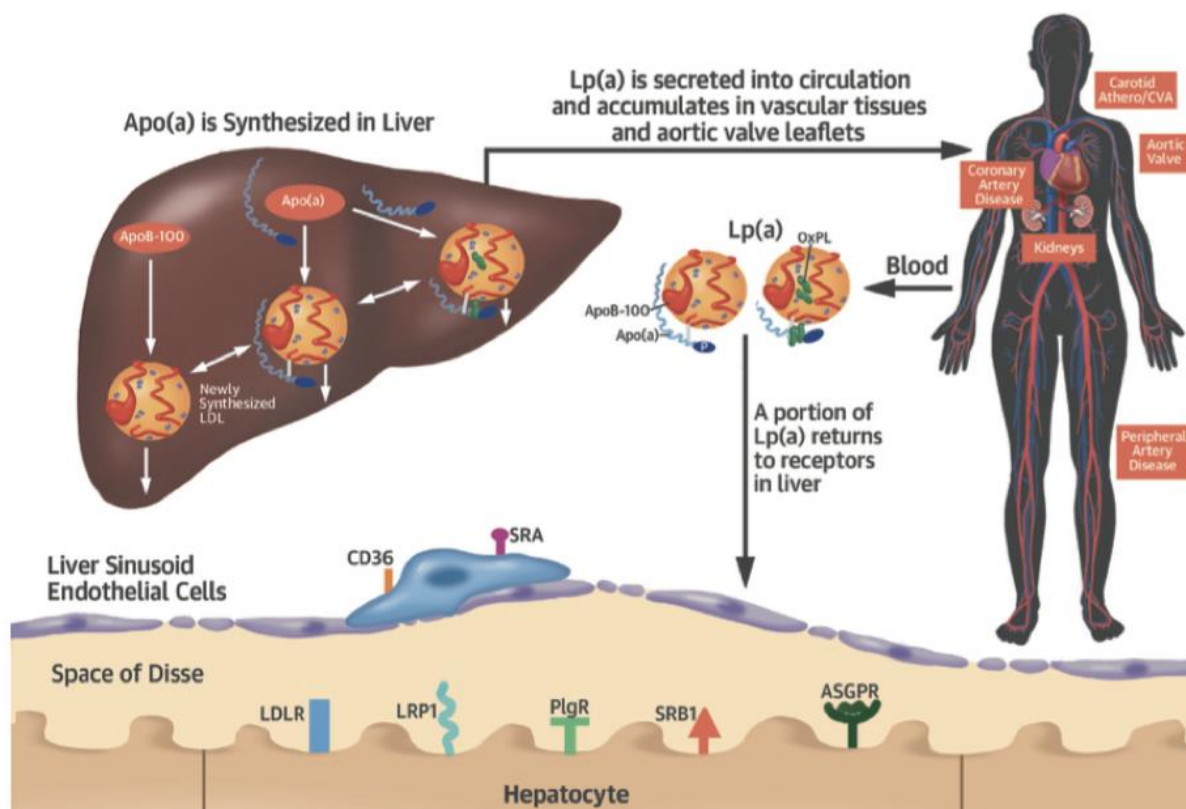


Figure 6 : Le métabolisme de la lipoprotéine (a) (16).

Apo(a): apolipoprotein a; ApoB: apolipoprotein B; ASGPR: asialoglycoprotein receptor; CD36: cluster of differentiation 36 receptor; LDL: low-density lipoprotein; LDLR: low-density lipoprotein receptor; Lp(a): lipoprotein(a); LRP1: low-density lipoprotein receptor-related protein 1; OxPL: oxidized phospholipids; PlgR: plasminogen receptor; SRA: scavenger receptor type A; SRB1: scavenger receptor B-I.

Les lieux et voies de catabolisme de la Lp(a) n'ont pas été encore clairement identifiés. Il a été postulé que le foie pourrait être l'organe responsable du catabolisme de la Lp(a).

Au départ, il a été proposé que la Lp(a), comme le LDL, pourrait subir une dégradation par la voie du récepteur au LDL (LDLR) en raison de sa fraction LDL. Cependant, le rôle du LDLR est controversé : en effet, le traitement par statines augmente le nombre de LDLR mais ne fait pas diminuer la Lp(a). A l'inverse, les inhibiteurs PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9) augmentent le nombre de LDLR, tout en réduisant la Lp(a). De même, chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale due à des mutations du LDLR, des taux plus élevés de Lp(a) que ceux des membres familiaux non affectés sont observés (12). Il est intéressant de noter que la Lp(a) a une demi-vie dans le plasma plus longue que la LDL. Cela peut être dû au fait que l'apo(a) est fixée de manière covalente sur l'apoB à côté du site de liaison du LDLR. L'apo(a) ayant une taille importante, elle pourrait gêner l'accrochage de la LDL sur son récepteur et réduire ainsi la clairance par le LDLR (12).

D'autres voies de clairance telles que le scavenger récepteur B1 (SCARB1) ou le récepteur du plasminogène (PlgRKT) pourraient éventuellement jouer un rôle, bien qu'encore indéfini. Une fois à l'intérieur des hépatocytes, la Lp(a) se dissocie en LDL et apo(a) en 6 heures environ et ces deux composants ont des destins différents (Fig. 7). Le LDL part dans les vésicules lysosomales où il subit une dégradation, tandis que l'apo(a) subit un sort plus intéressant.

Plutôt que d'être dégradée, elle est acheminée vers le réseau de l'appareil de Golgi afin d'être de nouveau sécrétée par l'hépatocyte pour former de nouvelles particules Lp(a) (13).

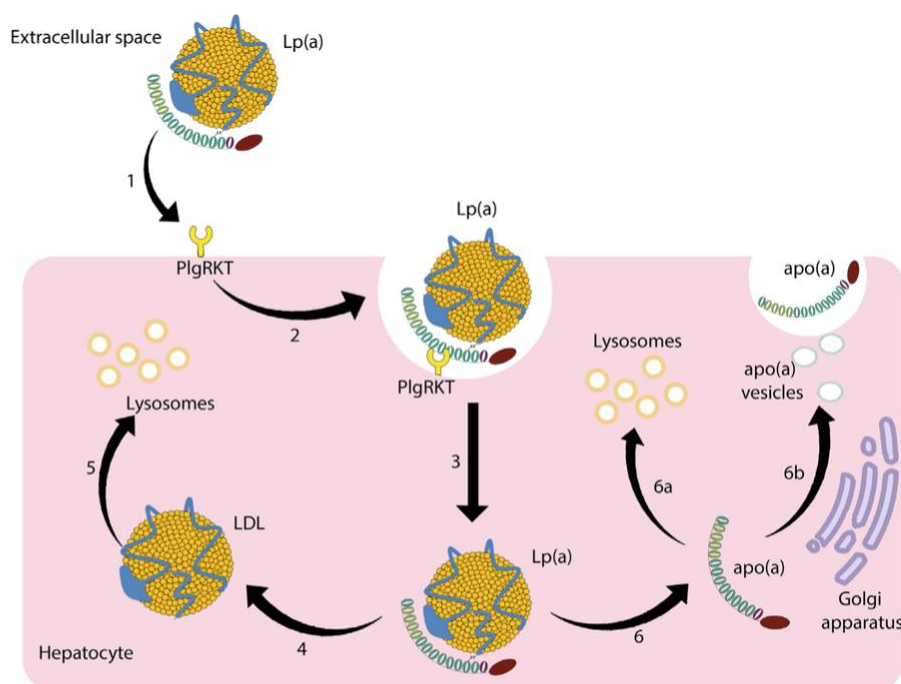


Figure 7 : Le catabolisme de la lipoprotéine (a) (16).

(1) La fraction apo(a) de la Lp(a) a une affinité avec le récepteur PlgRKT, ce qui lui permet de se fixer à la surface de l'hépatocyte. (2 et 3) En s'associant au PlgRKT, la Lp(a) subit une endocytose. (4 et 5) La Lp(a) se dissocie en LDL et apo(a) en 6 h. (6 et 6a) La LDL subit une dégradation lysosomale et l'apo(a) est soit dégradée, soit transportée sur le réseau trans-Golgi, et conditionnée dans des endosomes. (6b) Les endosomes de l'apo(a) sont acheminés vers la surface de l'hépatocyte et libérés dans le sang sous forme de molécules d'apo(a) libres (13).

Plusieurs découvertes laissent à penser que la Lp(a) pourrait également être éliminée par voie rénale. Il a pu être observé que les niveaux de Lp(a) sont fortement influencés par les maladies rénales chroniques, et qu'il existe une différence dans les concentrations de Lp(a) artérielle et veineuse dans la circulation rénale. De plus, des fragments d'apo(a) ont été retrouvés dans l'urine, suggérant ainsi que les reins pourraient jouer un rôle majeur dans le catabolisme de la Lp(a) (15).

2.3. Fonctions physiologiques

À ce jour, la fonction physiologique de la Lp(a) reste inconnue, d'autant plus que les niveaux de Lp(a) varient énormément d'un individu à l'autre et que les traits sont très héréditaires (16). Une étude a mis en évidence la présence d'un allèle présentant une mutation "perte de fonction" de l'apo(a) dans la population finlandaise. Parmi les individus identifiés pour cette variante, aucun signe clinique ou aucune augmentation de la mortalité n'a pu être mis en évidence. Ceci a conduit les auteurs à conclure que la Lp(a) n'avait pas d'importance fonctionnelle et qu'une réduction voire une suppression de cette Lp(a) était bien tolérée par l'organisme (17).

Cependant, plusieurs fonctions de l'apo(a) ou de la Lp(a) ont été récemment rapportées (11) :

- La composition structurale de la particule Lp(a) ont conduit à la suggestion qu'elle pourrait servir de lien entre le transport du cholestérol et le système fibrinolytique et qu'elle pourrait moduler la coagulation du sang et les processus fibrinolytiques.
- Une autre hypothèse est que la Lp(a) pourrait être impliquée dans la cicatrisation des plaies et la réparation des tissus. La Lp(a) interagirait avec les composants de la paroi vasculaire et de la matrice extracellulaire. Il est suggéré que l'apport de cholestérol au niveau de la blessure et des zones de cicatrisation pourrait se produire par la liaison de la Lp(a) à la fibrine.
- La Lp(a) pourrait également fonctionner comme un transporteur préférentiel des phospholipides oxydés (OxPL) et être un "réservoir" pour ces OxPL. Il a été suggéré que le potentiel athérogène de la Lp(a) pourrait être partiellement dû à la corrélation observée entre les niveaux de Lp(a) et ces OxPL pro-inflammatoires.

Jusqu'à récemment, une absence ou de très faibles concentrations de Lp(a) dans le plasma n'avaient pas été enregistrées comme étant associées à un quelconque syndrome de carence. Cependant, des études récentes ont fait état d'une association entre de très faibles concentrations de Lp(a) et un risque accru de diabète de type 2 (18).

2.4. Les taux plasmatiques de Lp(a)

Contrairement aux autres lipoprotéines plasmatiques, les taux de Lp(a) sont majoritairement génétiquement déterminés (près de 90%), ce qui explique l'absence d'influence significative de l'âge, du sexe, de l'alimentation et de l'hygiène de vie ainsi que le peu d'effet des médicaments (y compris les hypolipémiants classiques) (11).

2.4.1. Variations inter-individuelles

Les taux plasmatiques de Lp(a) varient de manière extrême dans la population mondiale (figure 8) : de moins de 0,1 mg/dL à plus de 200 mg/dL. La concentration peut donc varier d'un facteur un à mille entre des individus différents. La distribution des taux est très asymétrique puisque la majorité ont des taux bas (Fig. 8). La médiane de sa concentration chez les sujets sains est d'environ 20 mg/dL et 20 % de la population présente une concentration supérieure à 50 mg/dL. Le taux de Lp(a) tend également à rester constant tout au long de la vie d'un individu. La distribution des niveaux de Lp(a) entre les hommes et les femmes suit approximativement la même courbe (Fig. 8).

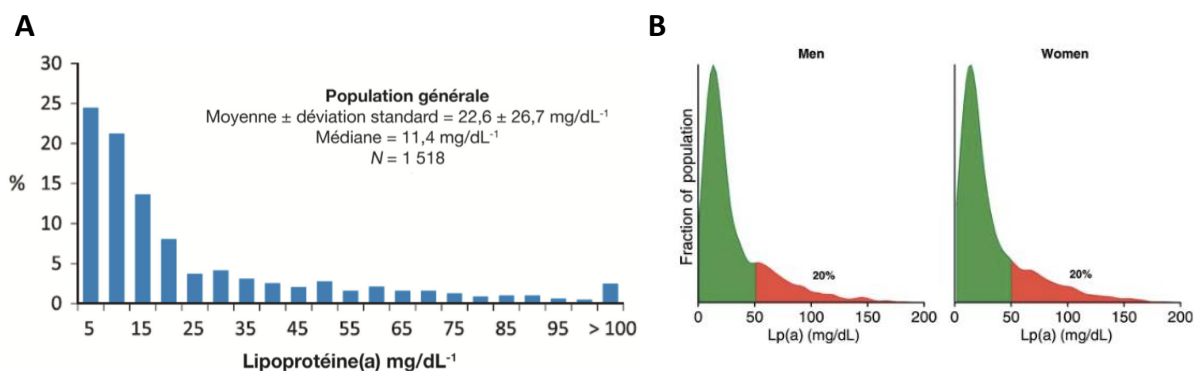


Figure 8 : Distribution de la concentration de lipoprotéine (a) dans la population générale.

Ces graphiques sont basés sur des échantillons de sérum provenant de 3000 hommes et 3000 femmes de l'étude « Copenhagen General Population Study ». A.(15) : Répartition des taux de Lp(a) en mg/dL dans la population générale exprimée en pourcentage B (17): La couleur verte indique les niveaux inférieurs au 80e percentile, tandis que la couleur rouge indique les niveaux supérieurs au 80e percentile.

Une telle variation des niveaux de Lp(a) existe non seulement entre les individus d'une même population, mais aussi entre différentes populations humaines. Il existe donc de fortes variations inter-ethniques allant jusqu'à trois fois leurs valeurs moyennes. Ainsi les sujets africains sub-sahariens présentent des concentrations de Lp(a) 2 à 3 fois plus élevées que les européens et les asiatiques (Fig. 9).

Estimated World Population With Elevated Lp(a) > 50mg/dL = 1.43 Billion

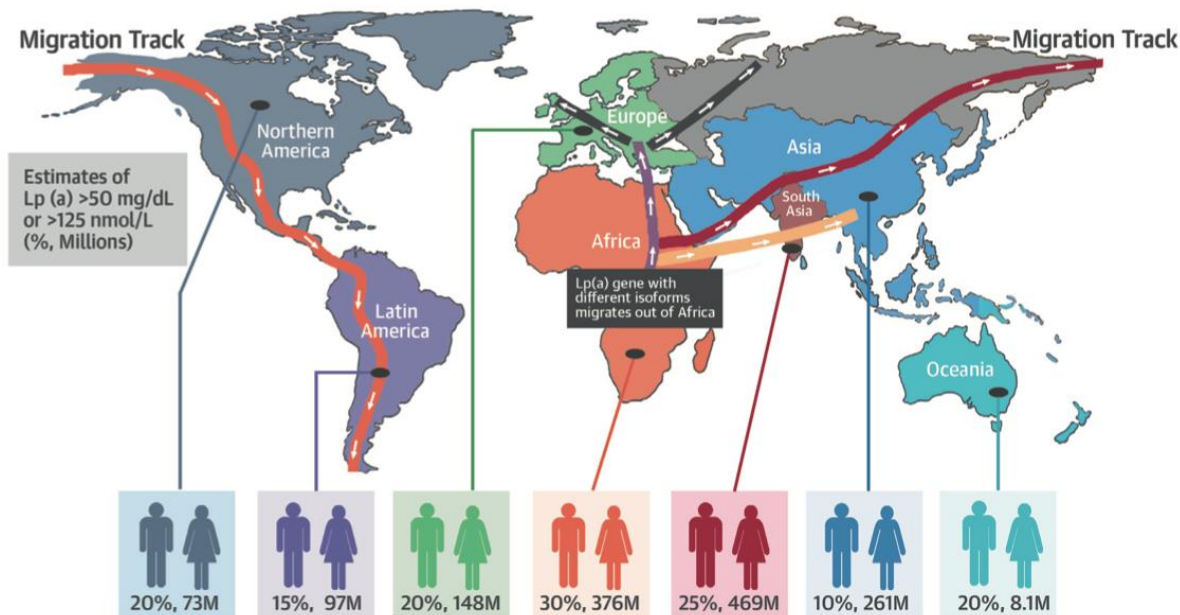


Figure 9 : Prévalence globale des taux élevés de Lp(a).

La figure représente la migration du gène LPA hors d'Afrique vers le reste du monde. En raison des différents schémas de migration de personnes ayant des isoformes de taille différente, ainsi que du remodelage ultérieur du gène LPA, la prévalence mondiale des taux plasmatiques de Lp(a) est variable. Les estimations de la prévalence de Lp(a) élevée (>50 mg/dl ou >125 nmol/l) sont basées sur les données de prévalence actuelles, qui ne sont pas nécessairement complètes. (12)

2.4.2. Détermination génétique

La variabilité des taux de Lp(a) dans le plasma est attribuée :

- aux différences polymorphiques dans les répétitions du kringle IV-2 (~50%),
- aux polymorphismes mononucléotidiques (SNP) dans les séquences codantes et non codantes qui peuvent augmenter ou diminuer les niveaux de Lp(a) (~40%),
- à des mécanismes non définis (~10%).

Les taux de Lp(a) sont ainsi déterminés de manière génétique à près de 90% (19).

Tout d'abord, le polymorphisme génétique du gène LPA joue un rôle prépondérant sur le taux de Lp(a). On observe une corrélation inverse entre ce taux et le nombre de copies du domaine Kringle IV-2 présent sur le gène LPA (variant de 1 à plus de 40 copies). C'est donc le polymorphisme de taille du Kringle IV-2 qui conditionne la taille des isoformes d'apo(a) et la concentration plasmatique de la Lp(a).

Les deux allèles du gène LPA sont exprimés de manière codominante ; chaque individu est donc porteur de deux isoformes. Plus un sujet est porteur d'isoformes de petite taille, plus la concentration plasmatique en Lp(a) sera élevée, car les protéines de plus petite taille sont fabriquées et secrétées plus aisément par le foie (Fig. 10 et 11). Trois études indépendantes ont montré que les différences de taux plasmatique de Lp(a) sont dues effectivement à des différences d'anabolisme plutôt qu'à des différences de catabolismes (20) (21) (22).

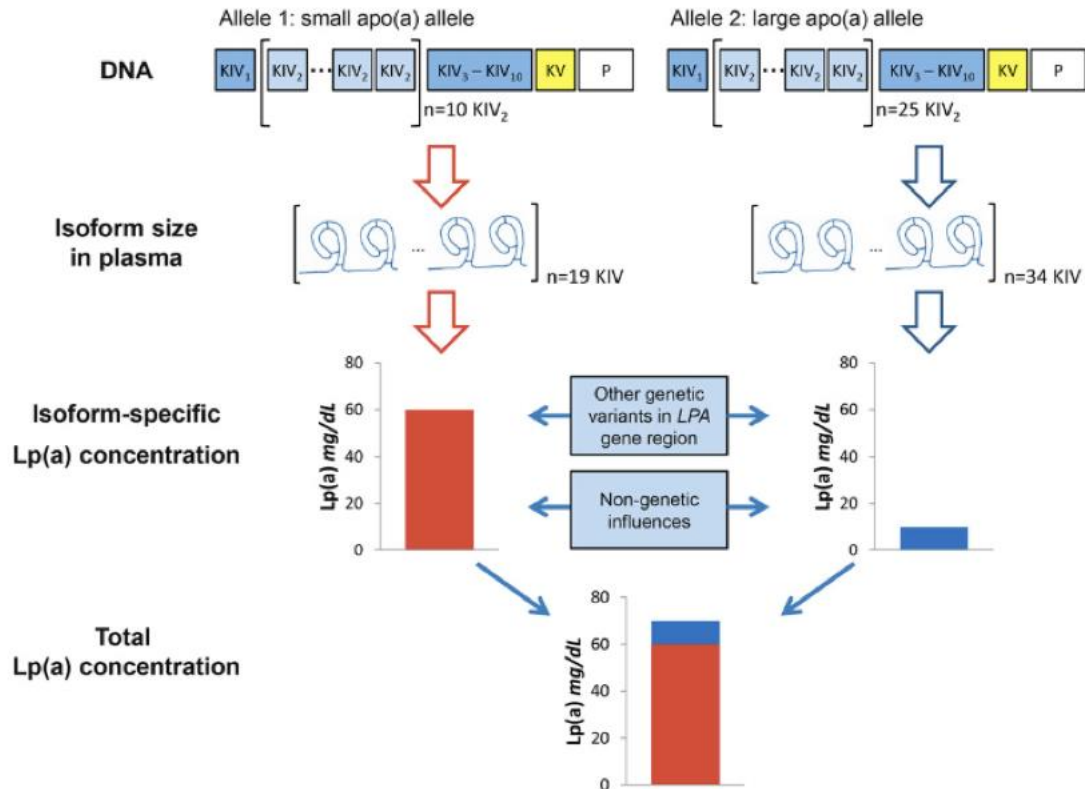


Figure 10 : Relation entre les niveaux plasmatiques de Lp(a) et la variation du gène LPA.

Le principal déterminant est le nombre de copies de KIV-2, qui code pour la taille des isoformes. Comme la majorité des individus expriment deux isoformes apo(a), un mélange de particules Lp(a) peut être trouvé dans le plasma. En moyenne, les petits allèles apo(a) entraînent des concentrations élevées de Lp(a) et les grands allèles apo(a) entraînent de faibles concentrations de Lp(a). Par conséquent, la concentration totale de Lp(a) mesurée chez un individu est un mélange de particules constitué, dans une large mesure, de Lp(a) de petite taille. Outre le polymorphisme de KIV-2, d'autres variantes génétiques dans la région du gène LPA, ainsi que des facteurs non génétiques, ont une influence sur les concentrations de Lp(a). (15)

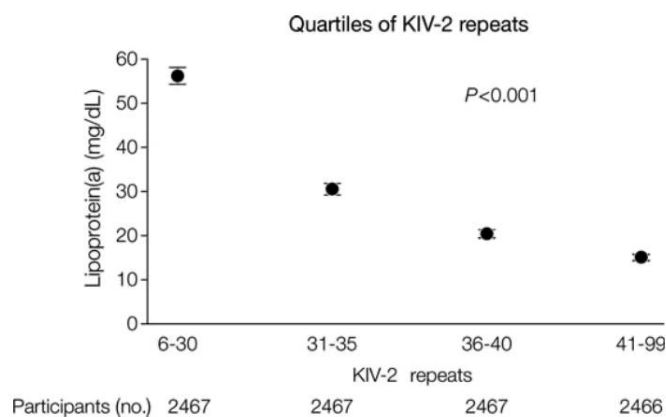


Figure 11 : Niveaux moyens de lipoprotéines(a) dans l'étude "Copenhagen City Heart Study" en fonction du nombre de répétition des KIV-2 de l'apolipoprotéine (a).

Les participants à l'examen de 1991-94 ou 2001-03 ont été inclus (n=9867). KIV-2, kringle IV type 2. P-value: test non-paramétrique de Cuzick. Les barres d'erreur indiquent des intervalles de confiance à 95 %. (17)

Les distributions de fréquence des allèles du gène LPA codant pour différentes tailles d'apo(a) sont hétérogènes entre les différents groupes ethniques. Ainsi, chez les Asiatiques, les allèles avec un plus grand nombre de copies de KIV-2 sont plus importants que chez les Africains et les Européens, ces deux derniers présentant des distributions de taille assez similaires. Les Africains présentent cependant une fréquence beaucoup plus élevée d'allèles de très petite taille (Fig. 12) (15).

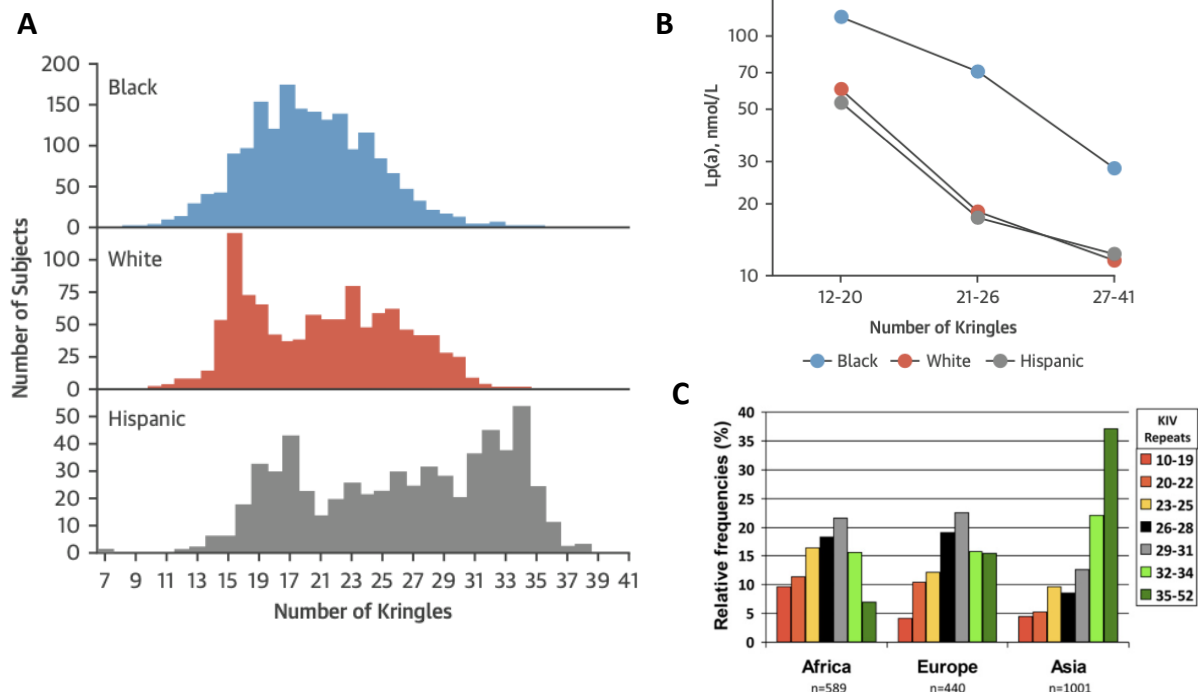


Figure 12 : Variabilité ethnique du nombre de copies de KIV et des taux de Lp(a).

A. Différences de taille de l'isoforme apo(a) chez les sujets noirs, blancs et hispaniques de l'étude "Dallas Heart Study". Le nombre de kringles représente le nombre total de répétitions de KIV (12). B. Niveaux de Lp(a) correspondants. C. Distribution de fréquence du nombre de copies de KIV dans trois populations différentes (15).

Cependant, des études ont montré que la corrélation inverse entre le nombre de répétitions de KIV-2 et le taux de Lp(a) est loin d'être linéaire et qu'elle varie en intensité selon la population. En général, elle est plus faible dans les populations d'origine africaine que dans les populations asiatiques ou européennes, ce qui explique 61-69 % de la variance du taux de Lp(a) dans les populations d'origine européenne, mais seulement 19-44 % dans les populations africaines (15).

De plus, une grande variation des niveaux de Lp(a) est observée pour des isoformes de même taille. Par conséquent, les concentrations de Lp(a) ne sont pas entièrement déterminées par le nombre de copies de KIV-2 (15).

D'autres variants génétiques conditionnent également la concentration de Lp(a) (15) :

- le polymorphisme de répétition d'un pentanucléotide situé à proximité du promoteur du gène *LPA* qui expliquerait entre 3 et 14 % de la variance de la Lp(a) chez les européens blancs, mais pas chez les africains ;
- des polymorphismes mononucléotidiques (SNP). Il en existerait plusieurs dizaines. Certains SNP situés dans la région 5' du gène *LPA* modifient l'activité transcriptionnelle de l'allèle (augmentation ou diminution). D'autres SNP situés à d'autres endroits sur le gène *LPA* sont associés soit à une augmentation ou à une diminution de concentration.

Enfin, certaines dyslipidémies génétiques peuvent altérer les taux de Lp(a). Il y a soit une élévation de ce taux dans l'hypercholestérolémie familiale, soit une diminution dans les maladies où le taux de cholestérol est très réduit (telles que l'abétalipoprotéïnémie) ou lorsque le taux de triglycérides est très élevé (hyperchylomicronémie) (11).

2.4.3. Quelques influences acquises

Il y a peu de situations acquises susceptibles de modifier le taux de Lp(a). De telles modifications seront indétectables chez des personnes dont le taux de base est très bas (<10 mg/dl), mais chez les autres, elles seront toutefois perceptibles et pourront contribuer à modifier le risque cardiovasculaire (11).

Dans certains cas, la concentration en Lp(a) peut être augmentée lors de certaines pathologies ou traitements :

- l'insuffisance rénale, en particulier en cas de syndrome néphrotique. En effet, la Lp(a) serait éliminée par la filtration glomérulaire dans le rein.
- l'hypothyroïdie ;
- les pathologies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde ;
- les traitements par hormones de croissance.

Le taux de Lp(a) peut être au contraire diminué lors de certaines pathologies ou conditions physiologiques :

- l'insuffisance hépatique, le foie étant le lieu de synthèse de la Lp(a) ;
- l'hyperthyroïdie ;
- l'excès d'hormones sexuelles ou un traitement par hormones sexuelles (œstrogènes, androgènes) ;
- la ménopause (mais aussi la grossesse).

3. Lipoprotéine (a) et maladies cardiovasculaires

La lipoprotéine (a) est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire établi et hérité génétiquement. Cependant, le manque de données d'essais cliniques démontrant les avantages de la réduction des niveaux de Lp(a) a fait que celle-ci a été largement ignorée par les directives cliniques dans l'évaluation de la prévention des MCV. Ces dernières années, l'intérêt pour la Lp(a) a refait surface en raison de son association avec les MCV et la sténose aortique, ainsi que des recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) et de la Société européenne d'athérosclérose (EAS) de dépister une élévation de la Lp(a) chez les personnes atteintes (23) :

- de MCV de façon prématurée ;
- d'hypercholestérolémie familiale ;
- d'antécédents familiaux de MCV prématurée et/ou de Lp(a) élevée ;
- de MCV récurrente malgré un traitement optimal visant à faire baisser les lipides ;
- et chez les sujets présentant un risque $\geq 5\%$ de MCV mortelle sur 10 ans selon la table SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation).

Environ 20 à 30 % de la population mondiale a des niveaux de Lp(a) dans les valeurs athéro-thrombotique (taux > 30 à 50 mg/dL soit 75 à 125 nmol/L) (13).

3.1. Mise en évidence des relations de cause à effet

Du fait de l'homologie de l'apo(a) avec le plasminogène, pro-coagulant, et de son association avec les particules LDL, athérogènes, de nombreuses études épidémiologiques ont examiné l'association entre le taux de Lp(a) et les maladies thromboemboliques ou l'athérosclérose. Mais c'est surtout les études génétiques dites de « randomisation mendélienne » analysant les polymorphismes du gène LPA sur de larges populations qui ont permis de confirmer la relation causale de la Lp(a) dans des maladies aussi complexes que les maladies cardiovasculaires (18).

La randomisation mendélienne est un moyen intéressant pour établir une relation causale entre un marqueur et une maladie. En effet, les études observationnelles de cohorte qui établissent une association entre un marqueur (ici les concentrations de Lp(a)) et une maladie (ici les maladies cardiovasculaires), ne suffisent pas à prouver que cette association est causale. De telles études peuvent être en effet biaisées par l'existence d'un autre facteur confondant inconnu qui causerait à la fois la présence du marqueur et de la maladie.

Dans une étude de randomisation mendélienne, les auteurs examinent l'association entre la maladie comme critère d'évaluation et un génotype comme variable instrumentale. Il faut que le génotype n'affecte que la présence du marqueur et rien d'autre. Comme le génotype de la Lp(a) est hérité des parents dès la naissance et qu'il n'est quasiment pas affecté par d'autres facteurs acquis, la présence d'une association génétique est un très bon argument pour incriminer le marqueur déterminé par ce génotype comme cause à la maladie (11).

3.2. Lp(a) et maladies cardiovasculaires athérosclérotiques

3.2.1. L'athérosclérose

L'athérosclérose se caractérise par le dépôt d'une plaque d'athérome, essentiellement composée de lipides, sur la paroi des artères. A terme, ces plaques peuvent entraîner une lésion de la paroi artérielle (sclérose), conduire à l'obstruction du vaisseau, ou encore se rompre, avec des conséquences souvent dramatiques comme un AVC ischémique (24). Nous sommes tous porteurs de plaques d'athérome.

L'athérome est la cause principale de la majorité des affections cardiovasculaires. Une rupture de plaque d'athérome est à l'origine de 80% des morts subites (25).

C'est un problème de santé publique majeur :

- première cause responsable des maladies et atteintes coronariennes ;
- première cause de mortalité dans les pays occidentalisés ;
- cause majeure d'invalidité et de morbidité (insuffisance cardiaque, séquelles d'AVC, accidents ischémiques transitoires (AIT), artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrismes aortiques, insuffisances rénales et infarctus mésentérique).

L'athérosclérose est une atteinte fréquente, qui se développe avec l'âge, *a fortiori* chez les personnes exposées à certains comportements liés à l'hygiène de vie (sédentarité, alimentation...) et présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, tabagisme...). Ainsi, la quasi-totalité des adultes seraient touchés (24).

Cette maladie de l'artère a deux composantes : une plaque (dépôt) riche en lipides (notamment cholestérol) et une "racine" prenant appui sur la couche de cellules musculaires lisses et responsables de la perte d'élasticité de l'artère (sclérose). La plaque d'athérome, alimentée par les lipides circulant dans le sang, se développe progressivement sur la paroi de l'artère jusqu'à provoquer un rétrécissement (sténose) gênant le passage du sang et donc l'apport en oxygène à l'organe qu'elle irrigue (25).

L'athérosclérose est un processus complexe qui comprend une succession d'évènements au niveau de la paroi artérielle :

- dépôt progressif de lipoprotéines plasmatiques qui s'infiltrant entre l'endothélium et la couche musculaire de l'artère ;
- prolifération d'éléments cellulaires (cellules spumeuses) ;
- réponse inflammatoire (26).

L'athérosclérose débute dès l'enfance par de simples stries lipidiques à la surface de l'intima. Les véritables plaques d'athérome apparaissent entre 20 et 40 ans sur l'aorte, les artères cérébrales et coronaires. L'athérosclérose touche ainsi la paroi interne des artères, essentiellement de moyen et de gros calibre. L'athérosclérose progresse en plusieurs étapes menant à la formation d'une plaque d'athérome composée d'un noyau riche en lipides, cellules inflammatoires et débris cellulaires nécrotiques, recouvert d'une chape fibreuse riche en collagène.

Les plaques mènent à une modification locale de l'aspect et de la nature de la paroi vasculaire. Leurs épaisissements ou leurs ruptures vont être responsables d'IC, d'IDM, d'AVC potentiellement sévères, voire mortels (27).

Toutes les altérations de l'endothélium qui recouvrent l'intima favorisent la pénétration des lipoprotéines LDL dans la paroi artérielle (Fig. 13). Des monocytes ou macrophages vont également traverser l'endothélium. Ces macrophages vont capter les LDL et LDL oxydés, et se transformer ainsi en cellules spumeuses. Leur nécrose provoque la libération de leur contenu lipidique qui va former le cœur de la plaque (28).

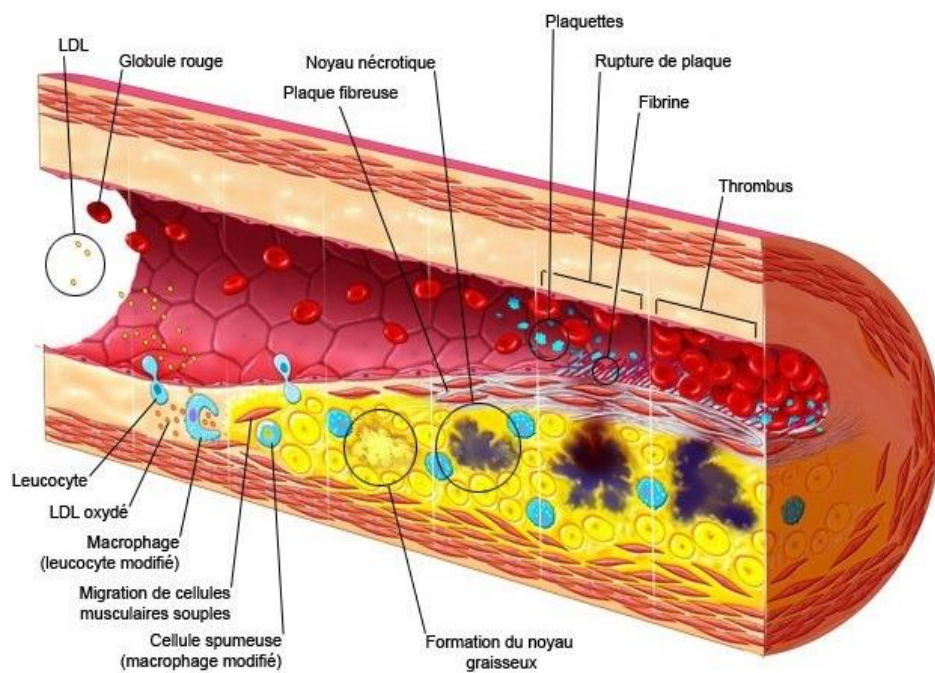


Figure 13 : Formation et progression de l'athérosclérose. (26).

Des cellules musculaires lisses de la média, tunique intermédiaire de l'artère, migrent vers l'intima et se multiplient autour de la plaque ainsi formée, formant une chape fibreuse. Celle-ci augmente d'épaisseur comme une véritable tumeur conduisant à la réduction progressive de la lumière de l'artère (calibre) et créant une sténose qui diminue le débit sanguin et compromet l'oxygénation des tissus irrigués par l'artère malade (25).

L'accumulation progressive des lipides extracellulaires et le ramollissement de la chape fibreuse prédisposent la plaque à la rupture. Celle-ci entraîne habituellement la formation d'un thrombus qui peut achever d'obstruer la lumière artérielle (provoquer un IDM s'il s'agit d'une coronaire) (25). Les plaques athéromateuses peuvent également se recouvrir de thrombus, puisqu'au passage de la sténose, le sang freiné a tendance à y déposer des éléments de coagulation comme les plaquettes et la fibrine. Ces thrombus qui vont migrer dans les vaisseaux vont être sources d'embolies périphériques.

3.2.2. Rôle de la Lp(a) dans l'athérogénèse

Bien que les mécanismes physiopathologiques de la Lp(a) restent peu clairs, des études ont suggéré que la Lp(a) joue un rôle dans l'athérosclérose et la thrombose. C'est sa structure très particulière qui lui confère ces deux types de propriétés : la lipoprotéine (a) est en effet constituée d'une particule LDL à caractère athérogène associée à une apolipoprotéine (a) potentiellement thrombogène (Fig. 14 et 15).

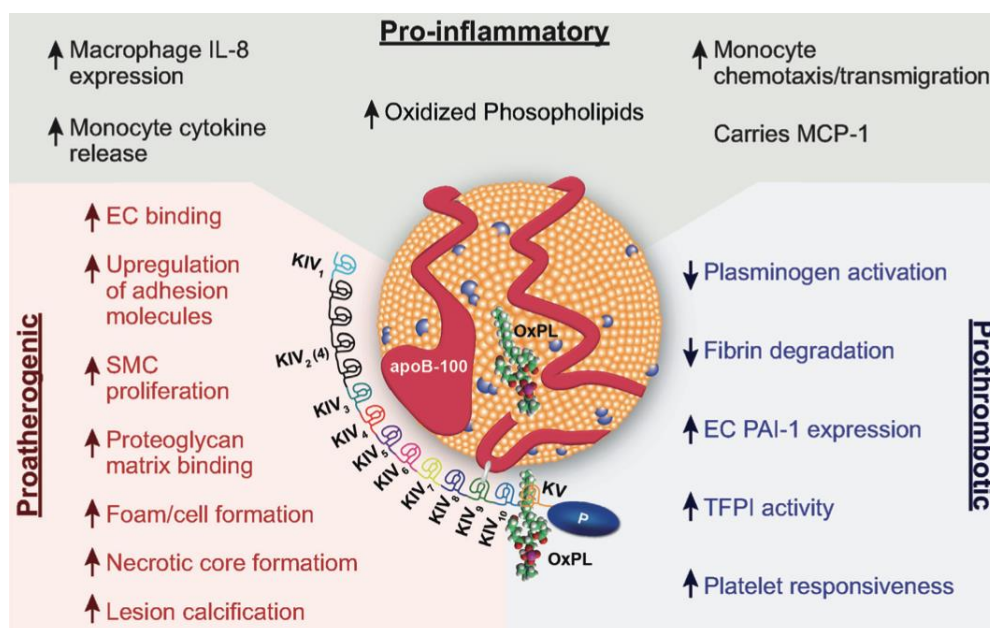


Figure 14 : Physiopathologie de la lipoprotéine (a) : les 3 piliers du mécanisme pathogénique de la Lp (a) (14)

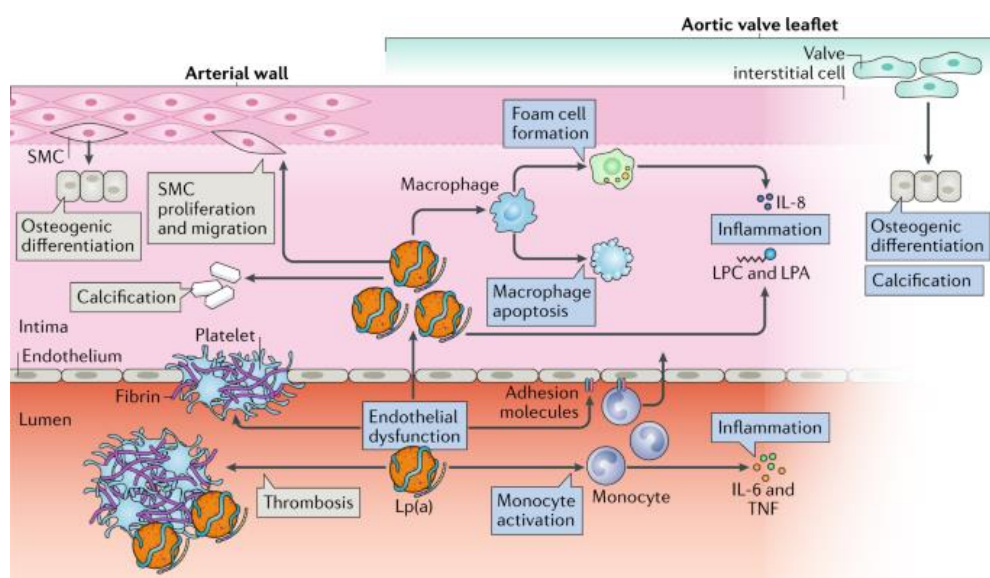


Figure 15 : Effet de la lipoprotéine (a) et des phospholipides oxydés associés sur la paroi vasculaire (30).

- Propriétés athérogènes :

La présence d'une particule LDL dans la Lp(a) favorise le développement de l'athérosclérose en provoquant l'accumulation de cholestérol dans la paroi des artères et le développement d'une inflammation. Cette particule LDL est capable d'initier le processus d'athérosclérose en favorisant la formation de cellules spumeuses, la production de radicaux oxygénés par les monocytes et la prolifération des cellules musculaires lisses. (29).

Après son interaction avec les cellules de la paroi endothéliale et son passage du plasma vers l'intima artérielle, la Lp(a) serait retenue dans l'intima de manière plus importante que le LDL puisqu'elle se lierait à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de apo(a) et de apoB, contribuant ainsi à alimenter en cholestérol la plaque athérosclérotique en croissance. Il a été démontré que la Lp(a) stimulerait également l'expression de molécules d'adhésion cellulaire (ICAM-1, VCAM-1, sélectine E) dans les cellules endothéliales, induisant l'adhésion des monocytes à l'endothélium, et que des taux élevés de Lp(a) conduiraient à une augmentation de la proportion de monocytes pro-inflammatoires (30). La Lp(a) induit également une expression accrue de cytokines inflammatoires (IL-8, IL-1 β et TNF- α) par les macrophages, qui seront les médiateurs du processus inflammatoire de l'athérosclérose (31). La Lp(a) stimule la sécrétion de MCP (protéine chimiotactique des monocytes) par les cellules endothéliales, ce qui provoque la chimiotaxie des monocytes et leur migration à travers la barrière endothéliale. La Lp(a) active également le facteur de transcription inflammatoire, NF κ B, conduisant au recrutement de cellules inflammatoires le long de la paroi artérielle (31).

On pense que la Lp(a) est plus athérogène que la LDL car, en plus de contenir toutes les propriétés pro-athérogènes de la LDL, elle accumule des phospholipides oxydés (OxPL) qui se lient, soit de manière covalente à l'apo(a), soit à la partie lipidique de la Lp(a) et qui sont des molécules pro-inflammatoires. Ainsi la Lp(a) est le principal vecteur de phospholipides oxydés dans le plasma humain. Ainsi des niveaux faibles de Lp(a) ont une action anti-inflammatoire, en liant et en éliminant les phospholipides oxydés de la circulation ; cependant les concentrations élevées de Lp(a) conduisent à une accumulation excessive de phospholipides oxydés dans la paroi des vaisseaux sanguins et contribuent à la progression athérosclérotique (31).

Des travaux récents soulignent l'importance des phospholipides oxydés contenus dans la Lp(a) et leurs capacités à stimuler plusieurs voies inflammatoires impliquées dans l'athérogénèse (32). De plus, comme les LDL, l'apo(a) est sujet à l'oxydation. La forme oxydée d'apo(a) facilite la liaison de Lp(a) sur le scavenger récepteur des macrophages, déclenchant la formation de cellules spumeuses.

La preuve la plus solide d'un rôle pro-athérogène direct de la Lp(a) réside dans les observations histologiques faites chez l'Homme. Ces observations montrent la présence d'apo(a) au niveau de différents types de lésion athérosclérotique comme des plaques d'athérome coronariennes, carotidiennes ou au niveau de zones de rupture de coronaires (13).

Ainsi, la Lp (a) stimule l'athérogénèse par plusieurs mécanismes (31) :

- Induction de cytokines inflammatoires IL-8, IL-1 β et TNF- α ;
 - Augmentation de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales (VCAM-1, ICAM-1, E-selectine et P-selectine) ;
 - Augmentation de la sécrétion du MCP et activation de NF κ B induisant une chimiotaxie des monocytes ;
 - Oxydation de la Lp(a) et formation de particules hautement athérogènes ;
 - Augmentation du transport des phospholipides oxydés dans la paroi des vaisseaux sanguins ;
 - Réduction de la production de monoxyde d'azote (NO) et augmentation du stress oxydant et une vasoconstriction ;
 - Réduction de l'activation du facteur de croissance TGF- β induisant une prolifération des muscles lisses ;
 - Augmentation de la perméabilité endothéliale par le réarrangement du cytosquelette.
- Propriétés thrombogènes :

La Lp(a) participe à la thrombogénèse par plusieurs mécanismes : agrégation et activation des plaquettes, inhibition du TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire), diminution de la production de plasmine et augmentation de l'expression de PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1) (31).

L'apo(a) présente d'importantes homologies de structure avec le plasminogène, qui est le précurseur de la plasmine, l'enzyme protéolytique responsable de la dissolution de caillots sanguins. Cependant, il existe une différence dans l'activité des domaines sérine-protéase du plasminogène et de l'apo(a). Cette région est fonctionnellement active dans le plasminogène, et agit pour dissoudre les caillots sanguins de fibrine, alors qu'elle est inactive dans l'apo(a). Étant donné cette similitude, l'apo(a) peut entrer en compétition avec le plasminogène, inhiber son activation en plasmine, et empêcher ainsi la fibrinolyse. La Lp(a) pourrait donc ainsi entretenir une thrombose existante, pouvant obstruer à terme les vaisseaux sanguins (33).

Le mécanisme par lequel l'apo(a) atténue l'activation du plasminogène médiée par l'activateur tissulaire du plasminogène est controversé. Certaines études suggèrent une compétition directe de l'apo(a) avec le plasminogène pour les sites de liaison sur la fibrine ou les surfaces cellulaires. Les petites isoformes de l'apo(a) ayant une plus grande affinité pour la fibrine par rapport aux grandes isoformes, ce qui suggère un risque plus élevé de thrombose avec les petites isoformes. Pourtant d'autres études ont démontré que l'apo(a) forme un complexe avec le plasminogène, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et la fibrine, conduisant à la formation d'un complexe quaternaire avec une activation du plasminogène fortement réduite par rapport au complexe ternaire dépourvu d'apo(a) (13).

Parmi les autres actions pro-thrombotiques de la Lp(a), on peut citer son effet sur l'activation plaquettaire induite par divers agonistes tels que le facteur d'activation plaquettaire ou le peptide d'activation des récepteurs de la thrombine (SFLLRN). De plus, la Lp(a) favorise la coagulation en se liant à l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), un régulateur majeur de la coagulation sanguine, et en l'inhibant. Cette inhibition du TFPI aurait lieu dans l'intima des régions athérosclérotiques humaines (13).

En résumé, l'apo(a) potentialise l'athéro-thrombose par sa fraction LDL et par d'autres mécanismes induits spécifiquement par l'apo(a), notamment :

- en entravant la fibrinolyse ;
- en induisant des effets pro-inflammatoires avec les OxPL ;
- en activant les cellules endothéliales ;
- en recrutant des monocytes sur la paroi des vaisseaux ;
- en accélérant la formation de cellules spumeuses ;
- en transportant des phospholipides oxydés pro-inflammatoires.

3.2.3. Lp(a) et maladies coronariennes

Les maladies coronariennes regroupent les maladies qui se déclenchent lorsque l'approvisionnement en sang du myocarde est diminué, interrompu ou bloqué. La cause la plus courante est l'obstruction des artères coronaires par une accumulation de lipides. Elles forment des plaques qui rétrécissent les artères (il s'agit d'artériosclérose) et peuvent par la suite se rigidifier (34). La conséquence première de ce rétrécissement est l'angine de poitrine ou angor. Elle se caractérise par une douleur ou inconfort à la poitrine survenant lorsque le cœur ne reçoit pas suffisamment d'apports.

L'angine de poitrine est séparée en deux catégories :

- Lorsque les douleurs sont espacées, il s'agit d'insuffisance coronarienne chronique également appelée angor stable.
- Lorsqu'elles sont répétées et répondent difficilement aux médicaments anti-angineux prescrits pour soulager la douleur, il s'agit d'un syndrome coronarien aiguë, encore appelée angor instable.

Un infarctus du myocarde survient lorsqu'une plaque se rompt, bloque soudainement l'artère coronaire et provoque autour d'elle la formation d'un caillot sanguin. L'apport de sang à une partie du cœur est alors brutalement interrompu de façon irréversible. Les cellules du muscle du cœur qui ne reçoivent pas suffisamment de sang apportant l'oxygène commencent à mourir. Cela peut entraîner des dommages permanents au muscle du cœur, et peut parfois être mortel si un traitement immédiat n'est pas dispensé.

Le traitement de la maladie coronarienne a pour but de soulager le patient, de prolonger sa vie, et d'éviter l'aggravation ou la récurrence de la maladie coronarienne, voire la survenue d'autres maladies cardio-vasculaires telles que l'accident vasculaire cérébral, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, et l'insuffisance cardiaque.

Cette prise en charge passe par la réduction des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables (sédentarité, tabagisme, obésité, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie) associée à un traitement spécifique médicamenteux (antiagrégant plaquettaire, bêtabloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion, dérivés nitrés) et interventionnel (soit angioplastie avec pose d'endoprothèse, soit pontage) (34).

De nombreuses études observationnelles, confirmées par des méta-analyses, comme celle de l'*Emerging Risk Factor Collaboration* (35) (portant sur 36 études prospectives regroupant 126 634 patients) montrent le lien entre l'élévation de la Lp(a) et la survenue d'infarctus du myocarde, d'AVC, et de rétrécissements aortiques après ajustement sur l'âge et le sexe (36) (10).

En 2008, Kamstrup *et al.* ont étudié 9 330 individus de la population générale dans le cadre de la *Copenhagen City Heart Study* (37). Au cours des 10 années de suivi, 498 participants ont développé un infarctus. Ces auteurs ont observé une augmentation progressive du risque d'infarctus avec l'augmentation des niveaux de Lp(a), sans preuve d'un effet de seuil (Fig. 16). Des niveaux de Lp(a) extrêmement élevés ont prédit une augmentation de 3 à 4 fois du risque d'infarctus dans la population générale et des risques absolus à 10 ans de 20 % et 35 % chez les femmes et les hommes à haut risque, respectivement (38).

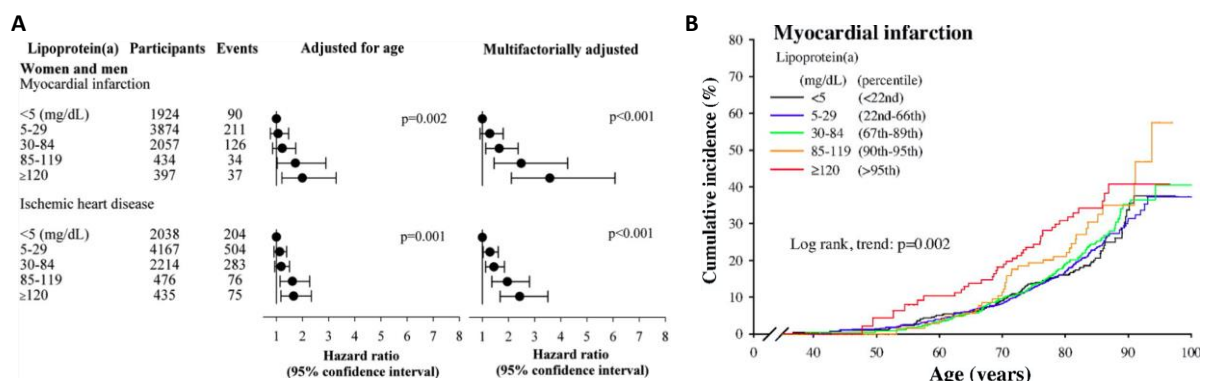


Figure 16 : Analyse du risque d'infarctus du myocarde dans l'étude *Copenhagen City Heart Study* (40).

A: Risque relatif d'IM et de maladies coronariennes (IHD) selon les niveaux de lipoprotéines(a) dans la population générale. Les rapports de risque ont été ajustés en fonction de l'âge ou de façon multifactorielle pour l'âge, le cholestérol total, le cholestérol LDL, le cholestérol HDL, les triglycérides, l'apolipoprotéine B, l'indice de masse corporelle, l'hypertension, le diabète sucré, le tabagisme, le traitement hypolipidémiant et, pour les femmes, la ménopause et l'hormonothérapie substitutive. B: Incidence cumulée des IM en fonction de l'âge et des taux de lipoprotéines(a). Les femmes et les hommes sont combinés.

Suite à cette étude montrant que des taux élevés de Lipoprotéine (a) sont associés à un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), l'équipe de Kamstrup a voulu évaluer si les données génétiques étaient compatibles avec une association causale (39).

Pour cela, trois études regroupant au total plus de 40,000 individus blancs de Copenhague, ont été utilisées : la *Copenhagen City Heart Study* (CCHS) (37), la *Copenhagen General Population Study* (CGPS) (40), et la *Copenhagen Ischemic Heart Disease Study* (CIHDS) (41). L'analyse a porté sur les taux de lipoprotéine (a) plasmatique, le génotype du polymorphisme de taille du kringle IV de type 2 (KIV-2) de la Lp(a) et les événements d'IM enregistrés entre 1976 et juillet 2007 pour tous les participants. Cette étude montre qu'un faible nombre de répétitions de KIV-2 a été associé à un risque accru d'IM (Fig. 17).

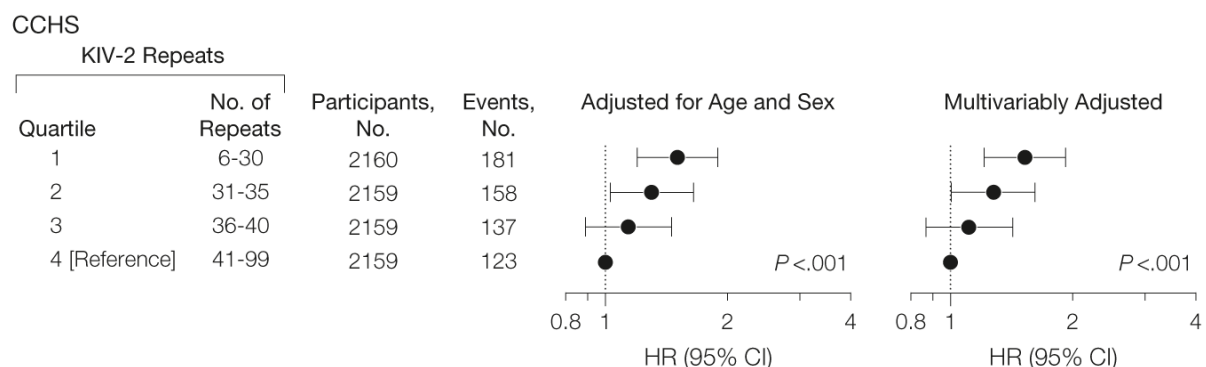


Figure 17 : Risque d'infarctus du myocarde par quartiles de répétitions du KIV-2 de l'apo(a) dans l'étude *Copenhagen City Heart Study* (CCHS) (41).

Les estimations du risque ont été ajustées pour l'âge et le sexe ou de manière multi-variable pour l'âge, le sexe, le cholestérol total (corrigé pour la contribution des lipoprotéines [a]), les triglycérides, l'indice de masse corporelle, l'hypertension, le diabète sucré, le tabagisme et l'utilisation d'un traitement hypolipidémiant et, pour les femmes, également pour la ménopause et l'hormonothérapie.

Une méta-analyse réalisée en 2010 a rassemblé les informations de 40 études publiées entre 1970 et 2009 qui ont fait état d'associations entre les isoformes de l'apo(a) et le risque de coronaropathie ou d'accident ischémique cérébral (impliquant un total de 11 396 patients et 46 938 témoins) (42). Les personnes ayant des isoformes apo(a) plus petites (≤ 22 kringle IV-2 vs. >22) ont un risque environ deux fois plus élevé de coronaropathie ou d'accident ischémique cérébral que celles ayant des protéines plus grosses.

Une autre étude publiée en 2009 a cherché à démontrer le lien entre Lp(a) et maladie coronarienne, cette fois-ci en s'intéressant au polymorphisme mononucléotidiques (SNP) dans 2100 gènes candidats, pour tester les associations chez environ 8000 sujets atteints de maladie coronarienne et 8000 sujets témoins (43). La réplication a été testée dans trois populations indépendantes impliquant 4846 sujets supplémentaires atteints de maladie coronarienne et 4594 sujets témoins. Trois régions chromosomiques (6q26-27, 9p21 et 1p13) étaient fortement associées au risque de maladie coronarienne.

Le locus LPA sur la région chromosomique 6q26–27, codant pour la Lp(a), avait l'association la plus forte. Deux variants SNP (rs10455872 et rs3798220) étaient fortement associées à un niveau accru de lipoprotéine Lp (a), un nombre de copies réduit dans le LPA (qui détermine le nombre de répétitions de kringle IV-2) et une petite taille de lipoprotéine Lp(a) (43).

Ainsi cette étude a permis d'identifier deux variants de LPA qui étaient fortement associés à la fois à une augmentation du niveau de Lp(a) et à un risque accru de maladie coronarienne. Les résultats confirment la causalité de la lipoprotéine (a) dans les maladies coronariennes.

Il est important de noter que des études génétiques ont montré que ni les taux de Lp(a) ni les marqueurs génétiques associés à des taux élevés de Lp(a) n'étaient liés au risque de thrombose veineuse ou de thromboembolie (43).

3.2.4. Lp(a) et AVC ischémique

Un AVC est un déficit neurologique soudain d'origine vasculaire causé par un infarctus (ischémie) ou une hémorragie d'un vaisseau au niveau du cerveau (44).

Dans les pays occidentaux, un individu sur 200 est atteint d'un AVC chaque année. En France en 2019, on dénombre chaque année plus de 140 000 nouveaux cas d'AVC, soit un toutes les quatre minutes selon l'INSERM. Dans 80 % des cas ce sont des ischémies et 20 % des hémorragies. La probabilité d'AVC ischémique augmente avec l'âge (44).

Les symptômes varient beaucoup d'un cas à l'autre selon la nature de l'AVC (ischémique ou hémorragique), l'endroit et la taille de la lésion cérébrale : aucun signe remarquable, perte de la motricité, perte de la sensibilité, trouble du langage, perte de la vue, perte de connaissance, décès. Les symptômes sont brutaux : ils apparaissent en quelques secondes. Ils peuvent disparaître assez rapidement ; s'ils disparaissent dans l'heure on parle d'AIT (accident ischémique transitoire), s'ils perdurent plus d'une heure on parle d'AIC (accident ischémique constitué). L'AVC est la première cause de handicap physique de l'adulte et la deuxième cause de décès dans la plupart des pays occidentaux (44).

Une étude récente réalisée en 2019 a cherché à savoir si un taux sanguin de lipoprotéine (a) élevée est associée à un risque élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique (45).

Pour cela l'étude a inclus 49 699 personnes de la population de Copenhague et ils ont mesuré les taux de lipoprotéine (a), le nombre de répétitions du Kringle IV-2 et le locus LPA rs10455872.

Les personnes dont les niveaux de lipoprotéine (a) sont élevés présentaient un risque accru de 60 % d'accident ischémique cérébral par rapport aux personnes dont les niveaux étaient égaux ou inférieurs à la médiane (< 10 mg / dl) (Fig. 19-B). L'association claire des 2 variants du génotype LPA induisant des niveaux élevés de lipoprotéine (a) avec le risque d'accident ischémique cérébral indique que l'association peut être causale (Fig. 19-C). Le risque absolu d'AVC sur 10 ans le plus élevé, soit 17 %, a été constaté chez les individus présentant des niveaux de lipoprotéine (a) élevés dans les 5 % supérieurs, âgés de plus de 70 ans, fumeurs actifs et hypertendus.

Pour toutes les catégories de sexe, d'âge, de tabagisme et d'hypertension, une augmentation progressive du risque absolu d'accident ischémique cérébral a été observée avec l'augmentation des niveaux de lipoprotéine (a) (Fig. 18) (45).

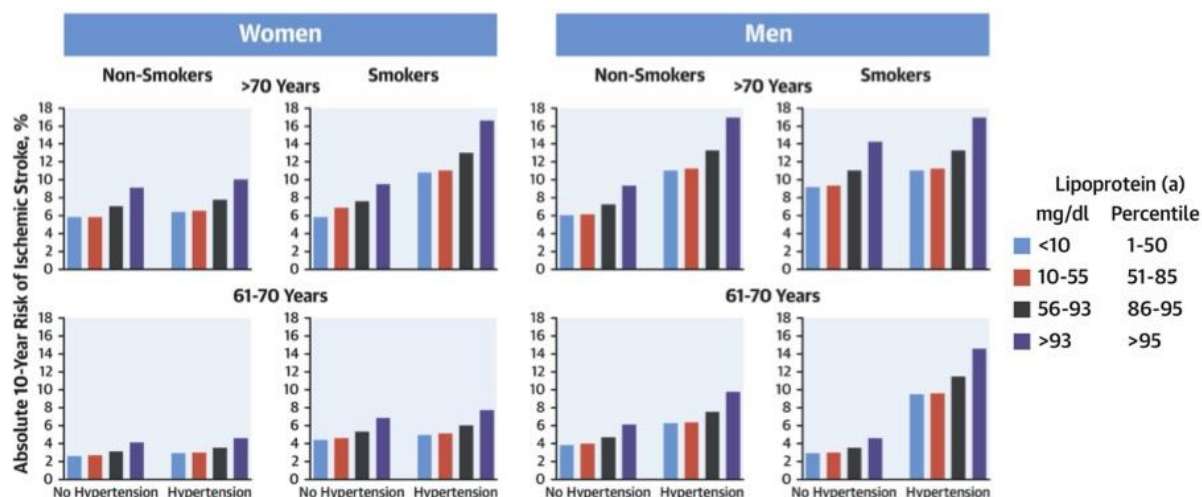


Figure 18 : Risque absolu sur 10 ans d'accident ischémique cérébral selon les niveaux de lipoprotéine (a), le sexe, l'âge, le tabagisme et l'hypertension (45).

Sur 49 699 individus de l'étude de la population générale de Copenhague (45).

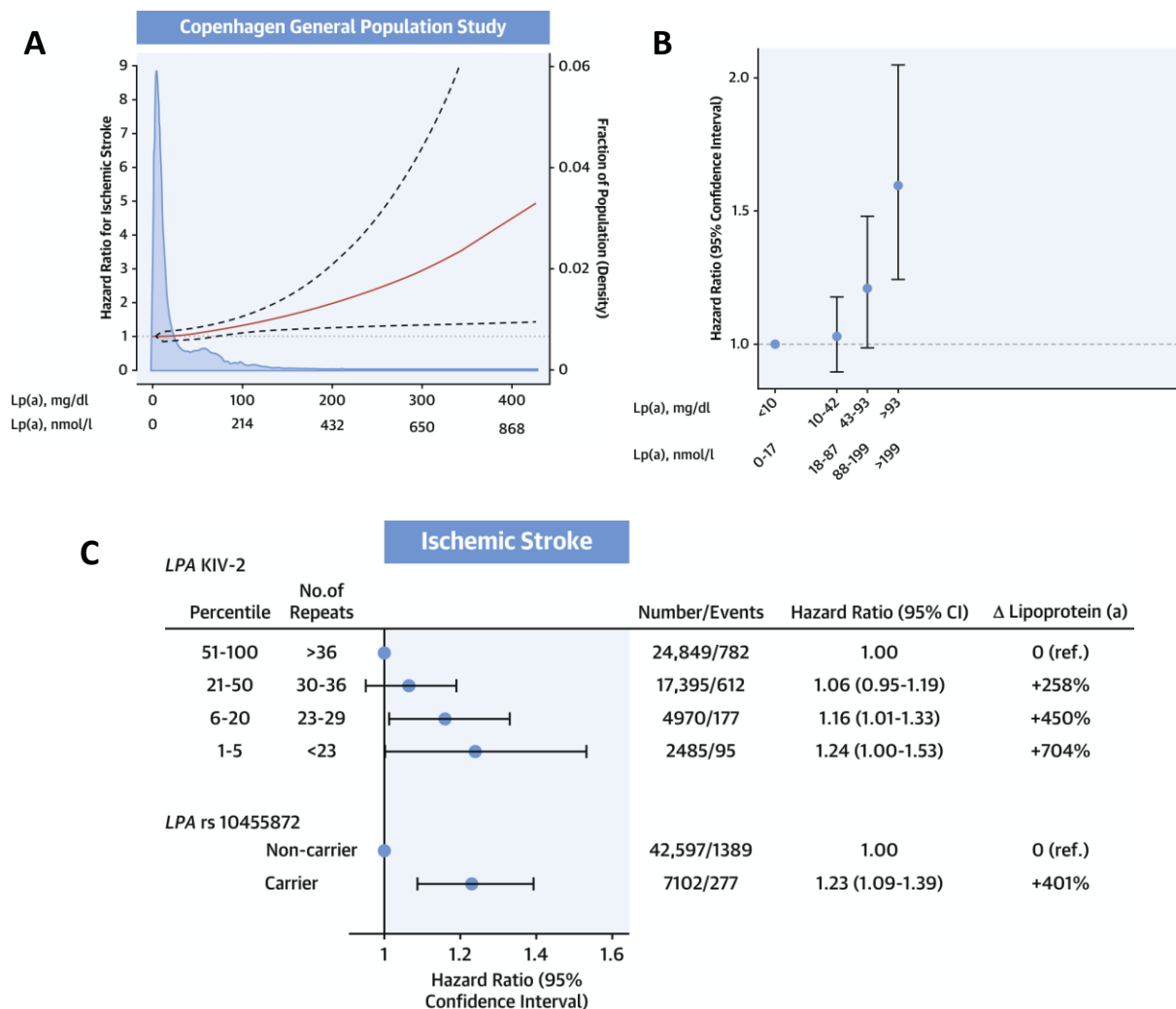


Figure 19 : Lp(a) et risque d'AVC ischémique (47).

A: Ratios de risque d'accident ischémique cérébral ajustés en fonction de plusieurs variables, selon les niveaux de lipoprotéines(a). Les lignes pointillées indiquent des intervalles de confiance à 95 %. B: Ratios de risque d'accident ischémique cérébral dans 4 groupes. C: Ratios de risque ajustés en fonction de l'âge et du sexe avec des intervalles de confiance de 95% pour les accidents ischémiques cérébraux par nombre de répétitions du K-IV2 de la Lp(a) et par statut de LPA Rs10455872. Basé sur 49 699 individus de l'étude de la population générale de Copenhague. Δ = différence des niveaux de lipoprotéines(a) par rapport à la référence ; IC = intervalle de confiance.

3.3. Lp(a) et maladie valvulaire cardiaque : la sténose aortique

La sténose aortique correspond à une diminution de la surface d'ouverture de la valve aortique. C'est la pathologie valvulaire la plus courante en Europe et en Amérique du Nord. Sa cause principalement dégénérative (vieillesse et une calcification progressive de la valve aortique) explique sa fréquence après 65 ans (46).

Le spectre de l'atteinte valvulaire aortique est large, allant de la sclérose bénigne à la sténose calcifiée et sévère. Chez la plupart des personnes âgées, la sténose aortique est causée par une accumulation progressive de dépôt calcique sur les feuillets de la valve.

Avec le temps, les feuillets se rigidifient, ce qui réduit leur capacité à s'ouvrir et se fermer entièrement. Cette sténose forme ainsi un obstacle à l'éjection du sang entre le ventricule gauche et l'aorte, et dans les formes sévères, elle entraîne une insuffisance cardiaque. La chirurgie de remplacement valvulaire aortique est le seul traitement validé de la sténose aortique sévère (47).

La sclérose valvulaire aortique touche environ un quart des adultes après 65 ans et près de 50 % des patients apparemment sains âgés de 75 à 86 ans. Une sténose significative est retrouvée chez près de 2-7% des adultes de plus de 65 ans et 10% des adultes de plus de 80 ans. On constate une augmentation de sa prévalence parallèlement à celle de l'espérance de vie. Non traitée, il y a un risque de mortalité de 50 % à 2 ans et de 70% à 3 ans. Outre l'âge, les principaux facteurs de risque sont génétiques (ex : bicuspidie aortique) et/ou sont les facteurs classiques du risque cardiovasculaire (sexe masculin, taux élevé de LDL-C, hypertension, tabagisme, diabète et syndrome métabolique) (11). Les causes congénitales sont moins fréquentes et touchent des populations plus jeunes.

Bien qu'il soit depuis longtemps admis que la Lp(a) est un facteur de risque pour la sténose calcique de la valve aortique (CAVS), ce n'est que récemment que la Lp(a) a été reconnue comme un facteur de risque puissant (48).

De larges études génétiques et de randomisation mendélienne montrent que la Lp(a) est fortement associée avec la sténose aortique et la présence de calcifications valvulaires aortiques. Un taux de Lp(a) > 90 mg/dL est associé à un risque trois fois plus élevé de sténose valvulaire aortique chez le sujet âgé. Des études récentes ont montré que le SNP du gène LPA rs10455872, qui est associé à des taux de Lp(a) nettement élevés (de 5 à 20 fois supérieur), était le seul facteur de risque monogénétique pour la sténose calcique de la valve aortique (34).

Dans une autre cohorte de 220 patients atteints de sténose aortique légère à modérée, le taux de progression de la sténose était plus rapide et le besoin de remplacement de la valve aortique plus élevé chez les patients ayant les plus hauts niveaux de Lp(a) et de OxPL-ApoB (35) (Fig. 20). Il est intéressant de noter que les patients les plus jeunes (médiane : moins de 57 ans) présentaient un taux de progression presque deux fois plus élevé et le besoin le plus élevé de remplacement de la valve aortique, ce qui est cohérent avec le principal facteur d'augmentation génétique de la Lp(a). Le degré de sténose aortique est donc en rapport avec la quantité de phospholipides oxydés liés à l'apoB au sein de la Lp(a), soulignant l'intérêt de son dosage chez les patients porteurs d'une sténose aortique.

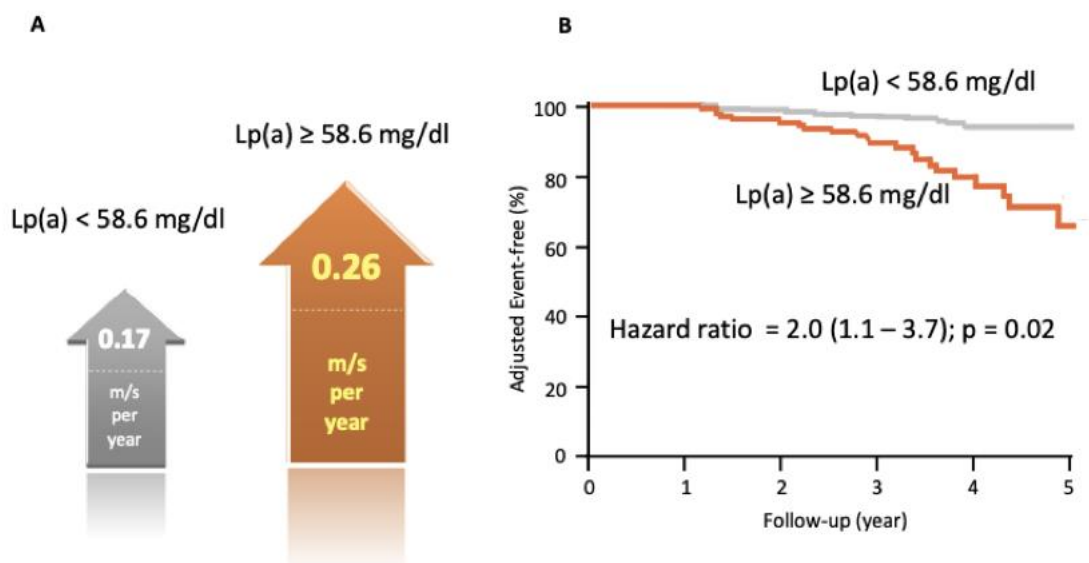


Figure 20 : Lipoprotéine (a) et progression de la sténose de la valve aortique, ainsi que l'incidence du remplacement de la valve aortique (49).

A, les deux flèches indiquent la progression de la sténose calcique préexistante de la valve aortique légère à modérée sur l'échocardiographie en mètres/seconde/an dans l'essai ASTRONOMER (50). La flèche grise indique la progression de la sténose de la valve aortique chez les patients dont la Lp(a) < 58,6 mg/dL ; la flèche orange indique la progression de la sténose de la valve aortique chez les patients dont la Lp(a) ≥ 58,6 mg/dL. p=0,005. B, Courbe de survie sans événement divisée en deux groupes sur la base du niveau de Lp(a). La ligne grise représente les patients dont la Lp(a) < 58,6 mg/dL ; la ligne orange représente les patients dont la Lp(a) ≥ 58,6 mg/dL (49).

Dans des travaux plus récents, l'enzyme autotaxine a été identifiée comme une molécule contribuant de manière importante dans le développement de la CAVS (51). L'oxydation des phospholipides génère de la lysophosphatidylcholine, qui est présente dans les valves aortiques calcifiées des modèles murins et dans les valves humaines calcifiées. L'autotaxine est une lysophospholipase qui convertit la lysophosphatidylcholine en acide lysophosphatidique, qui favorise l'inflammation, la fibrose et la motilité cellulaire.

Dans une étude cas-témoin portant sur 150 patients atteints de CAVS et de coronaropathie et 150 patients atteints de coronaropathie sans CAVS, les patients atteints de CAVS présentaient un taux d'autotaxine élevé. De plus, la combinaison de l'autotaxine avec la Lp(a) (Lp(a) ≥ 50 mg/dL) ou l'OxPL-apoB (OxPL ≥ 2.02 nmol/L) augmentait significativement le risque de CAVS par rapport aux patients présentant des niveaux plus faibles (Fig. 21) (52).

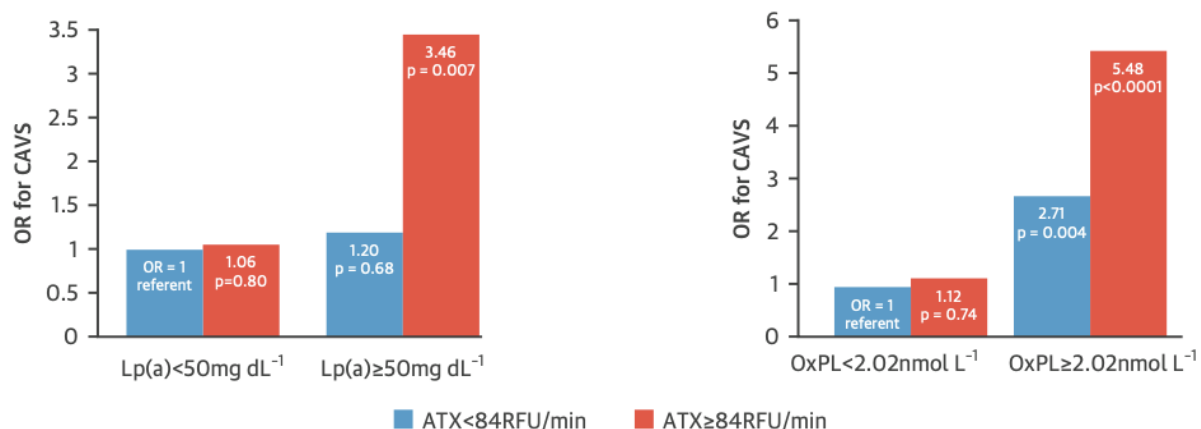


Figure 21 : L'effet synergique d'une autotaxine élevée avec la Lp(a) ou l'OxPL-apoB pour prédire la présence de CAVS (12).

ATX: autotaxine (12)

Par conséquent, une hypothèse pour le développement et la progression de la CAVS est que la Lp(a) transporte à la fois l'autotaxine et l'OxPL dans les valves aortiques, et qu'elle déclenche l'inflammation et la calcification par l'intermédiaire des métabolites de l'OxPL qui induisent une régulation positive des gènes de calcification, ce qui aboutit à une maladie ayant des conséquences significatives d'un point de vue hémodynamique et des séquelles cliniques (Fig. 22). (12)

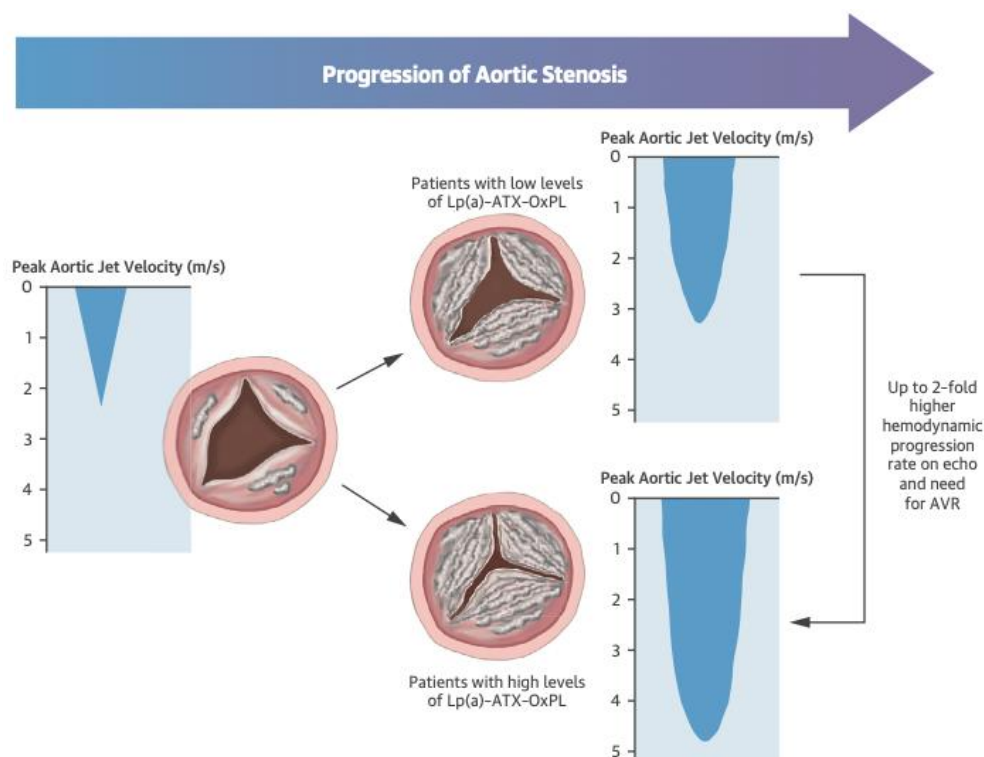


Figure 22 : Hypothèse communément admise de l'axe Lp(a)-autotaxine-OxPL dans la progression de la CAVS (12).

ATX: autotaxine (12)

3.4. Lp(a) et thrombose veineuse (24)

Selon l'INSERM, la thrombose veineuse (TV) (phlébite) peut être considérée comme une des deux entités de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) avec l'embolie pulmonaire (EP).

On distingue deux types de thrombose en fonction de la localisation du caillot : la thrombose veineuse superficielle et la thrombose veineuse profonde. Lors des thromboses profondes, le caillot qui bouche la veine peut être amené à se détacher. Il va suivre la circulation normale jusqu'au poumon où le diamètre des vaisseaux bloquera son passage, provoquant une embolie pulmonaire. En France, on en compterait 40 000 chaque année, avec une mortalité de 6% dans la phase aiguë et 26% dans l'année suivant l'événement.

Trois mécanismes sont impliqués dans la survenue des thromboses selon la triade de Virchow : la stase veineuse, la lésion pariétale et l'hypercoagulabilité. Le facteur stase semble prédominant.

Ces facteurs conduisent à une activation anormale de l'hémostase : les plaquettes s'accumulent sur la paroi et forment un clou plaquettaire. Elles libèrent des messagers qui vont stimuler plusieurs facteurs de coagulation (les facteurs XII, XI, IX, X, II) sont successivement activés, favorisant l'accumulation locale de fibrine qui va y emprisonner des globules rouges et consolider le thrombus indésirable.

La protéine C, la protéine S et l'antithrombine sont des inhibiteurs naturels de la coagulation. Un déficit en antithrombine, en protéine C ou S, une résistance à la protéine C activée ou la présence d'un facteur V Leiden ou d'une mutation du facteur II Leiden augmentent le risque de survenue de MTEV. D'autres variant génétiques pourraient, dans l'avenir, être identifiés comme facteurs favorisant de la MTEV.

Aujourd'hui plusieurs équipes de scientifiques s'intéressent au rôle de la lipoprotéine (a) dans la survenue de thrombose chez l'enfant et chez l'adulte.

3.4.1. Chez l'adulte

In vitro, la Lp(a) inhibe l'activation du plasminogène par la streptokinase et le tPA (activateur tissulaire du plasminogène) et rentre en compétition avec le plasminogène pour se lier à la fibrine. A cause de ces propriétés et de l'homologie structurale entre Lp(a) et plasminogène, il est supposé que la Lp(a) inhibe la fibrinolyse (31).

Ces propriétés anti-fibrinolytiques ont été très souvent évoquées dans le rôle de la Lp(a) pour l'athérosclérose mais étonnamment peu d'attention a été portée à la Lp(a) comme facteur de risque pour les thromboses veineuses.

Une équipe de scientifiques (Caplice *et al.*) (53) s'est intéressée au rôle de la Lp(a) dans les thromboses par le biais de son interaction avec le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*). Le TFPI est une protéine intervenant dans la régulation de la coagulation sanguine.

Il est produit par la cellule endothéliale et exprimé à sa surface, a pour rôle d'inhiber le complexe facteur tissulaire (facteur VIIa) ainsi que le facteur Xa et donc de protéger contre la thrombose.

Cette étude a démontré l'interaction *in vitro* avec la Lp(a) et son inhibition de la partie C-terminale du TFPI. La Lp(a) jouerait un rôle d'inhibiteur de la fibrinolyse par le biais de cette interaction. Ces données suggèrent un nouveau mécanisme d'action par lequel la Lp(a) pourrait favoriser les thromboses en inhibant le TFPI (53).

Une première étude a été réalisée en 2012 pour comparer le risque d'athérosclérose et de thrombose chez les adultes en fonction du taux de Lp(a). L'objectif était de déterminer si la Lp(a) entraîne un risque d'athérosclérose ou bien de thrombose, par l'utilisation d'une méthode de randomisation mendélienne chez 41 231 individus en mesurant le taux de Lp(a) ainsi que le nombre d'isoformes de Kringle IV-2 (Fig. 23) (54).

Les résultats de cette étude démontrent qu'un taux élevé de Lp(a) entraîne premièrement un risque d'athérosclérose dans les coronaires, carotides et fémorales.

Un taux élevé de Lp(a) augmente ensuite le risque d'athérosclérose et de thrombose veineuse combinée dans les artères coronaires. Mais cette étude ne trouve pas de relation entre un taux élevé de Lp(a) et l'apparition de thrombose veineuse.

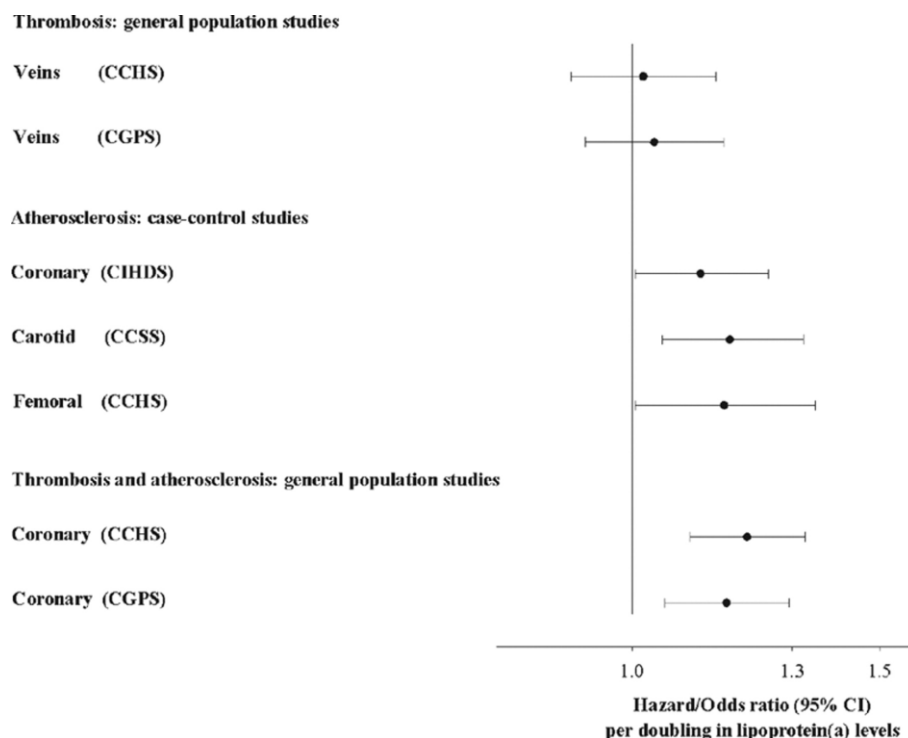


Figure 23 : Risque de thrombose (54).

Les estimations du risque par doublement des niveaux de lipoprotéine (a) génétiquement élevés ont été dérivées d'analyses de variables instrumentales. CCHS : Copenhagen City Heart Study; CCSS : Copenhagen Carotid Stroke Study; CGPS : Copenhagen General Population Study; CIHDS : Copenhagen Ischemic Heart Disease Study (54)

3.4.2. Chez l'enfant

- Les thromboembolismes veineux chez l'enfant

Une équipe de scientifiques allemands (Nowak-Göttl *et al.*) a étudié la relation entre Lp(a) et survenue de thrombose veineuse chez l'enfant au cours de plusieurs années.

Une première étude a porté sur 72 enfants atteints de thromboembolismes veineux ou artériel (55). Les résultats ci-dessous (Tableau II) montrent que 8 des 36 enfants (22%) atteints de thrombose artérielle et 5 des 36 enfants atteints de thrombose veineuse (14%) ont présenté des taux de Lp(a) supérieur à 50 mg/dL. En comparaison avec des enfants du même âge et du même sexe la différence de taux de Lp(a) est significative.

Tableau II : Incidence des facteurs de risque génétiques pour la thrombophilie chez les enfants atteints de thromboembolie artérielle ou veineuse (57).

TABLE 1. Incidence of Genetic Risk Factors for Thrombophilia in Children With Arterial or Venous Thromboembolism

	Arterial Thrombosis (n = 36)	VenousThrombosis (n = 36)
Genetic risk factors	21/36 (58 %)	29/36 (80 %)
Lipoprotein (a)	8/36 (22 %)	5/36 (14 %)
Factor V Leiden	11/36 (30 %)	14/36 (38 %)
Protein C deficiency type I	2/36 (5.5%)	8/36 (22 %)
Antithrombin deficiency type I	0/36	2/36 (5.5%)

Les données de cette étude montrent que 58% des enfants atteints de thrombose artérielle et 80% des enfants atteints de thrombose veineuse possèdent des facteurs de risques génétiques ou des thromboses familiales. Parmi les 13 enfants avec un taux de Lp(a) supérieur à 50 mg/dL, 11 possèdent un historique familial avec infarctus du myocarde, AVC ou thrombose veineuse. Cette première étude confirme le fait qu'un niveau élevé de Lp(a) chez l'enfant est significativement associé au risque de thromboembolisme. Cependant, cette étude souligne également le caractère multifactoriel des thromboses et le fort impact de la génétique et des antécédents familiaux.

Une deuxième étude de cas témoins multicentriques a évalué plusieurs facteurs (Lp(a), absence de protéine C ou de protéine S, absence d'antithrombine, taille des isoformes d'apo(a) et mutation du facteur V) chez 186 enfants admis pour thrombose veineuse (Tableau III) (55).

Les résultats montrent que les enfants atteints de thromboses veineuses ont un niveau de Lp(a) médian plus élevé (19 vs. 4,4 mg/dL) par rapport au groupe contrôle (Fig. 24).

Tableau III : Prévalence des facteurs de risque (55).

	Prevalence, Control Subjects, %	Prevalence, Patients, %	Odds Ratio (95% CI)
Lp(a) >30 mg/dL	10.3	42.0	7.2 (3.7–14.5)
Presence of FV:Q ⁵⁰⁶	10.9	24.6	2.8 (1.6–4.9)
Protein C deficiency	2.2	8.5	6.5 (2.1–19)
Protein S deficiency	1.1	1.6	2.2 (0.3–14.7)
Antithrombin deficiency	0.5	3.7	10.4 (1.2–90)

Chez 186 enfants présentant des événements thromboemboliques (patients) et 186 sujets témoins appariés par âge et par maladie (55).

Le risque de thrombose veineuse est multiplié par 7.2 pour les enfants ayant une Lp(a) > 30 mg/dL. La taille des isoformes d'apo(a) est inversement proportionnelle aux taux de Lp(a) et aux risques d'événements thromboemboliques. Il est intéressant de relever que les enfants ayant souffert de thromboses ont présenté des taux élevés de Lp(a) mais des taux normaux de cholestérol, triglycérides, HDL-C et LDL-C.

L'incidence des maladies thromboembolique veineuses (MTEV) chez les enfants est rare (0,07/100 000) et de cause multifactorielle et génétique. Même si ces deux études soulignent le rôle de la Lp(a) dans la survenue des thromboses, les scientifiques insistent sur les nombreux autres facteurs influant et la nécessité de réaliser de nouvelles études. De plus ces deux études ont été réalisées chez des enfants allemands, les résultats ne peuvent pas être extrapolés à d'autres ethnies comme les afro-américains. Par conséquent, des études plus approfondies sont nécessaires.

- Les thromboses veineuses cérébrales chez l'enfant

L'origine et la physiopathologie des thromboses veineuses cérébrales reste méconnue et mal comprise en particulier car cette pathologie est rare et touche environ 0,67/100 000 enfants.

Entre 1995 et 2002, 149 enfants (médiane 6 ans) atteints de TCV ont été inclus dans une étude visant à mesurer différents facteurs de risques. L'analyse multi-variable des résultats montre que seule la combinaison d'un facteur de risque prothrombotique préexistant (obésité, traumatisme crânien, chirurgie) avec une affection sous-jacente : augmentation de la Lp(a) (OR 4,1, IC à 95% 2,0 à 8,7) ou déficit de protéine C (OR 11,1, IC à 95% 1,2 à 104,4) augmente significativement le risque de TCV chez les enfants étudiés.

En résumé, cette étude souligne l'origine multifactorielle des thromboses veineuses cérébrales chez les enfants. Un taux de Lp(a) élevé s'est révélé être le facteur de risque prothrombotique le plus important suivi par un déficit en protéine C chez des enfants ayant un risque préexistant. Des études de cohorte sur des échantillons plus larges sont nécessaires pour confirmer ces résultats (56).

En conclusion le rôle de la Lp(a) dans les thromboses veineuses n'est pas totalement éclairci et les scientifiques restent sceptiques sur plusieurs mécanismes d'actions. Chez l'adulte la Lp(a) joue un rôle dans le développement d'athérosclérose bien plus que dans les thromboses veineuses où le lien n'a pas été établi. Cependant il semblerait que chez l'enfant ayant d'autres facteurs de risques et des antécédents familiaux, la Lp(a) soit un facteur aggravant pour les thromboses veineuses.

3.5. Autres associations

La relation entre le diabète de type 2 et le taux de Lp(a) n'est pas très claire et les résultats de nombreuses études sont contradictoires (11).

Curieusement, de récentes études prospectives ont démontré une association inverse entre le taux de Lp(a) et l'apparition de nouveaux diabètes : dans la cohorte de la *Women's Health Study*, l'incidence de diabète était 20% plus élevé chez les participantes ayant le taux le plus bas de Lp(a) (quintile 1) que chez les autres (quintiles 2–5) (11). Considérant que le diabète de type 2 est un risque majeur de MCV, ces résultats contrastent avec l'association bien connue entre taux élevés de Lp(a) et le risque cardiovasculaire. Cependant, dans l'étude de *Kamstrup et al.* (18), l'approche par randomisation mendélienne a montré que le nombre élevé de Kringel IV-2 semblait associé à l'apparition d'un diabète. De nouvelles études sont donc nécessaires.

Les niveaux de Lp(a) sont principalement déterminés génétiquement, mais la Lp(a) est entre autres, éliminée par le rein, et peut donc augmenter dans les cas d'insuffisance rénale chronique. Ainsi, chez les patients insuffisants rénaux, la Lp(a) est augmentée de manière proportionnelle à la dégradation de la fonction rénale. Les niveaux de Lp(a) augmentent également chez les patients sous dialyse péritonéale et sont multipliés par 4 chez les patients atteints d'un syndrome néphrotique (valeurs moyennes de 69 mg/dL, soit près de 4 fois plus que les valeurs des témoins de 18 mg/dL). Ainsi, un taux élevé de Lp(a) (>40mg/dL) est retrouvé chez 25% des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, et une étude a montré que le taux de Lp(a) était associé au risque d'infarctus du myocarde et de décès chez ces patients. En conclusion, il semblerait que la Lp(a) participe à l'augmentation du risque athéro-thrombotique chez les patients insuffisants rénaux (57).

En résumé, des preuves épidémiologiques ont établi un lien entre la Lp(a) et plusieurs maladies cardiovasculaires, notamment l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et la sténose de la valve aortique, et des preuves génétiques, utilisant la randomisation mendélienne, ont permis de démontrer que ces associations sont causales (57).

4. Diagnostic et traitements actuels

4.1. Diagnostic et dosage de la Lipoprotéine (a)

Découverte en 1963, la Lp(a) a été rapidement reconnue comme facteur de risque des maladies cardiovasculaires et son dosage a été accessible en routine dans les laboratoires de ville dans les années 1980. 10 ans plus tard, son intérêt se perd, et le dosage n'est généralement plus remboursé dans les pays européens. Cela est dû à plusieurs causes, notamment le manque de standardisation du dosage (et donc de grandes variations entre les différents laboratoires), et l'absence de traitement capable de corriger les taux élevés (58).

L'intérêt pour ce dosage a été relancé récemment, notamment dû à la découverte des anti-PCSK9, qui peuvent réduire le taux de Lp(a) et des résistances aux traitements hypolipémiants visant le cholestérol LDL en cas d'élévation de la Lp(a).

La Lp(a) ne fait actuellement pas partie de la liste des actes de biologie médicale pris en charge par l'Assurance maladie (Nomenclature des actes de biologie médicale : NABM). Son dosage n'est effectué que sur demande spécifique médicale (59).

4.1.1. Valeur de référence et recommandations

Contrairement à la majorité des lipoprotéines plasmatiques, les taux de Lp(a) sont déterminés quasi exclusivement par la génétique. Ceci explique l'absence d'influence de l'âge, du sexe, de l'alimentation et de l'hygiène de vie ainsi que le peu d'effet des médicaments actuels sur le taux de Lp(a) (11).

Le dosage de la Lp(a), bien que pas suffisamment standardisé, présente un intérêt dans la prévention primaire et secondaire du risque cardiovasculaire. En effet, il est admis qu'une réduction de 1 g/L de la Lp(a) pourrait produire un effet équivalent à celui d'une diminution de 0,38 g/L de LDL-C (11).

La société européenne d'athérosclérose (EAS) recommande un dépistage de la Lp(a) chez les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé de cardiopathie coronarienne, chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, quand il y a une maladie cardiovasculaire inexpliquée ou précoce, chez les patients possédant des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires ou de taux élevés de Lp(a) ou chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires récurrentes malgré un traitement par statine. Elle a fixé une valeur seuil de 50 mg/dL (correspondant au percentile 80 pour la population européenne) au-dessus de laquelle le pronostic est défavorable (Tableau IV) (17).

Tableau IV : Différents niveaux de risque tenant compte de l'ancien seuil de 30 mg/dL et du nouveau seuil de 50 mg/dL proposé par l'EAS (12).

Niveaux de risque	Lp(a) exprimée en masse	Lp(a) exprimée en molaire
Taux désirable:	< 14 mg/dL	< 35 nmol/l
Risque "Borderline":	14 - 30 mg/dL	35 - 75 nmol/l
Risque modéré :	31 - 50 mg/dL	75 - 125 nmol/l
Risque élevé: (HyperLp(a))	> 50 mg/dL	> 125 nmol/l

Tableau V : Chez qui faut-il doser la Lp(a) ? (12)

Chez le sujet avec ...	Intérêt
1. Une maladie cardiovasculaire prématurée, 2. Une maladie cardiovasculaire récurrente malgré un traitement par statine 3. Une maladie valvulaire aortique	Explique la cause de la prématurité et motive un dépistage familial (doser Lp(a) chez les membres de la famille)
4. Un antécédent familial de maladie cardiovasculaire prématurée ou de maladie valvulaire 5. Un antécédent familial de taux élevé de Lp(a)	Motive à évaluer le risque cardiovasculaire
6. Un risque intermédiaire de maladies cardiovasculaires : SCORE belge $\geq 3\%$ à 10 ans de risque de MCV fatale 7. Une hypercholestérolémie familiale, même en prévention primaire 8. Un diabète (surtout si jeune et sans autre facteur de risque)	Nuance le risque cardiovasculaire et donc la cible de LDL-C
9. Une apparente résistance aux statines (réduction du LDL-C inférieure à celle attendue malgré une bonne adhérence au traitement)	Dépiste une pseudo-résistance aux statines (55) et permet d'évaluer le « C-LDL vrai » avec formule de Friedewald modifiée
10. Syndrome néphrotique (taux Lp(a) souvent très élevé)	Nuance le risque cardiovasculaire et la cible thérapeutique et permet de mieux évaluer la réponse aux statines

La guideline américaine la plus récente sur les dyslipidémies (2018) (60) inclue également une nouvelle recommandation pour sa mesure : un dosage est indiqué lors d'antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces ou les antécédents personnels de MCV non expliqués par des facteurs de risque majeurs. Une Lp(a) ≥ 50 mg/dL (soit ≥ 125 nmol/L) peut être considérée comme un facteur d'augmentation du risque (60), un taux similaire à la guideline européenne.

Les taux plasmatiques de Lp(a) varient de manière extrême dans la population, entre 0.1 et 200 mg/dL, avec une distribution très asymétrique, la majorité des patients ayant des taux bas. Ainsi, en moyenne 20% de la population européenne a un taux de Lp(a) supérieur à 50 mg/dL. (45).

De plus, plus de 90% de la Lp(a) circulante est déterminée génétiquement et les niveaux sont liés au gène LPA avec une très faible influence de l'alimentation ou de l'environnement. Les niveaux de Lp(a) ne varient donc que très peu au cours de la vie d'un patient. Partant de ce constat certains scientifiques recommandent de mesurer le taux de Lp(a) dès la première évaluation des lipides pour avoir une image de ce paramètre. Si le taux de Lp(a) est inférieur aux normes alors de nouvelles mesures ne sont pas nécessaires sauf changements majeurs de traitements ou de situations cliniques (45).

4.1.2. Problème de l'unité de mesure

Le dosage de la Lp(a) souffre toujours d'un manque de standardisation en ce qui concerne la manière de doser et d'exprimer les résultats : en concentration massique [mg/dL] ou en concentration molaire [nmol/L].

Cela rend difficile la transposition des valeurs proposées dans les recommandations. Aujourd'hui il faut donc souvent se référer aux valeurs de référence pour chaque méthode utilisée.

Historiquement, le taux de Lp(a) est exprimé en mg/dL comme la masse totale incluant composants protéiques (apo(a) et apoB) et lipidiques (cholestérol, triglycérides, phospholipides...). Cette pratique se poursuit encore alors même que c'est l'apolipoprotéine (a) qui est spécifiquement dosée par des anticorps (10).

Le risque d'erreur ici est que l'on suppose que la masse de l'apo(a) est constante et que le rapport de masse entre l'apo(a) et les autres composants restent constant. Ce qui est faux.

Il serait plus judicieux d'utiliser une expression molaire de la quantité d'apo(a) (en nmol/L ou μ mol/L) pour le dosage du taux de Lp(a) car, comme chaque particule de Lp(a) ne contient qu'une molécule d'apo(a), cela exprimerait mieux le nombre de particules Lp(a) circulantes. C'est d'ailleurs cette approche que recommande les dernières publications de l'iFCC (*international Federation of Clinical Chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein(a)*) (61) (62) (14).

Outre le problème de l'unité de mesure, la standardisation du dosage reste une question sensible et non résolue, qui rend l'interprétation des résultats, pour un individu donné, ou la comparaison des études, toujours compliquée.

4.1.3. Les techniques actuelles de dosage sanguin (59)

Malgré quelques grands spécialistes investiguant la Lp(a) depuis les années 1990, cette lipoprotéine reste énigmatique et suscite toujours autant de débats lors des grandes conférences internationales de cardiologie. Très peu de laboratoires dans le monde possèdent tous les équipements et les savoir-faire requis pour mettre en place toutes les techniques ci-dessous, c'est pourquoi la Lp(a) est plus difficile à étudier que les autres lipoprotéines.

De plus, les résultats du dosage de la Lp(a) varient assez fortement en fonction de la taille des particules et donc de la technique utilisée.

En effet, nous avons vu précédemment que l'apo(a) possède une taille variable du fait du polymorphisme du Kringle IV-2.

C'est ce polymorphisme de taille du KIV-2 qui conditionne la taille des isoformes d'apo(a) et la concentration plasmatique de la Lp(a). Plus un sujet est porteur d'isoformes de petite taille, plus la concentration plasmatique de Lp(a) sera élevée.

Les techniques actuelles de dosage ne prennent pas en compte ce polymorphisme. Pourtant ce polymorphisme de taille ainsi que d'autres variations de séquences du LPA expliquent 90% de la variabilité des concentrations de Lp(a) dans la population.

Ainsi, seuls des tests standardisés dans le sens d'une méthode indépendante de la taille de l'apo(a) produisent des résultats corrects.

Les techniques de dosages actuellement employées utilisent majoritairement la technique ELISA avec des anticorps monoclonaux dirigés contre l'apo(a).

- Les méthodes immunochimiques

Ces méthodes font appel à des interactions très spécifiques de type antigène-anticorps qui, en fonction de leur type, vont entraîner soit l'apparition d'une coloration lumineuse (ELISA) ou d'un trouble (immuno-turbidimétrie), soit la déviation de la lumière dans une direction donnée (néphélométrie).

L'utilisation de différents standards et anticorps a entraîné des valeurs de concentrations très hétérogène et difficilement comparables entre les différents kits (62).

Le problème majeur provient du nombre de répétitions du domaine KIV-2 qui génère plus de 40 isoformes d'apo(a) de tailles différentes. Par ailleurs, la plupart des patients possèdent deux isoformes circulantes de tailles différentes. La grande variabilité de taille de l'apo(a) (250 à 800 kDa), rendent ces dosages immunologiques aléatoires, car ne pouvant spécifier à quel épitope particulier l'anticorps utilisé se fixe (63). Idéalement, les anticorps doivent se fixer à une partie non répétitive des Kringles pour refléter le taux réel de Lp(a).

Les anticorps utilisés dans les différents kits commerciaux ne sont pas systématiquement caractérisés mais sont polyclonaux et ciblent généralement le KIV-2. Dans ce cas, les concentrations massiques plasmatiques des petites isoformes, généralement associés à des niveaux élevés de Lp(a), sont sous-estimées, alors que les concentrations plasmatiques des grandes isoformes, généralement associés à des niveaux plus faibles de Lp(a), sont surestimées (64). Le biais relatif lié à la taille de l'apo(a) augmente avec le nombre de KIV-2 et peut entraîner une surestimation des concentrations de Lp(a) de 25 à 35% chez les individus porteurs d'isoformes d'apo(a) de grandes tailles (64).

- La spectrométrie de masse

Plusieurs groupes proposent aujourd'hui l'utilisation de la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) comme alternative aux tests immunologiques (65). La LC-MS/MS permet en effet l'analyse ciblée et multiplexée de plusieurs protéines via leurs peptides signatures dits prototypiques.

Cependant, la LC-MS/MS requiert une instrumentation coûteuse et une préparation particulière et rigoureuse des échantillons avant l'analyse.

- L'analyse génétique

L'approche génétique du dosage de la Lp(a) pose plusieurs problèmes. D'une part, les techniques d'analyses génétiques pour examiner la taille des isoformes ne sont pas simples. D'autre part, la détermination génétique n'ajoute pas d'information par rapport à la mesure, si elle est correcte, du taux de Lp(a).

En effet, la détermination du nombre de KIV-2 par l'analyse d'ADN n'est pas pertinente car, quelle que soit la taille de l'apo(a), c'est son expression dans la circulation qui permet d'évaluer le risque cardiovasculaire associé.

C'est pourquoi, d'un point de vue clinique, l'étude d'une isoforme d'apo(a) non exprimée n'a aucune valeur diagnostique. Par ailleurs, beaucoup de spécialistes proposent de ne considérer que les concentrations plasmatiques de Lp(a), indépendamment de la taille d'apo(a), pour prédire le risque cardiovasculaire (66).

- Détermination du nombre de KIV par Western Blot

La quantification des isoformes d'apo(a) par Western blot des KIV 2 sont plus contributives, en particulier pour préciser le niveau de risque associé à une concentration donnée de Lp(a), mais ces pratiques sont chronophages et réservées à la recherche (67).

La taille de l'apo(a) peut être déterminée dans le sérum ou dans le plasma par Western Blot en réalisant une électrophorèse sur gel de dodécylsulfate de sodium (SDS) suivie d'une détection par anticorps.

Cette technique a pour avantage de ne détecter que les isoformes réellement exprimées.

A ce jour, le Western Blot est la méthode de référence pour l'étude du polymorphisme de taille de l'apo(a) et du risque cardiovasculaire associé. Malheureusement cette technique n'est disponible que dans quelques laboratoires spécialisés dans le monde.

- Quelle serait alors la méthode idéale ?

Il n'existe toujours pas à ce jour de consensus clair pour la mesure de la Lp(a). Dans un avenir proche, la mesure des concentrations molaires d'apo(a) par LC-MS/MS pourrait fournir une alternative fiable aux dosages immunochimiques.

De plus en plus d'efforts sont d'ailleurs fournis par les spécialistes afin de développer des protocoles robustes et inscrire cette technique parmi les méthodes de référence pour le dosage de biomarqueurs et d'autres molécules circulantes.

La méthode idéale de dosage en terme molaire serait donc une méthode insensible aux isoformes qui mesurerait un épitope unique et spécifique de l'apo(a), c'est-à-dire qui ne se répète pas comme le kringle IV-9, plutôt que des épitopes hautement répétitifs comme les kringles IV-2.

Récemment, la firme Roche a commercialisé un kit de dosage de nouvelle génération (Tinaquant® 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 test permet un dosage de la Lp(a) indépendant de la taille de l'apo(a) et exprimé en nmol/L (10).

4.2. Les traitements actuels

Il est important de préciser qu'actuellement aucun traitement visant à réduire directement la lipoprotéine (a) n'est disponible sur le marché.

Aucune intervention diététique ou thérapeutique ne permet de réduire efficacement les taux de Lp(a). Par conséquent, la stratégie thérapeutique chez les patients à risque élevé et atteints d'une « hyper Lp(a) » reste indirecte. La découverte d'une concentration élevée de Lp(a) doit surtout faire exercer un contrôle plus rigoureux du taux de C-LDL et des autres facteurs de risque cardiovasculaires (10).

L'arsenal thérapeutique actuel se limite aux nouveaux inhibiteurs de la PCSK9, au mipomersen (Kynamro®), ou encore à la niacine, mais la diminution de la lipoprotéine (a) n'est pas l'effet thérapeutique premier de toutes ces molécules.

4.2.1. La LDL-aphérèse

La LDL-aphérèse est une technique invasive utilisant un système d'épuration extracorporelle comparable à celui de la dialyse qui permet l'extraction sélective des lipoprotéines athérogènes, en particulier les LDL et la Lp(a).

L'élimination extracorporelle par aphérèse est actuellement le traitement autorisé le plus efficace pour abaisser le niveau de Lp(a) (68). C'est une technique onéreuse (environ 1 200 à 1 400 euros par séance) et contraignante, concernant actuellement moins de 1000 patients en France. Elle semble réduire le risque coronarien de manière notable, bien que des études contrôlées en double aveugle ne soit pas éthiquement envisageables dans ce contexte.

Il existe plusieurs types d'aphérèse :

- Le premier type consiste à capturer les lipoprotéines athérogènes grâce à des colonnes chargées en anticorps anti-apoB100 ou anti-apo(a).
- Le second est basé sur la filtration des lipoprotéines en fonction de leur taille, sur des membranes microporeuses.
- Le troisième repose sur le principe d'affinité non immunologique des lipoprotéines à l'apoB100, soit en les adsorbant sur un gel ou dans une cartouche remplie de billes poreuses de polyacrylamide, soit en les précipitant par l'héparine en milieu acide.

Toutes ces techniques entraînent une réduction de la Lp(a) en moyenne d'au moins 50%, la plus efficace étant l'aphérèse avec des anticorps anti-apo(a), permettant une réduction de Lp(a) jusqu'à 88% (69).

Dans une étude prospective réalisée en 2009, 120 patients atteints de coronaropathies et présentant des niveaux de Lp(a) supérieurs à 2,14 $\mu\text{mol/L}$ (60 mg/dL) ont été traités par aphérèse en plus d'un traitement hypolipémiant pendant cinq ans. Les taux médians de Lp(a) ont diminué en moyenne de 75%, passant de 4 $\mu\text{mol/L}$ (112 mg/dL) à 1,07 $\mu\text{mol/L}$ (30 mg/dL) ($p < 0,0001$) et l'aphérèse a permis une division par sept du taux annuel d'événements coronaires sévères et une baisse de 97% du taux d'infarctus du myocarde pendant les cinq années de traitement par aphérèse par rapport aux cinq années précédentes avec traitement hypolipémiant (70).

Dans une autre étude observationnelle réalisée en 2013 par Leebmann *et al* (71), 170 patients présentant une hypercholestérolémie à Lp(a) avec des taux moyen de Lp(a) de 3,74 $\mu\text{mol/L}$ (105 mg/dL) ont été traités par aphérèse pendant 2 ans, permettant de réduire leur taux plasmatique d'environ 70%. Le critère de jugement principal était le taux d'incidence annuel moyen des événements cardiovasculaires par patient au cours des deux années précédant le début du traitement chronique par aphérèse par rapport aux deux premières années après l'initiation de ce traitement. Ils ont observé une baisse de 78% du taux d'événements coronaires sévères et de 75% du taux d'événements cardiovasculaires sévères (AVC, thrombose, embolisme pulmonaire, ...).

Cependant le principal inconvénient de l'aphérèse réside, outre son coût et son invasivité, dans son inefficacité à réduire durablement la Lp(a). Après une séance d'aphérèse, la Lp(a) retrouve rapidement ses concentrations plasmatiques basales entre 7 et 14 jours suivant la procédure (72). Cette technique nécessite ainsi des séances hebdomadaires répétées, invasives et très contraignantes pour les patients.

4.2.2. La niacine

Jusqu'il y a peu, la niacine (aussi appelée vitamine B3 ou acide nicotinique) apparaissait comme un bon candidat pour traiter l'élévation de la Lp(a).

La niacine diminue le taux de Lp(a) d'environ 25 à 30 % mais cette diminution est fonction de la taille des isoformes de l'apo(a). La niacine est beaucoup moins efficace sur la Lp(a) formée à partir des isoformes de petite taille : diminution de seulement 18% du taux de Lp(a) pour les patients avec les plus petites isoformes (73). La niacine réduit aussi dans la même proportion les taux de LDL-C et de triglycérides tandis qu'elle augmente de 20% le taux de C-HDL.

Le mécanisme d'action de la niacine sur la réduction des taux de Lp(a) n'est pas clair mais se situe principalement au niveau de la production d'apo(a) (74) et pourrait impliquer une réduction de la transcription du gène LPA.

Cependant, l'étude clinique AIM-HIGH chez des patients coronariens où la niacine avait été ajoutée à une statine n'a pas montré de bénéfice cardiovasculaire, même dans le sous-groupe de patients avec une Lp(a) élevée (75).

L'intérêt de la niacine en tant que thérapie pour réduire la Lp(a) s'est estompé et les dernières recommandations suggèrent de ne plus l'utiliser en raison de son manque d'efficacité et de ses effets indésirables fréquents (flush cutanés).

4.2.3. Les nouveaux traitements : inhibiteurs de la CETP, lopitamide, mipomersen et anti-PCSK9

- Les inhibiteurs de la CETP

Le principe des inhibiteurs de la CETP (*Cholesteryl Ester Transfer Protein*) est de bloquer le transfert du cholestérol des HDL vers les particules VLDL et LDL. Il en résulte une réduction du taux de LDL-cholestérol et une augmentation du taux de HDL-cholestérol.

Cette technique reste controversée car le rôle des HDL dans les accidents cardiovasculaires n'est toujours pas bien établi. Par ailleurs, les études impliquant les trois premières molécules testées ont été arrêtées prématurément à cause de nombreux effets secondaires ou pour absence d'efficacité (76).

Seul un inhibiteur de CETP, l'anacetrapib, a démontré son efficacité sur la mortalité cardiovasculaire dans l'étude REVEAL et a démontré une réduction de 25% du taux de Lp(a) (77).

- Le lomitapide

Ce médicament possède une AMM dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote et est commercialisé sous le nom de LOJUXTA® par le laboratoire Amryt Pharmaceuticals.

Le lomitapide agit par un mécanisme d'action innovant, en inhibant de manière sélective la protéine microsomale de transfert des triglycérides (PMT). Il en résulte une diminution de la sécrétion de lipoprotéines et des concentrations circulantes de lipides transportés par les lipoprotéines, notamment le cholestérol et les triglycérides (78).

Selon la HAS : « dans une étude de faible niveau de preuve l'ajout de lomitapide chez des patients avec une Hypercholestérolémie familiale a permis une réduction de 40% du taux de LDL-C et celle de la Lp(a) de 16%. » (79).

- Les molécules anti-PCSK9

La PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9) est synthétisée et sécrétée par les hépatocytes.

Sa liaison au récepteur du LDL-C modifie la configuration du récepteur et induit sa dégradation par les lysosomes. Il en résulte une diminution de la densité des récepteurs du LDL-C au niveau hépatique. Ce phénomène ralentit le captage et la dégradation du LDL-cholestérol, augmentant ainsi les taux sanguins. L'inhibition de la PCSK9 résulte donc en une baisse du taux sérique de LDL-C (80).

Plusieurs stratégies d'inhibition de PCSK9 ont été développées et testées ces dernières années:

- une stratégie d'inhibition de la forme circulante de PCSK9 grâce à des anticorps dirigés contre PCSK9 ;
- une stratégie d'inhibition intracellulaire grâce à des siRNA ou des oligonucléotides antisens ;
- une stratégie d'inhibition de PCSK9 de type vaccinale (par immunisation progressive avec des épitopes antigéniques).

Plusieurs études avec ces molécules anti-PCSK9 ont montré une réduction significative de 20 à 30 % du taux Lp(a) de manière dose-dépendante, corrélée aux pourcentages de réduction en LDL-C et proportionnelle au taux de base de Lp(a) (80). Le mécanisme précis par lequel les anti-PCSK9 abaisse la Lp(a) reste à élucider.

Aujourd'hui, ce sont les anticorps anti-PCSK9 et les oligonucléotides qui sont les plus avancés. Deux anticorps, l'alirocumab (Praluent®, Sanofi) et l'évolocumab (Repatha®, Amgen) ont été approuvés en 2015 dans les indications d'hypercholestérolémie familiale et de taux insuffisamment corrigés de C-LDL en prévention secondaire et d'intolérance aux statines. Ils sont commercialisés et remboursés en France depuis 2018.

Ces deux anticorps sont entièrement humanisés. Ils sont très efficaces dans la baisse du LDL-C (autour de 60 à 65 %) mais ils augmentent également le HDL-C (de 6 à 7 %) et diminuent la Lp(a) (autour de 25%) (81).

Quant aux autres stratégies d'inhibition de PCSK9, un siRNA anti-PCSK9, l'inclisiran (Leqvio®, Novartis), vient d'être approuvé par l'EMA en décembre 2020 et est en cours d'évaluation par la FDA. L'essai clinique de phase III a montré l'efficacité de ce traitement, pour faire baisser le LDL cholestérol de 58%, en plus d'un traitement hypolipémiant conventionnel (statine), en injection sous cutanée 1 fois tous les 6 mois. De plus sa posologie lui confère un avantage concurrentiel par rapport aux autres traitements pour lesquels 1 à 2 injections mensuelles sont nécessaires (82).

- Le mipomersen

L'apolipoprotéine B100 est une protéine de structure impliquée dans la formation des lipoprotéines proathérogènes d'origine hépatique : les VLDL et les LDL.

Le mipomersen (Kynamro®) est un oligonucléotide antisens inhibiteur de l'apoB100 qui permet une baisse de 25 à 30 % du LDL-C avec une injection sous-cutanée par semaine (83).

Ce traitement a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis en 2013 et dans quelques pays du monde mais cette dernière a été refusée par l'agence européenne du médicament.

Le CHMP a ainsi soulevé de nombreuses questions concernant la sécurité de ce médicament. Le comité a noté une forte proportion de patient ayant stoppé la prise du médicament au cours des deux premières années principalement dû à des effets indésirables comme des symptômes grippaux, des réactions au site d'injection et une toxicité hépatique. Les résultats hépatiques chez les patients prenant du mipomersen montrent une accumulation de gras dans le foie (stéatose) ainsi qu'une élévation des enzymes hépatiques. Par ailleurs une proportion plus grande de patients traités par mipomersen a présenté des accidents cardiovasculaires en comparaison avec le groupe placebo (84).

L'inhibition de la synthèse de l'apoB hépatique par le mipomersen induit une diminution de la formation de LDL. Ceci limite ainsi la génération de particules de Lp(a), qui se traduit par une réduction des niveaux de Lp(a) dans le plasma.

Une analyse regroupée de quatre essais randomisés de phase III montre que le mipomersen abaisse systématiquement les taux de Lp(a) plasmatiques d'une valeur médiane de 26,4% par rapport au placebo. Des corrélations modestes étaient présentes entre l'apoB et la baisse de la Lp(a), et le mécanisme de la baisse de la Lp(a) est actuellement inconnu (85).

4.2.4. Le cas des statines

Pendant plusieurs années les scientifiques ont pensé que les statines n'affectaient pas le niveau de Lp(a) car le récepteur aux LDL cholestérol ne joue aucun rôle dans l'élimination de la Lp(a). Même si le sujet n'est toujours pas tranché, les dernières données existantes suggèrent plutôt que les statines augmentent le taux de Lp(a) de 10% à 20% (11).

Dans une récente étude de 3896 patients mesurant le taux de Lp(a) et de OxPL-apoB, avant et après une thérapie par statine, le taux moyen de Lp(a) a été augmenté de 11% et le taux moyen de OxPL-apoB augmenté de 24% (Fig. 24) (12). Les mécanismes par lesquels les taux de Lp(a) et d'OxPL-apoB sont augmentés restent toujours indéfinis.

Cette étude pourrait expliquer pourquoi certains patients répondent mal au traitement par statines visant à diminuer leur niveau de LDL-Cholestérol. La majorité de leur cholestérol se trouverait sous forme de Lp(a) et non pas dans les particules de LDL circulantes. Il s'agit en réalité d'une pseudo-résistance due à la conjonction de la contribution de la Lp(a) à une partie du taux de cholestérol-LDL mesuré et l'absence d'effet des statines sur cette fraction de cholestérol associée à la Lp(a).

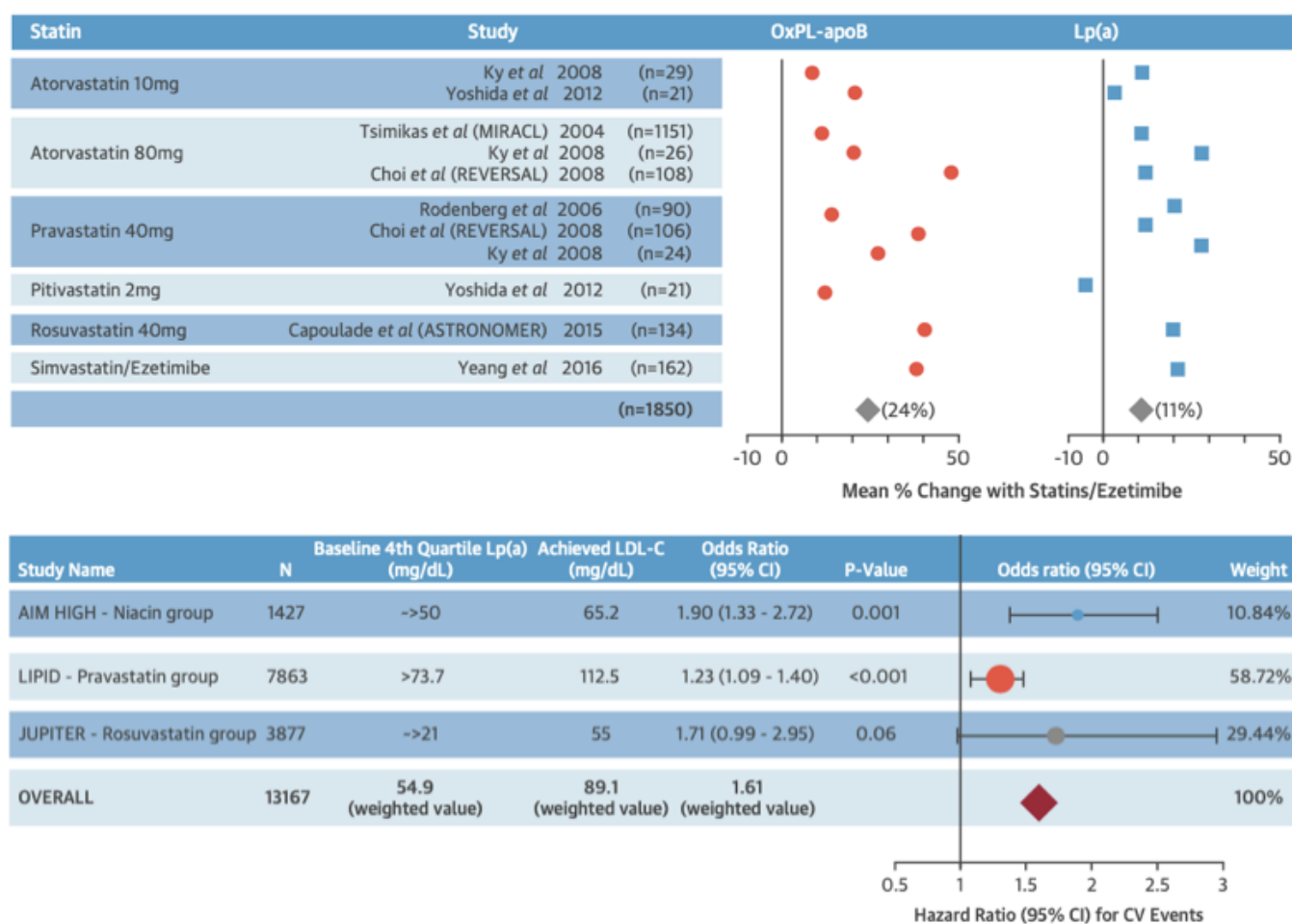


Figure 24 : Impact d'un traitement par statine (14).

A : Effet des statines sur l'OxPL-ApoB et la Lp(a). Un Forest Plot montrant le changement moyen en pourcentage de l'OxPL-apoB et de la Lp(a) chez les patients traités avec des doses variées et différentes de statines, où un niveau de base et de suivi de l'OxPL-apoB et de la Lp(a) était disponible. B : Démonstration d'un risque accru d'événements chez les patients présentant une Lp(a) élevée et sous traitement aux statines dans les essais AIM-HIGH, LIPID et JUPITER.

Cela pourrait remettre en cause le bénéfice global de statines dans les traitements des dyslipidémies, en particulier pour les patients avec un taux élevé de Lp(a). La diminution du taux de LDL serait en effet contrebalancée par l'augmentation du taux de Lp(a) entraînant une augmentation du risque cardiovasculaire.

4.2.5. Comparaison des traitements actuels

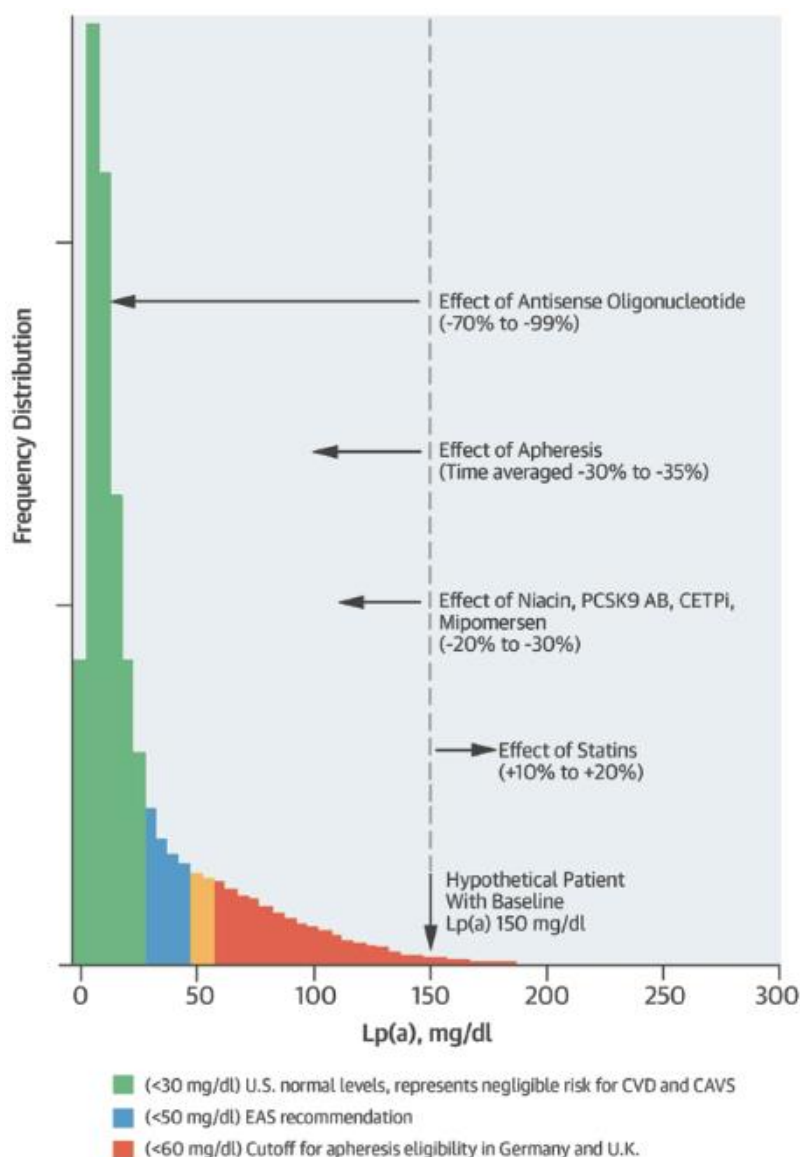


Figure 25 : Seuils des taux de Lp(a) indiquant un risque accru de MCV et effet des agents thérapeutiques pour atteindre ces objectifs (12).

L'effet de diverses thérapies sur la Lp(a) chez un patient hypothétique ayant une Lp(a) de 150 mg/dl, correspondant à >98e percentile pour les niveaux de Lp(a). Les statines ont tendance à augmenter le niveau de 10 à 20%, pour atteindre 165 à 180 mg/dl. La niacine, les anticorps anti-PCSK9, les inhibiteurs de CETP et le mipomersen diminuent les niveaux de 20 à 30%, à 105 à 120 mg/dl. L'aphérèse entraîne une réduction moyenne de 30 à 35 % en fonction du temps, ce qui ramène les niveaux à 98 à 105 mg/dl. Les oligonucléotides antisens réduisent la Lp(a) de 80 à 99 %, atteignant des niveaux de 1,5 à 30 mg/dl.

Tous les traitements actuellement disponibles réduisent le taux de Lp(a) d'environ 30%, ce qui peut paraître peu étant donné les taux observés parfois extrêmement élevés. Cependant, en raison de la distribution très asymétrique des concentrations de Lp(a), cette perspective de 30% peut être trompeuse. En effet, un abaissement des Lp(a) de 15 mg/dL (le taux moyen dans nos populations) à 10 mg/dL n'est certainement pas à comparer à une réduction de 100 à 70 mg/mL.

On peut donc supposer que, chez certains patients, la réduction de Lp(a) par ces médicaments pourrait apporter un bénéfice additionnel à celui apporté par la réduction du LDL-C (11).

Bien que sa découverte remonte à plus de 50 ans, la lipoprotéine (a) est une lipoprotéine encore largement inconnue du grand public et du corps médical. Or les personnes présentant une Lp(a) élevée ont une charge plus élevée de lipoprotéines athérogènes et sont donc exposées à un risque cardiovasculaire plus élevé.

Malgré les preuves de plus en plus nombreuses du rôle de la Lp(a) dans plusieurs maladies cardiovasculaires, toutes ethnies confondues, et la sévérité des maladies associées à la Lp(a), il reste une énorme inertie clinique pour la mesure de la Lp(a) dans le monde et sa prise en charge. Il n'existe pas encore de thérapie ciblée pour réduire la Lp(a). Le développement d'une molécule pour réduire drastiquement le taux de Lp(a) constituerait donc un progrès thérapeutique majeur.

Partie II

DÉVELOPPEMENT

1. Introduction et présentation des différentes techniques en cours de développement (ASO, SiRNA, MiRNA, CRISPR...)

Le secteur pharmaceutique a connu au cours des dernières années, un changement de paradigme important. La conception des médicaments est en effet passée d'une industrie chimique à des technologies basées sur les biotechnologies ou les thérapies géniques (86).

La stratégie médicamenteuse conventionnelle repose sur la capacité des médicaments à cibler les sites actifs des protéines afin d'inhiber ou d'altérer leur fonction. Malheureusement seul 1,5% du génome humain code pour des protéines, de plus parmi ces protéines seules 10 à 15% ont des sites de liaisons compatibles avec une molécule chimique. Cela limite grandement les possibilités thérapeutiques (87).

Pour contrer ces limitations, l'industrie pharmaceutique et plus largement le monde de la recherche a dû changer son approche. Depuis la fin des années 90 de nouvelles techniques sont mises en place pour intervenir non plus sur les protéines directement, mais en amont sur les ARN messagers ou sur le génome (ADN).

Les thérapies basées sur l'interaction avec l'ADN ou l'ARN, telles que les petits ARN interférents (siARN), les microARN (miARN), les oligonucléotides antisens (ASO), les ARNm synthétiques ou encore la technique CRISPR-Cas9, ont un grand potentiel pour cibler une partie des gènes responsables de pathologies non traitées par les thérapies classiques. L'utilisation de ces nouvelles techniques est un changement de paradigme dans la prise en charge de multiples maladies, allant de la grippe au cancer, en passant par les maladies neurologiques telles qu'Alzheimer ou Parkinson (88).

Le développement de ces techniques touche également le domaine des troubles lipidiques avec des dizaines de molécules en cours de développement cliniques (Tableau VI).

Tableau VI : État actuel du développement Clinique des thérapies géniques et ARN dans les troubles lipidiques (91).

Name	Treatment	Target	Main dose and delivery	Study design	Indication	Main findings	References
Inclisiran (ALN-PCSsc)	siRNA	PCSK9	300 mg every 3 to 6 months	Phase 3	HC, HoFH, HeFH, ASCVD	Phase 2: mean 52.6% LDL-C reduction	NCT03705234, NCT03397121, NCT03399370
Mipomersen (ISIS 301012)	ASO	ApoB	200 mg once a week, s.c. injection	Commercialised	HoFH	Phase 3: mean 24.7% LDL-C reduction	NCT00607373
Volanesorsen (ISIS 304801, IONIS-APOCIII-Rx)	ASO	ApoC3	300 mg once a week, s.c. injection	Phase 3	FCS	Phase 3: mean 77% triglyceride reduction	NCT02211209, NCT02658175
IONIS-APOCIII-Lrx	ASO	ApoC3	single and multiple doses, s.c. injection	Phase 2	Hypertriglyceridemia, CVD	In progress	NCT03385239
IONIS-Apo(a)Lrx	ASO	LPA	100-300 mg on a week, s.c. injection	Phase 2	CVD	Phase 2: mean 71.6% Lp(a) reduction	NCT02160899, NCT02414594
IONIS-ANGPTL3-Lrx	ASO	ANGPTL3	10-60 mg on a week, s.c. injection	Phase 2	Dyslipidemias	Phase 1: reduction of triglycerides by 33.2–63.1% and LDL-C by 1.3–32.9%	NCT03371355, NCT02709850
Alipogene tiparvovec	AAV	LPL	Single intramuscular injection	Commercialised	LPLD	Phase 2/3: mean 41% triglyceride reduction	NCT00891306
AAV8.TBG.hLDLR	AAV	hLDLR	Single i.v injection	Phase 1/2a	HoFH	Preclinical studies: over 80% decrease in total serum cholesterol in mice	NCT02651675

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CVD, cardiovascular disease; FCS, familial chylomicronemia syndrome; HC, hypercholesterolemia; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolemia; HoFH, homozygous familial hypercholesterolemia; LPLD, lipoprotein lipase deficiency.

L'objectif de ces techniques est de moduler, d'augmenter ou de diminuer la quantité des produits de l'expression des gènes (ARN, protéines).

Ces techniques peuvent être séparés en deux catégories en fonction du matériel génétique ciblé (89).

1.1. Techniques basés sur une interaction avec l'ADN :

- **DNA Plasmids / Viral Vectors:** l'application la plus ancienne et la plus classique de thérapie génique est le transfert d'acide nucléique. A l'aide de vecteurs, l'acide nucléique est administré in vivo. Il code pour une molécule qui aura un impact sur le patient. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une molécule d'ADN qui est transférée (89).
- **CRISPR-Associated Protein 9 (CRISPR-Cas9):** la technologie CRISPR-Cas9 permet de « cibler une partie de l'ADN, la supprimer définitivement ou la couper pour ensuite la remplacer par un autre gène ». Elle rend possible la réparation ou la modification d'un gène et elle permet également d'en adapter l'expression. Par exemple, il est possible en utilisant CRISPR-Cas9 d'extraire une mutation génétique erronée et de la substituer par une séquence génétique correcte (90).

1.2. Techniques basés sur une interaction avec l'ARN :

- **Antisens Oligonucléotide (ASO):** les ARN antisens agissent en inhibant la traduction de l'ARN messager contre lequel ils sont dirigés. L'ARN antisens doit être complémentaire de l'ARNm cible et se lie de manière complémentaire à ce dernier. Concrètement, l'association entre l'ARN antisens et l'ARNm sens forme un ARN double brin. Cet ARN double brin est reconnu par une enzyme responsable de sa dégradation, la RNase. Les thérapies antisens sont donc conçues pour rechercher, lier et détruire un ARNm de manière très spécifique, de sorte que la quantité de protéines causant la maladie diminue considérablement (91) (92).
- **Micro-RNA :** ce sont des ARN endogènes, non codants, de 20 à 25 nucléotides capables de se lier à l'ARN messager afin de le détruire par clivage. Si la complémentarité entre les séquences du micro-ARN et de l'ARN messager n'est pas totale, le micro-ARN ne pourra pas dégrader l'ARN messager, mais restera fixé dessus et inhibera sa traduction en protéine (89).
- **RNA interference (RNAi) / Small Interfering RNA (siRNA) :** les siRNA sont de petits fragments d'ARN synthétiques doubles brins de 20 à 23 nucléotides. Ils sont capables d'induire le clivage de l'ARN messager en s'y liant par homologie de séquence. Les siRNA ne peuvent être directement synthétisés par la cellule (93). À la différence des micro-ARN, les siRNA dégradent toujours les ARN messager sur lesquels ils se fixent (Fig. 26)

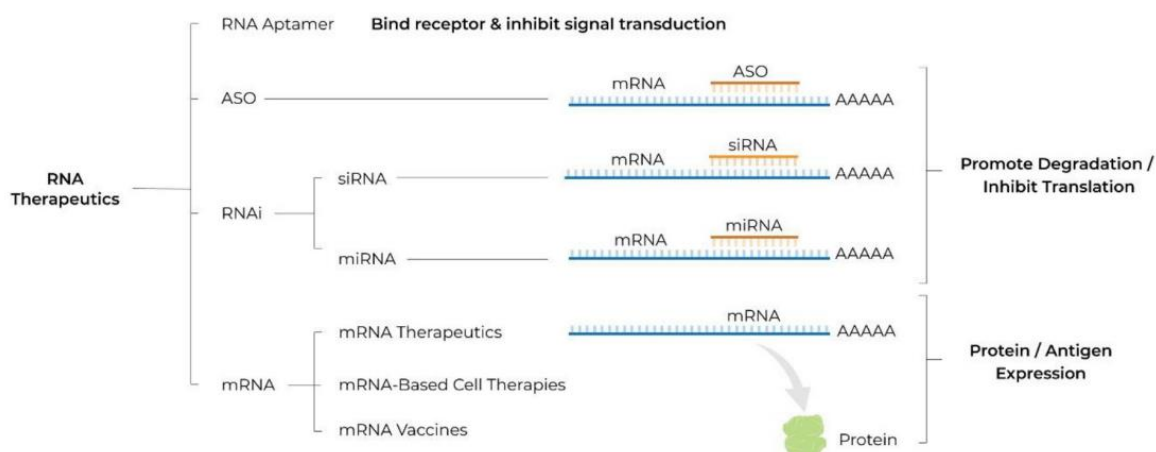


Figure 26 : Taxonomie des différentes classes thérapeutiques basées sur l'utilisation D'ARN (92)
 ASO, antisense oligonucléotide; RNA, ribonucleic acid; RNAi, RNA interference; siRNA, small interfering RNA; miRNA, microRNA; mRNA, messenger RNA; A, adenosine molecule; AAAAA, poly A tail.

1.3. Limites de ces différentes techniques :

Pour que ces différentes molécules d'ARN atteignent leur cible potentielle, elles doivent d'abord surmonter un obstacle majeur : la bicouche lipidique constituant chaque cellule. En effet chaque cellule humaine est entourée d'une bicouche lipidique, imperméable aux molécules hydrophiles et chargée négativement, rendant impossible le passage naturel d'un ARN (chargé négativement) à travers celle-ci.

Le problème majeur à résoudre pour le développement de ces thérapeutiques à base d'ARN est resté pendant longtemps ce passage à travers la bicouche. Les récents progrès de la chimie ont permis soit d'utiliser des vecteurs pour induire le passage soit d'incorporer des modifications chimiques aux ARN pour favoriser le passage (88).

En plus de ce passage à travers la bicouche, Le développement de thérapies à base d'ARN nécessite la prise en compte de plusieurs obstacles majeurs, en particulier :

- La dégradation rapide de l'ARN exogène par les RNases omniprésentes dans l'environnement et les tissus
- La possible immunogénicité d'une ARN exogène pouvant provoquer une toxicité cellulaire et une traduction altérée en protéines thérapeutiques (89).

Les siRNA, ASO ou mRNA peuvent être modifiés par conjugaison à un ligand de ciblage tel que la N-acétylgalactosamine (GalNac), ce qui entraîne une absorption et une distribution cellulaire au niveau hépatique plus efficace par les récepteurs des asialoglycoprotéines (93) (94).

Ces nouvelles méthodes de ciblage ont permis de réduire grandement les risques de toxicités et l'ensemble des effets indésirables liées à ceux-ci (88) (92).

2. Oligonucléotides antisens (ASO)

L'utilisation des oligonucléotides comme principe actif médicamenteux est une approche relativement récente mais très prometteuse car elle permet de cibler en théorie n'importe quel gène impliqué dans une maladie (92).

De plus, en raison de leur mode d'action via un appariement de bases, ils permettent un ciblage très spécifique de l'ARNm cible (Fig. 27). Des composés hautement spécifiques peuvent ainsi être conçus de manière rationnelle, uniquement sur la base de la connaissance de la séquence du gène ciblé. Des candidats peuvent donc être très rapidement identifiés et criblés. Au contraire des petites molécules chimiques classiques nécessitant des efforts de criblage beaucoup plus importants, itératifs, et suivis d'une optimisation poussée via des équipes de chimie médicinale. Il en va de même pour les anticorps monoclonaux (95) (94).

De plus, c'est une technique qui a déjà prouvé son efficacité à de nombreuses reprises dans des domaines variés comme les dyslipidémies, l'oncologie, les dysfonctionnements neurologiques, les maladies génétiques rares et les troubles métaboliques. De nombreux oligonucléotides sont en cours de développement et en date du 1er janvier 2020, dix médicaments à base d'oligonucléotides ont été approuvés par la FDA (93)

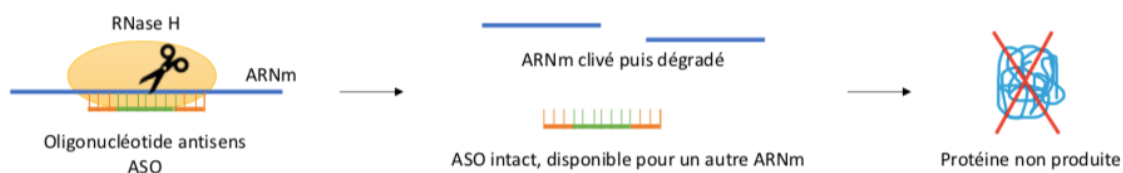


Figure 27 : Mécanisme d'action d'un oligonucléotide antisens ASO (97)

2.1. Structure des oligonucléotides antisens (94) (96)

La structure de base d'un oligonucléotide, est une succession d'acides ribonucléiques (ARN) ou désoxyribonucléiques (ADN).

Les oligonucléotides, du fait de leur nature, sont très instables et sensibles à la dégradation par des enzymes nucléasiques (endonucléases (RNase) et exonucléases) que l'on retrouve dans tous les tissus et cellules. Ils ont également la capacité de stimuler le système immunitaire inné. Plusieurs modifications structurelles sont donc nécessaires pour améliorer l'appariement avec la séquence cible, ainsi que pour augmenter la résistance aux ribonucléases. Ces modifications permettent également *in fine* de réduire les doses injectées et donc de réduire le risque d'effet « *off target* » responsables d'effets indésirables pour les patients.

Différents types de modifications chimiques existent pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (Fig. 28) (94):

- Une modification du squelette : le remplacement de la liaison phosphodiester par une liaison phosphorothioate (PS) permet d'augmenter la résistance aux nucléases.
- Une modification du ribose: 2'-O-méthyl (2'-O-Me), 2'-fluoro (2'-F), 2'-O-méthoxyethyl (2'-MOE) RNA, *locked nucleic acid* (LNA). Ces modifications permettent d'améliorer l'efficacité et la sélectivité de l'ASO en augmentant l'affinité de liaison des oligonucléotides pour leurs séquences complémentaires. Ces modifications augmentent également la résistance des oligonucléotides aux nucléases, ce qui entraîne une meilleure stabilité dans le plasma, une augmentation des demi-vies tissulaires et, par conséquent, un effet prolongé du médicament. Les modifications 2'-OMe empêchent également la stimulation du système immunitaire.

- Une modification des nucléobases pyrimidiques en 5-methyluridine ou 5-methylcytidine par exemple. Celles-ci augmentent l'affinité de liaison.
- Une structure chimique différente : les modifications PNA (*peptide nucleic acid*) et PMO (phosphorodiamidate morpholino oligonucléotide) ont une structure de squelette neutre qui est radicalement différente du squelette sucre-phosphate des oligonucléotides naturels.

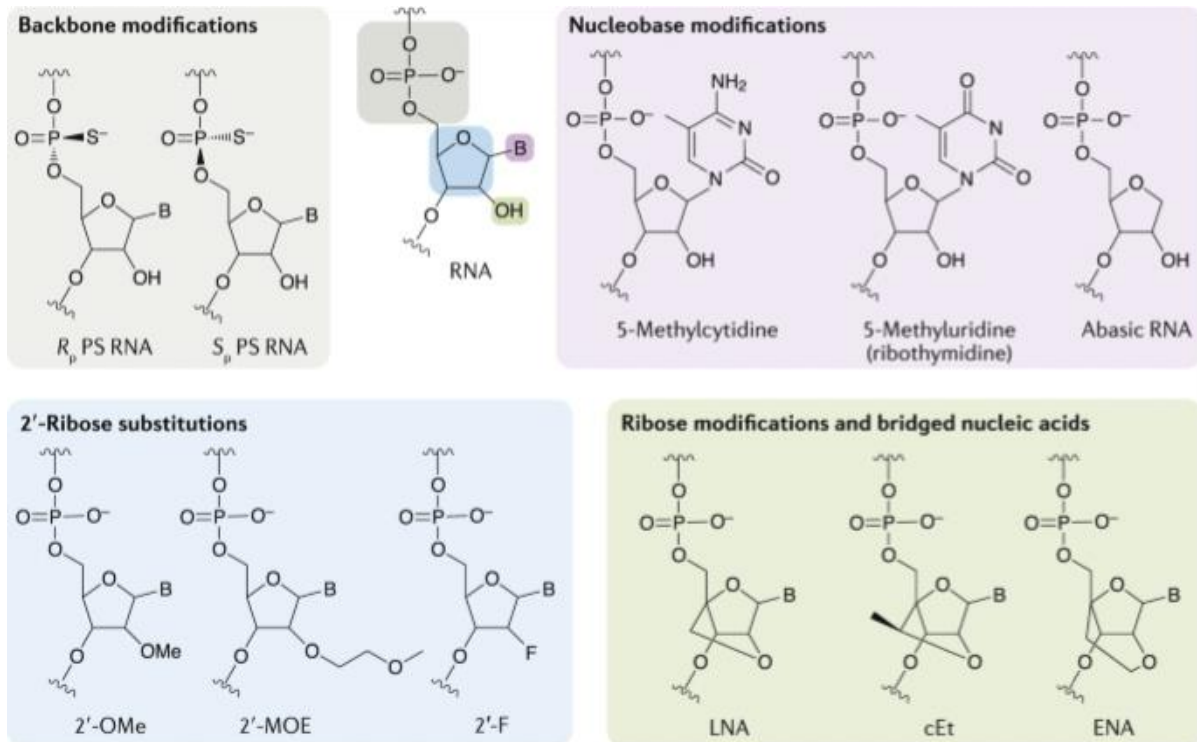


Figure 28 : Schéma d'un nucléotide ARN et comment il peut être modifié chimiquement au niveau du squelette, de la nucléobases, du sucre ribose et des substitutions
 2'-ribose. B, base nucléique ; 2'-F, 2'-fluoro ; 2'-MOE, 2'-O-méthoxyéthyle ; 2'-OMe, 2'-O-méthyle ; PS, phosphorothioate (94).

2.2. Mécanisme d'action (97)

Les oligonucléotides sont destinés à moduler spécifiquement le transfert de l'information génétique d'une protéine.

Sur la base de leurs mécanismes d'action, deux classes d'oligonucléotides antisens peuvent être discernées :

- Les oligonucléotides ribonucléase H-dépendants, qui induisent la dégradation de l'ARNm ;
- Les oligonucléotides stérique-bloquants, qui occupent une région spécifique de l'ARN nécessaire à la traduction, à l'épissage, ou à la régulation post-translationnelle.

Les oligonucléotides antisens sont des polymères de synthèse. Les monomères sont chimiquement modifiés, ce sont des désoxyribonucléotides comme ceux de l'ADN ou des ribonucléotides comme ceux de l'ARN. Il y a habituellement seulement 15 à 20 monomères, c'est pourquoi on parle d'oligonucléotides.

Leur séquence (3' → 5') est antisens ; et est complémentaire de la séquence cible d'un ARN, par appariement de Watson-Crick (Fig. 29).

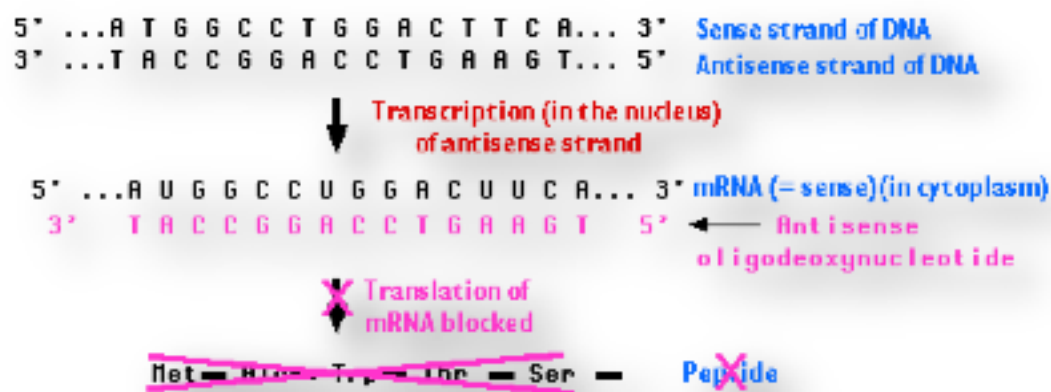


Figure 29 : Appariement des oligonucléotides antisens (ASO) (100)

Les oligonucléotides antisens sont utilisés pour bloquer/empêcher des processus pathologiques en modifiant la synthèse d'une protéine particulière, ou en évitant la synthèse d'une autre (Fig. 30). Cela par la liaison de l'oligonucléotide antisens à l'ARNm à partir duquel cette protéine est normalement synthétisée.

La liaison de l'oligonucléotide à l'ARNm peut :

- Bloquer physiquement la capacité des ribosomes à se déplacer le long de l'ARN messager empêchant la synthèse de la protéine.
- Accélérer la vitesse à laquelle l'ARNm est dégradé dans le cytosol, via les RNases.

Pour être utiles en thérapeutique humaine, les oligonucléotides antisens doivent :

- être en mesure d'entrer dans les cellules cibles, éviter la digestion par des nucléases plasmatiques ; ne pas causer d'effets secondaires dangereux (cf Partie 1. sur les limites).

Pour atteindre ces objectifs, des oligonucléotides antisens sont généralement :

- chimiquement modifiés pour résister à la digestion par les nucléases ;
- associés à un dispositif de ciblage tels qu'un ligand pour le type de récepteurs présents sur les cellules cibles désirées (ex : ligand GalNac) (97).

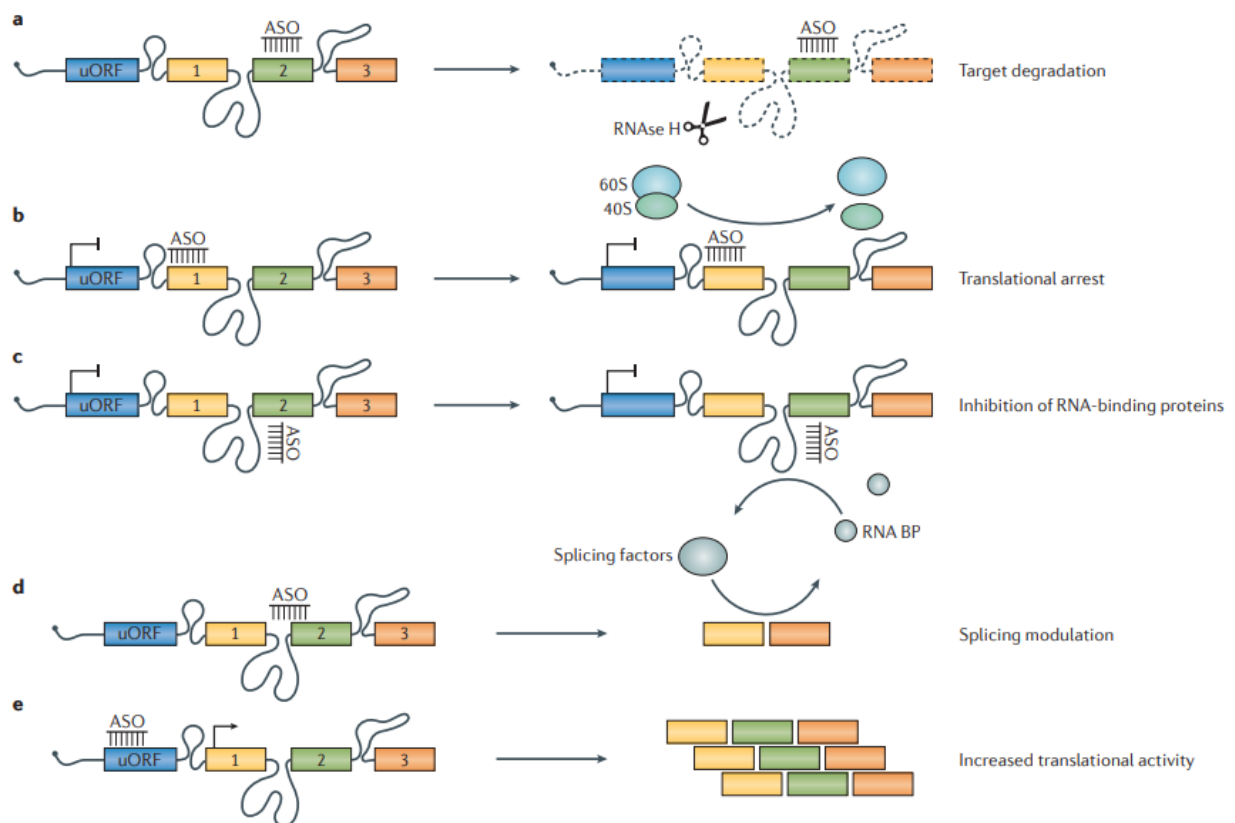


Figure 30 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes d'action des ASO (95)

a – une fois lié à l'ARN, l'ASO forme un complexe hybride ARN /ADN qui devient un substrat pour la RNase H, résultant en la dégradation de l'ARNm cible

b – l'ASO peut cibler les bases AUG (site de départ) et bloquer la fixation l'ARN empêchant la translation de l'ARNm

c – Pour les maladies causées par un gain de fonction de l'ARN, un ASO spécifique peut empêcher la translation en ARNm en se liant au site muté.

d – Un ASO fixé sur un site d'exon ou d'intron permet de sauter cette exon / intron lors de l'épissage

e – La partie uORFs (*upstream open reading frames*) inhibe l'expression de l'ORF. Un ASO fixé sur cette région permet donc d'augmenter la quantité de protéines produites.

2.3.Applications thérapeutiques (98) (99)

Il y a une augmentation significative du nombre de médicaments antisens ayant reçu une autorisation de mise sur le marché au cours des 5 dernières années, ce qui peut suggérer un développement significatif de la thérapie antisens. En janvier 2020, dix médicaments basés sur un ASO ont reçu une autorisation de la FDA (94).

Actuellement sur le site ClinicalTrials.gov recensant les essais cliniques, 187 produits thérapeutiques antisens sont actuellement en phase d'essais cliniques. Cependant, seuls 17 d'entre eux sont entrés dans la troisième phase. Ce faible nombre de molécules en phase 3 démontre clairement le caractère précoce et innovant de ces nouvelles thérapies. Ce groupe comprend des agents thérapeutiques potentiels pour le traitement de leucémie, cancer du poumon, cancer de la prostate, maladie de Crohn, myélome plasmocytaire, amaurose congénitale de Leber et maladie de Huntington.

Quelques exemples d'oligonucléotides ayant reçu une AMM :

- Exondys51® (eteplirsén) commercialisé par Sarepta Therapeutics traitant la dystrophie musculaire de Duchenne
- Spinraza® (nusinersén) commercialisé par Biogen traitant l'atrophie musculaire spinale.
- Vyondys53® (golodirsén) commercialisé par Sarepta Therapeutics traitant la dystrophie musculaire de Duchenne.

Concernant l'utilisation de ces oligonucléotides dans la prise en charge des troubles lipidiques, aucun n'est actuellement disponible sur le marché. Cependant une molécule est intéressante et illustre les problématiques associées aux oligonucléotides : le mipomersen.

Le Kynamro® (mipomersen) traitant les hypercholestérolémies familiales et ciblant l'apolipoprotéine B a été retiré du marché aux US à la suite d'effets indésirables trop importants. En Europe le CHMP a jugé défavorable le rapport bénéfice / risque du mipomersen, même limité à l'indication dans l'HFH. La principale raison avancée par le CHMP pour cet avis défavorable était : « la forte proportion de patients arrêtant le traitement en raison des effets indésirables trop fréquents et sévères » (100).

Ces nombreux effets indésirables comprennent des symptômes pseudo-grippaux, des réactions au site d'injection et une toxicité hépatique (stéatohépatite). L'ensemble de ces effets ont conduit environ 50 à 70% des patients à l'arrêt du traitement dans les 2 ans suivant la première injection.

Une des nouvelles solutions développées pour diminuer la toxicité des oligonucléotides est d'utiliser des ligands de type N-acetylgalactosamine (GalNac) (Fig. 31). Ces ligands vont être rajoutés à une des deux extrémités de l'ASO.

Cette modification chimique permet d'augmenter la stabilité et d'améliorer la distribution au cellules cibles, le plus souvent les cellules hépatiques. (88) (92).

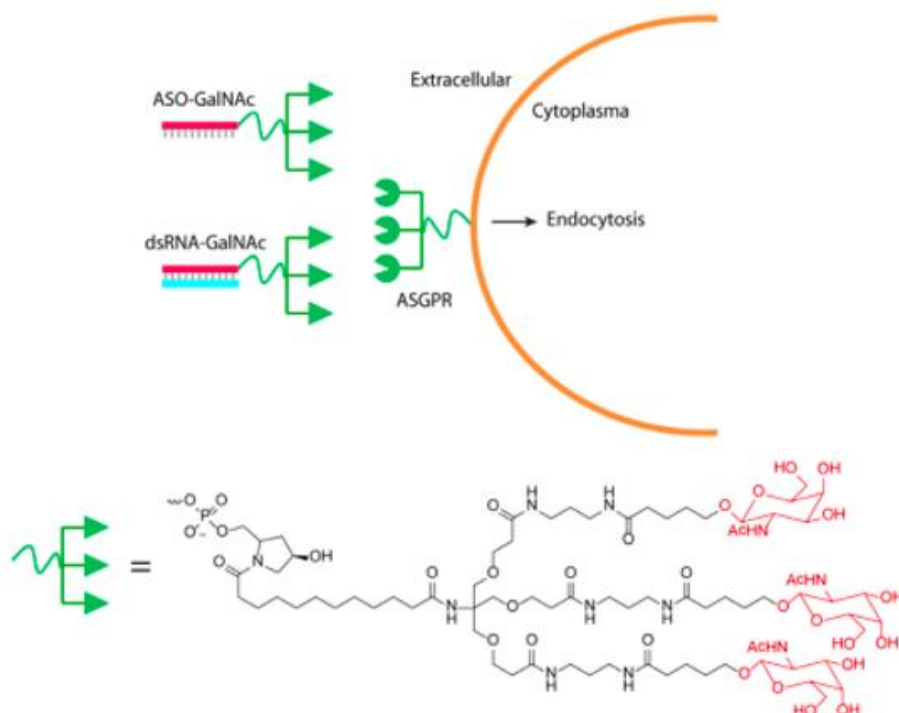


Figure 31 : Conjugaison d'une molécule de GalNAc à un récepteur ASGPR pour augmenter la distribution hépatique d'un ASO (95).

Il est important de noter que le mipomersen n'utilisait pas de méthode de ciblage tel que le GalNAC. Cela pourrait expliquer cette toxicité accrue.

Le développement de nouvelles thérapies basées sur l'ARN et la thérapie génique virale fournit des thérapies plus spécifiques et plus puissantes pour lutter contre les troubles lipidiques complexes. Ces avancées pourraient fournir un traitement puissant pour les patients qui n'ont pas bénéficié des thérapies traditionnelles, allégeant par conséquent le fardeau des MCV. De nombreux médicaments sont en phase 1 à 3 et plusieurs nouvelles thérapies sont explorées *in vivo*. Le métabolisme des lipides est un système complexe et multifactoriel. Par conséquent, l'évaluation des effets secondaires de différentes cibles génétiques ainsi que la sécurité à long terme de la thérapie doivent être soigneusement évaluées dans chaque nouvelle stratégie de traitement avant une mise en œuvre généralisée (99).

Cette introduction nous a permis de comprendre le potentiel thérapeutique immense des ASO ainsi que certaines limitations actuelles. En imaginant des techniques pour augmenter la stabilité de ces molécules et améliorer leur distribution dans les organes cibles, le potentiel thérapeutique pour le patient pourrait être majeur.

Nous allons maintenant étudier un oligonucléotide actuellement en phase 3 développé pour diminuer le taux de Lp(a) chez les patients présentant un risque CVD élevé. Aux vues des données actuellement disponibles ce traitement est l'un des plus prometteurs dans la prise en charge de la Lp(a).

3. Exemple d'utilisation d'un oligonucléotide antisens dans la prise en charge d'une Lp(a) élevée : Le PELACARSEN

3.1.Présentation de la molécule

Extrait traduit du site internet de IONIS pharmaceutical, développeur de la molécule en partenariat avec Novartis (101) :

« Le Pelacarsen, également nommé dans les essais cliniques : IONIS-APO(a)-LRx, AKCEA-APO(a)-LRx, and TQJ230 est un ASO développé pour réduire le taux d'apolipoprotéine(a) dans le foie et par conséquent le taux sanguin de Lp(a). Cette lipoprotéine est reconnue comme athérogène et thrombogène. Un taux élevé de Lp(a) est reconnu comme un facteur de risque d'événements cardiovasculaires (infarctus, AVC...). Actuellement il n'existe pas de traitement effectif ciblant spécifiquement la Lp(a). Le taux de Lp(a) est déterminé génétiquement à la naissance et par conséquent n'est pas sensible aux règles hygiéno-diététiques ou aux modifications du mode vie. Même les patients présentant un taux de LDL-C contrôlé reste à un niveau de risque élevé pour les MCV s'ils ont un taux de Lp(a) élevé parallèlement.

Le Pelacarsen est développé pour les patients présentant un risque cardiovasculaire significatif causé par leur taux de Lp(a) élevé. Cette molécule est la première à avoir démontrée un ciblage et une réduction spécifique de la production de Lp(a). »

3.2. Développement Non-clinique

3.2.1. Note sur le choix des modèles in vitro

Certains animaux comme les rongeurs ne possèdent pas de gène codant pour l'apo(a), ni de Lp(a) dans leur plasma (15). Plusieurs modèles de souris transgéniques surexprimant l'apo(a) humaine existent. Ils sont définis par le nombre de répétitions de Kringle IV (102) :

- Les souris 8K-apo(a). Cette petite version d'apo(a) provient d'un ADN complémentaire (cDNA) qui contient le promoteur apoE, 8 répétitions KIV (KIV-1, une seule copie de KIV-2, une fusion de KIV-3 et KIV-5, et de KIV-6 à KIV-10), KV, et le domaine protéasique. Ces souris sont issues de souris C57BL6/SJL et montrent des taux plasmatique d'apo(a) très élevés.
- Les souris 8K-Lp(a). Elles sont similaires aux souris 8K-apo(a) mais elle surexpriment en plus l'apoB-100 humaine, et peuvent donc produire la Lp(a).
- Les souris 12K-apo(a). Ces souris contiennent un chromosome artificiel de levure contenant de l'ADN génomique humain codant pour la totalité du gène LPA avec son promoteur naturel et les séquences régulatrices. Elles surexpriment donc une isoforme naturelle d'apo(a) humaine de 12 KIV mais pas d'apoB humaine.

Des quantités significatives d'ARNm de l'apo(a) ont été détectées dans les hépatocytes des primates non-humains comme les babouins et des macaques (103) (104).

De petites quantités d'ARNm de l'apo(a) ont également été découvertes dans les testicules, le cerveau, les poumons, les glandes surrénales et surrénales d'humains et de singes (103). Les singes cynomolgus, de manière similaire à l'homme, ont une large gamme de niveaux de Lp(a) plasmatique en raison de la variabilité des répétitions de KIV2 et de la variabilité des niveaux d'expression de l'ARNm hépatique (103) (104).

Pour les tests in vitro, des cellules primaires humaines ou de singe cynomolgus, ou des cellules primaires issues de souris transgéniques ont été utilisées.

3.2.2. Pharmacologie

Efficacité chez la souris transgénique :

Comme l'apo(a) n'est pas exprimée chez les rongeurs, les évaluations précliniques in vivo de l'efficacité ont été faites sur des souris transgéniques exprimant des isoformes d'apo(a) de 8 ou 12 Kringle KIV, par injection intrapéritonéale (105).

Par rapport aux témoins ayant reçus une solution saline, le pelacarsen a réduit l'expression de l'ARNm de l'apo(a) hépatique de 52 % ($p=0,018$) chez les souris 8K-Lp(a) et les souris 8K-apo(a) (Fig. 32-A). Chez les souris 12K-apo(a), l'effet a été plus puissant avec une réduction de 87% ($p=0,012$) par rapport à la solution saline (Fig. 32-B). L'ASO témoin n'a eu aucun effet sur l'expression de l'ARNm de l'apo(a) (102).

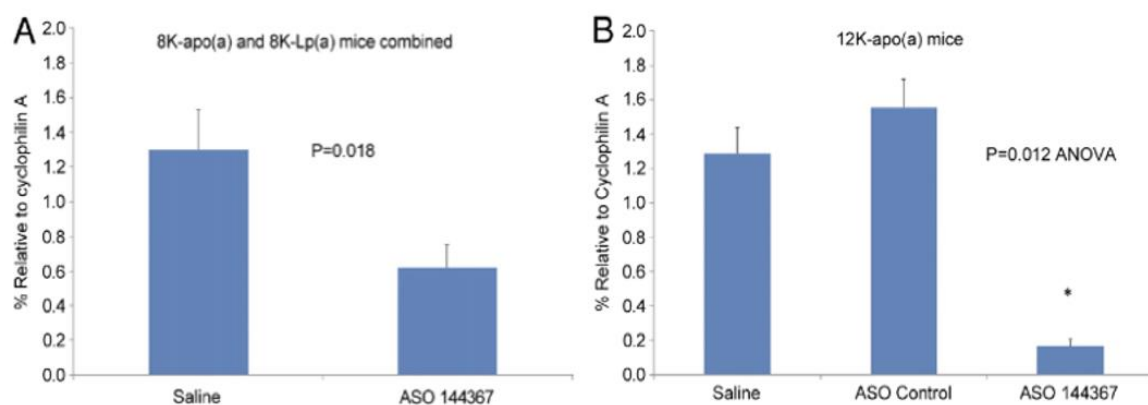


Figure 32 : Expression de l'ARNm de l'apo(a) hépatique en réponse au Pelacarsen chez des souris transgéniques

Effet de l'oligonucléotide antisens ASO sur l'expression de l'ARNm de l'apo(a) chez les souris 8K-apo(a) et 8K-Lp(a) combinées (A) (L'effet de l'ASO sur l'expression de l'ARNm apo(a) hépatique chez les souris 8K-Lp(a) et les souris 8K-apo(a) s'est révélé similaire, et les données ont donc été combinées) et chez les souris 12K-apo(a) (B). Injection de 2.5 mg/kg par voie intrapéritonéale deux fois par semaine pendant 4 semaines chez les souris 8K et 50 mg/kg en i.p. une fois par semaine pendant 4 semaines chez les souris 12K. Les données sont normalisées par rapport à l'expression de la cyclophilin A, et une comparaison est faite avec la solution saline et l'ASO témoin (102).

Chez les souris 8K-apo(a) et 8K-Lp(a), une réponse au pelacarsen a été observée avec une réduction significative des niveaux de Lp(a) et d'apo(a) à 3 et 6 semaines, qui sont ensuite revenues à la normale une fois le traitement arrêté (Fig. 33). En revanche, aucun changement significatif n'a été noté en réponse à l'ASO contrôle (102).

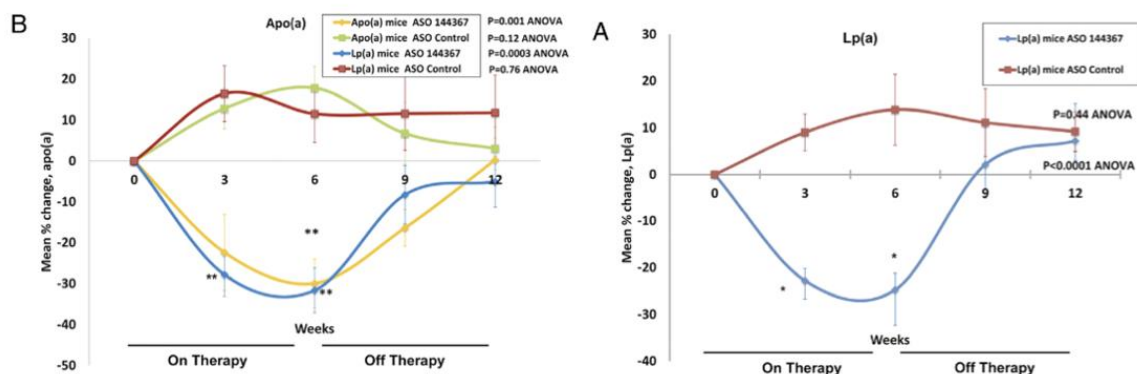


Figure 33 : Modifications des niveaux d'apo(a) et de Lp(a) en réponse au Pelacarsen.

(A) Variation moyenne en pourcentage des niveaux totaux d'apo(a) chez les souris 8K-Lp(a) et les souris 8K-apo(a) en réponse au Pelacarsen ou à l'ASO contrôle. (B) Variation moyenne en pourcentage des niveaux de Lp(a) chez les souris 8K-Lp(a) en réponse au Pelacarsen ou à l'ASO contrôle. Injection de 2.5 mg/kg par voie intrapéritonéale deux fois par semaine pendant 6 semaines. * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ pour le post-test de Bonferroni à l'intérieur du groupe par rapport au niveau de référence (102).

L'effet du Pelacarsen sur les niveaux d'apo(a) et d'apo(a) couplée aux phospholipides oxydée (OxPL/apo(a)) a été également évaluée chez les souris 12K-apo(a). Les données démontrent des réductions statistiquement significatives de 86% de l'apo(a) et de 93% de l'Ox PL/ apo(a) en réponse au Pelacarsen, alors qu'aucun changement significatif n'a été noté avec le contrôle salin ou ASO (Fig. 34) (102).

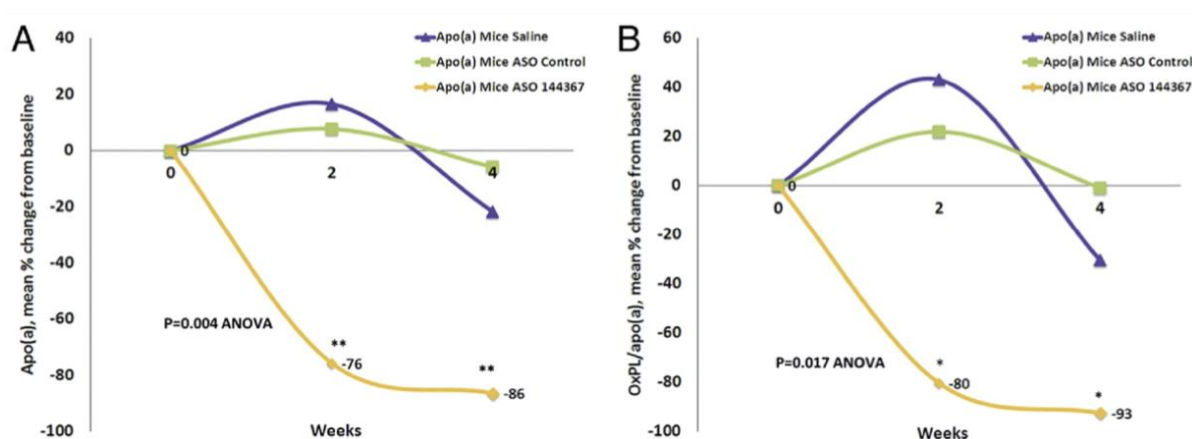


Figure 34 : Modifications des niveaux d'apo(a) et d'OxPL/apo(a) chez des souris 12K-apo(a) en réponse au Pelacarsen.

Variation moyenne en pourcentage des niveaux d'apo(a) (A), OxPL/apo(a) (B), en réponse au Pelacarsen, à l'ASO contrôle ou à une solution saline. Injection de 5 mg/kg par voie intrapéritonéale une fois par semaine pendant 3 semaines. * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$ pour le post-test de Bonferroni à l'intérieur du groupe par rapport au niveau de référence (102).

Les résultats sont cohérents sur les 3 modèles de souris transgéniques apo(a) ou Lp(a), exprimant l'apo(a) avec un nombre variable de répétitions de KIV-2. Une réduction plus importante de l'ARNm de l'apo(a) hépatique (87 %) et des niveaux plasmatiques de l'apo(a) (86 %) a été observée chez les souris surexprimant un produit génomique de l'apo(a) humaine avec 3 répétitions de KIV-2 par rapport à un construit d'ADNc de l'apo(a) avec seulement 1 répétition de KIV-2. Parallèlement à une réduction des niveaux d'apo(a) et de Lp(a), les OxPL associées à l'apo(a)/Lp(a) circulante ont été réduites de manière proportionnelle à la baisse de l'apo(a)/Lp(a). Ceci confirme les observations de la littérature selon lesquelles la Lp(a) est un porteur d'OxPL pro-inflammatoire (102).

L'administration de Pelacarsen à des souris transgéniques 12K-apo(a) a produit des réductions proportionnelles à la dose injectée, de l'ARNm du foie et de l'apo(a) dans le plasma après 2 semaines d'administration à raison de 0.15, 0.5, 1.5 et 5 mg/kg/semaine (Fig. 35). Les valeurs de dose efficace à 50% pour les réductions de l'ARNm de l'apo(a) et de l'apo(a) dans le plasma étaient respectivement de 0.97 et 1.24 mg/kg/ semaine dans ce modèle transgénique (105).

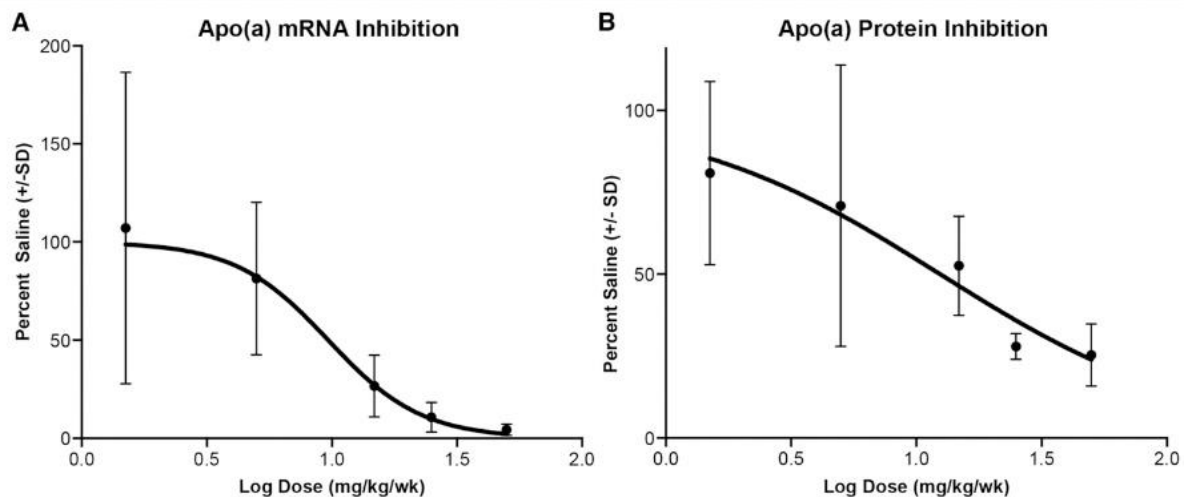


Figure 35 : Effet-dose du Pelacarsen sur l'expression de l'ARNm dans le foie murin et les niveaux d'apo(a) dans le plasma.

Les niveaux d'ARNm du foie (A) et de protéines plasmatiques (B) de l'apo(a) ont été mesurés après 2 semaines d'administration de Pelacarsen à raison de 0.15, 0.5, 1.5 et 5 mg/kg/ semaine ou de solution saline chez des souris transgéniques 12K-apo(a) (n = 4 par groupe). Le dosage a été effectué une fois par semaine par injection intrapéritonéale pendant 2 semaines. La moyenne \pm SD est tracée pour chaque analyte en pourcentage par rapport au contrôle salin (105).

Efficacité chez le singe cynomolgus :

Le Pelacarsen a été administré chez le singe cynomolgus à raison de 4 mg/kg par semaine pendant 13 semaines. Les résultats de cette étude ont démontré que le Pelacarsen a réduit de manière significative l'ARNm de l'apo(a) hépatique de 90%, par rapport au groupe témoin ayant reçu une solution saline (Tab. VII).

Les lipides plasmatiques ont été mesurés après 13 semaines, aucun changement significatif n'a été observé dans les taux de cholestérol total, de cholestérol-HDL (C-HDL), de C-LDL ou d'apoB (105).

Tableau VII : Effet du Pelacarsen sur l'apo(a) et le plasminogène chez le singe cynomolgus (105).

Treatment	Dose	Duration	Apo(a) mRNA ^a	Plasminogen mRNA ^a	TC ^b	HDL-C ^b	LDL-C ^b	apoB ^b
Saline	0 mg/kg/week	13 weeks	100 ± 26	100 ± 3	89 ± 7	73 ± 8	103 ± 8	123 ± 12
APO(a) _{Rx}	40 mg/kg/week	13 weeks	10 ± 3 ^c	107 ± 3	96 ± 6	83 ± 6	109 ± 9	122 ± 18

Le Pelacarsen a été administré à des singes cynomolgus en sous-cutané à raison de 4 mg/kg/ semaine pendant 13 semaines (n = 4 par groupe). Au cours de la première semaine, 3 doses ont été administrée puis une fois par semaine. *a* : Les données sont exprimées en pourcentage moyen par rapport au groupe contrôle (±SEM) pour les niveaux d'ARNm de l'apo(a) et du plasminogène. *b* : Le cholestérol total du plasma (TC), le C-HDL, le C-LDL et la protéine apoB sont exprimés en pourcentage par rapport aux niveaux de base. *c* : Indique une valeur statistiquement significative par rapport à la solution saline en utilisant le test bilatéral de Mann Whitney ($P < 0,05$).

Dans une autre étude de 13 semaines, les effets de l'inhibition du Pelacarsen en fonction de la dose ont été évalués chez des singes cynomolgus (Fig. 36).

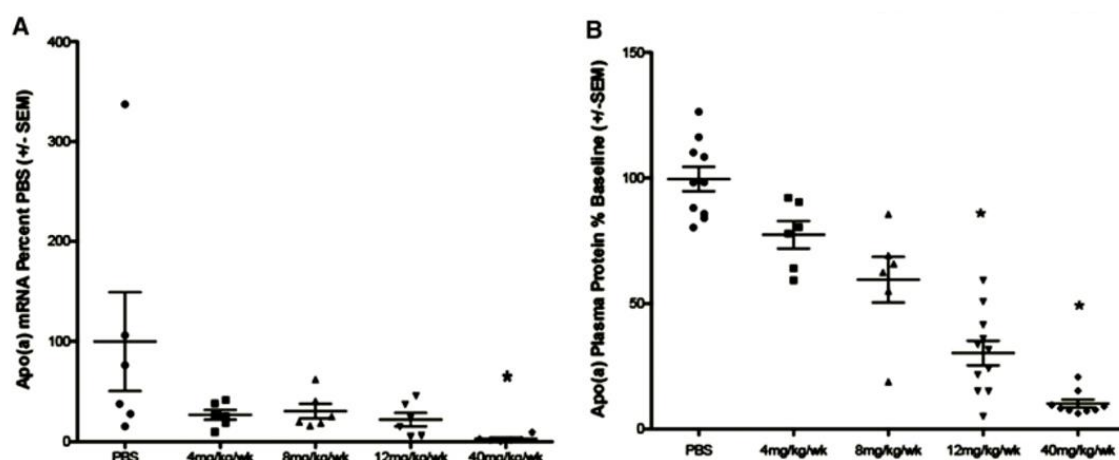


Figure 36 : Effet du Pelacarsen sur les niveaux d'ARNm apo(a) dans foie de singe cynomolgus et d'apo(a) plasmatique. (105).

Diminution de l'ARNm de l'apo(a) hépatique (A) et niveaux d'apo(a) plasmatique (B) chez le singe cynomolgus après 13 semaines d'administration de Pelacarsen à des doses de 0, 0,4, 0,8, 1,2 et 4 mg/kg/semaine. (n = 6). La moyenne ± SEM est tracée pour l'apo(a) plasmatique sous forme de pourcentage de changement par rapport aux lignes de base du jour 1. *Différence statistiquement significative en utilisant l'analyse ANOVA suivie par le test de comparaison multiple de Dunnett ($P < 0,05$).

Ces données montrent tout d'abord que les primates non humains, de manière similaire aux humains, ont des niveaux d'expression de l'ARNm d'apo(a) hépatique très variables. Aux doses de 0,4, 0,8, 1,2 et 4 mg/kg/semaine, l'ARNm de l'apo(a) hépatique a été réduit respectivement de 84%, 70%, 79% et 97%, par rapport aux niveaux d'expression moyens du contrôle salin au jour 93 de l'administration de Pelacarsen (Fig. 37-A).

Simultanément, les niveaux d'apo(a) dans le plasma ont été réduits respectivement de 23%, 40%, 70% et 90% aux doses de 0.4, 0.8, 1.2 et 4 mg/kg/semaine, par rapport aux niveaux de base du jour 1 (Fig. 37-B) (105).

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement vis-à-vis de l'hétérogénéité des profils d'expression allélique de l'apo(a) chez les singes, une analyse par Western blot a été effectuée pour comparer directement les échantillons du jour 1 (prédose) et du jour 93 dans les cohortes de traitement par solution saline et Pelacarsen à 1.2 mg/kg/semaine (Fig. 37).

Comme observé chez l'homme, les singes de cette étude présentent des taux variables d'apo(a) plasmatique, observable à la variation d'intensité des bandes correspondant à l'apo(a) (Fig. 37- A). Ces singes étaient aussi à la fois hétérozygotes ou homozygotes pour différentes tailles d'isoformes d'apo(a). Chez les quatre singes traités avec le Pelacarsen les niveaux d'apo(a) plasmatique ont été ramenés à des niveaux presque indétectables à la dose de 1.2 mg/kg/semaine par Western blot, quelle que soit la taille de l'isoforme protéique de l'apo(a) ; tandis que dans la cohorte saline, aucune modification des niveaux d'expression n'a été observée dans aucun des échantillons de plasma. Ces résultats démontrent que le traitement avec le Pelacarsen est très efficace pour abaisser les niveaux d'apo(a) plasmatique chez les primates non humains, indépendamment des variations individuelles des isoformes ou des concentrations circulantes (105).

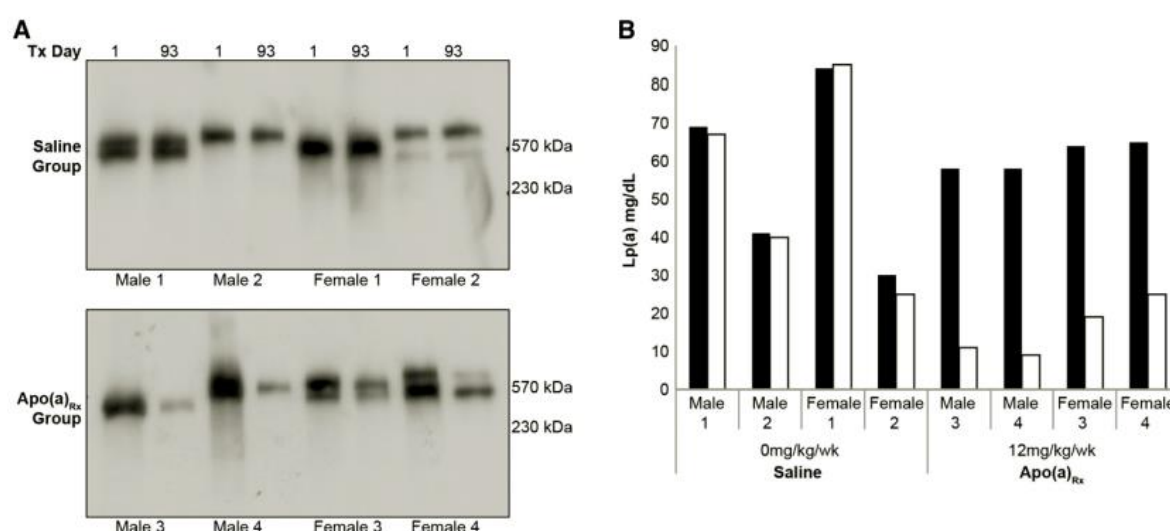


Figure 37 : Effet du Pelacarsen sur l'expression de la protéine apo(a) du singe cynomolgus et les taux de Lp(a) dans le plasma (105).

(A) Analyse par Western-blot des niveaux de protéine apo(a) plasmatique du singe cynomolgus mâle et femelle au jour 1 avant la dose et au jour 93 après la dose dans des groupes ayant reçu une solution saline et 1.2 mg/kg/semaine de Pelacarsen (B) Les échantillons de plasma pour les échantillons individuels de singes ont été analysées sur un analyseur clinique Beckmann en utilisant des mesures indépendantes des isoformes. Les niveaux de Lp(a) sont exprimés en milligrammes par décilitre. Les bandes noires représentent le taux de Lp(a) au jour 1 et les bandes blanches le taux de Lp(a) au jour 93. Indiquant une forte diminution du taux de Lp(a) pour le groupe de singe recevant les doses de Pelacarsen.

3.3. Développement Clinique

3.3.1. Phase 1 (106)

Cet essai clinique est enregistré sur ClinicalTrials.gov avec le numéro 2012-004909-27.

Protocole :

Cette phase correspond à la première évaluation de l'effet du Pelacarsen chez l'Homme. C'est un essai monocentrique de phase 1 randomisé, contrôlé par un placebo, en double-aveugle et à doses ascendantes.

L'essai a été réalisé sur des volontaires sains âgés de 18 à 65 ans, avec un IMC inférieur à 32 kg/m² et une concentration de Lp(a) sanguine supérieure à 25 nmol/L (100 mg/L).

Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir :

- Une dose unique en sous-cutanée de Pelacarsen (50 mg, 100 mg, 200 mg, ou 400 mg) ou un placebo (solution physiologique saline) (phase à dose unique).
- Six injections en sous-cutanée de Pelacarsen (100 mg, 200 mg, ou 300 mg, pour une dose totale de 600 mg, 1200 mg, ou 1800 mg) ou un placebo (solution physiologique saline) (4:1) réparti sur une période de quatre semaines (phase à dose multiples).

Le critère de jugement principal d'efficacité était la variation de la concentration plasmatique de Lp(a) au jour 30 dans la phase de dose unique et au jour 36 dans la phase à doses multiples.

La sécurité et la tolérabilité ont été évaluées une semaine après la dernière dose en comparant l'incidence, la gravité et la relation dose-effet des événements indésirables et des modifications des paramètres biologiques des participants des groupes recevant la dose active avec ceux du groupe placebo.

Résultats :

47 (23 %) des 206 volontaires sélectionnés ont été répartis au hasard pour recevoir le Pelacarsen sous forme de dose unique ou de doses multiples ou un placebo (solution physiologique saline).

- Dans l'étude à dose unique, trois participants ont reçu 50 mg, trois participants ont reçu 100 mg, trois participants ont reçu 200 mg et trois participants ont reçu 400 mg, quatre participants ont reçu un placebo. Les 16 participants ont tous terminé le traitement et le suivi et ont été inclus dans les analyses pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et de sécurité.

- Dans l'étude à doses multiples, huit participants ont reçu six doses de 100 mg, neuf participants ont reçus six doses de 200 mg, huit participants ont reçus six doses de 300 mg, et six participants ont reçus six doses de placebo.

Alors que des doses uniques de Pelacarsen (50-400 mg) n'ont pas diminué les concentrations de Lp(a) au jour 30, les doses multiples (100-300 mg) ont entraîné une diminution moyenne de la concentration plasmatique de Lp(a) de 39,6 % dans le groupe 100 mg ($p = 0,005$), 59,0 % dans le groupe 200 mg ($p = 0,001$) et 77,8 % dans le groupe 300 mg ($p=0,001$). Des réductions de la quantité de phospholipides oxydés (OxPL-apoB et OxPL-apo (a)) ont également été observés. Les réactions bénignes au site d'injection étaient les événements indésirables les plus fréquents.

Cette première administration chez l'Homme a démontré que le Pelacarsen entraîne de fortes réductions, dose-dépendantes et sélectives de la Lp(a). Les paramètres de sécurité et de tolérabilité sont suffisamment robustes pour permettre le développement clinique chez l'Homme du Pelacarsen comme traitement potentiel pour réduire le risque de MCV chez les patients présentant une concentration élevée de Lp(a).

3.3.2. Phase 2A (107)

Cet essai clinique est enregistré sur ClinicalTrials.gov avec le numéro NCT02414594.

Protocole :

L'étude a été réalisée et évaluée en double-aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, et comporte deux cohortes où les individus ont été répartis au hasard pour recevoir par voie sous-cutanée :

- Une dose unique de 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg ou 120 mg de Pelacarsen dans un schéma de doses croissantes ou un placebo (solution physiologique saline) (phase à dose unique ascendante),
- Ou des doses multiples de 10 mg, 20 mg ou 40 mg de Pelacarsen dans un schéma de doses croissantes ou un placebo (solution physiologique saline) aux jours 1, 3, 5, 8, 15 et 22 (phase à doses multipliées ascendantes). Une administration aux jours 1, 3 et 5 a été décidée en vue de garantir l'obtention rapide de concentrations hépatiques à un état d'équilibre (*steady-state*) sur la base d'une demi-vie d'élimination hépatique et plasmatique estimée à environ 3 semaines.

L'escalade vers le groupe de dose suivant a eu lieu lorsque le groupe précédent a terminé le dosage et que les évaluations de sécurité 7 jours après la dernière dose ont montré un profil de sécurité acceptable.

Les critères de jugement principaux d'efficacité étaient d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (variation de la concentration plasmatique de Lp(a) à jeun) du Pelacarsen au jour 30 dans la phase de dose unique ascendante et au jour 36 dans la phase à doses multiples ascendantes chez les participants qui ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Les critères de jugement secondaires étaient les modifications des concentrations plasmatiques à jeun d'OxPL-apoB, d'OxPL-apo (a), de LDL-C, d'apoB-100, de protéine C-réactive haute sensibilité (hsCRP), de cholestérol total, d'LDL-C, d'HDL-C, de triglycérides, de VLDLC, de plasminogène et d'OxPL-PLG et la masse et l'activité de la Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2).

Les critères de sécurité et de tolérabilité ont été évalués en comparant l'incidence, la gravité et la relation dose-effet des événements indésirables et des modifications des paramètres biologiques des participants des groupes recevant la dose active avec ceux du groupe placebo.

Des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés régulièrement pour les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques tout au long de l'étude. Les évaluations en laboratoire comprenaient un bilan lipidique, hépatique et rénal, un hémogramme (NFS), les gaz du sang, l'analyse d'urine, la coagulation et les variables du complément.

Les autres évaluations comprenaient les signes vitaux, un examen physique et des électrocardiogrammes à 12 dérivations. Les polymorphismes SNP du gène LPA (rs3798220 et rs10455872), les concentrations de Lp(a) en nmol/L et la taille des isoformes de l'apo(a) ont été mesurées.

La taille de l'échantillon pour l'essai de phase 1 était basée sur l'expérience antérieure de notre laboratoire en matière de pharmacocinétique et de pharmacodynamique des oligonucléotides antisens afin d'évaluer correctement la sécurité et la tolérabilité du Pelacarsen tout en minimisant l'exposition inutile des participants.

Résultats

Dans la cohorte à dose unique ascendante, des réductions dose-dépendantes significatives de la concentration de Lp(a) ont été obtenues, avec des réductions moyennes au jour 30 de 26.2% (SD 5.4) dans le groupe 10 mg, 33.2% (17.5) dans le groupe 20 mg, 43.5% (14.3) dans le groupe 40 mg, 78.6 % (21.2) dans le groupe 80 mg, et 85.3% (7.1) dans le groupe 120 mg, contre une augmentation moyenne de 2.8% (21.5) dans le groupe placebo (Fig. 38) Le Pelacarsen induit une baisse progressive des taux de Lp(a) qui atteint son maximum à 30 jours avant de remonter lentement.

Les effets du Pelacarsen se sont maintenus au jour 90, avec des réductions significatives des concentrations de Lp(a) de 46% dans le groupe de 80 mg et de 44% dans le groupe de 120 mg en dose unique ($p=0.0087$ pour les deux). De même, des réductions proportionnelles à la dose de OxPL-apo(a) et de OxPL-apoB ont été obtenues dans cette cohorte. Le LDL-C a été réduit de plus de 20 % dans le groupe 120 mg et a présenté une différence de traitement significative par rapport au placebo. Le groupe 120 mg a également présenté des réductions significatives dans les concentrations d'oxPL-apoB-100 par rapport au placebo.

Dans la cohorte à doses multiples croissantes, des réductions significatives de la concentration de Lp(a) en fonction de la dose ont été obtenues (Fig. 39), avec une réduction moyenne de 66% (SD 21.8) dans le groupe 10 mg, 80% (SD 13.7) dans le groupe 20 mg et 92% (SD 6.5) dans le groupe 40 mg au jour 36 ($p = 0.0007$ pour tous vs placebo). Les effets du Pelacarsen se sont maintenus avec des réductions significatives de la Lp(a) de 39%, 53% et 58% dans les groupes multidoses de 10 mg, 20 mg et 40 mg respectivement, 113 jours après la dernière dose.

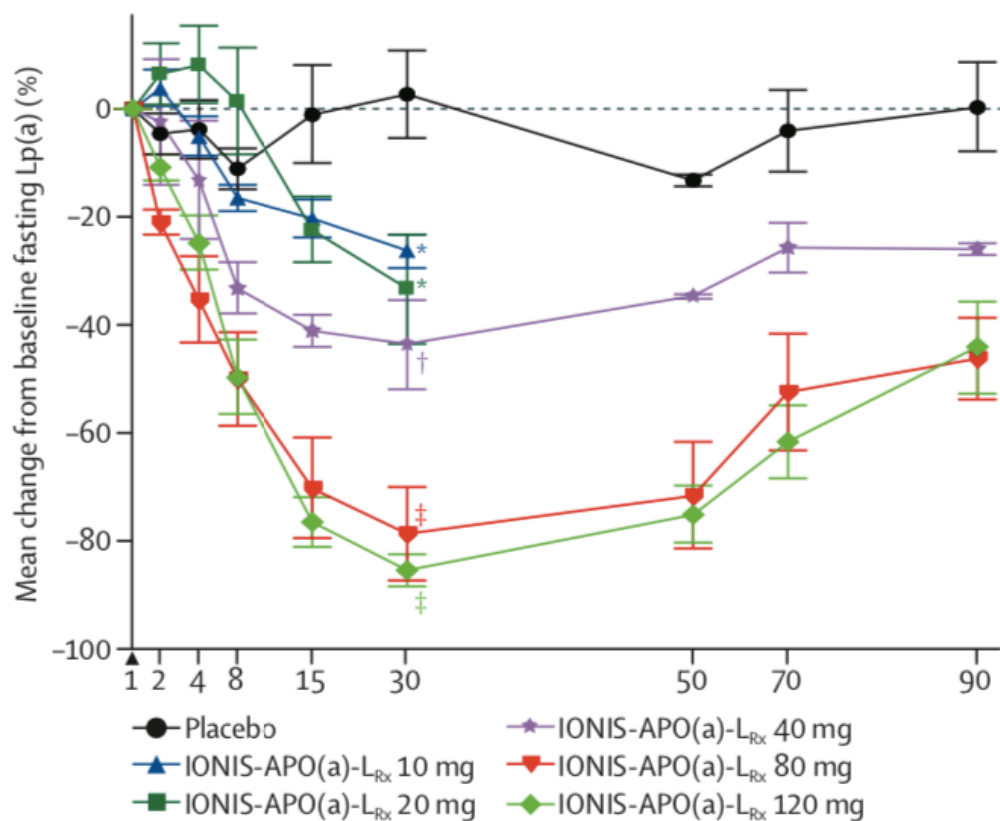


Figure 38 : Variation moyenne en pourcentage de la concentration de Lp(a) dans l'essai clinique de Phase 1 du Pelacarsen pour la phase à dose unique croissante (107).

Les valeurs p ne sont indiquées qu'au jour 30, et déterminées par le test exact de la somme des rangs de Wilcoxon comparant le Pelacarsen au placebo. *p=0·0333. †p=0·0167. ‡p=0·0012. §p=0·0007.

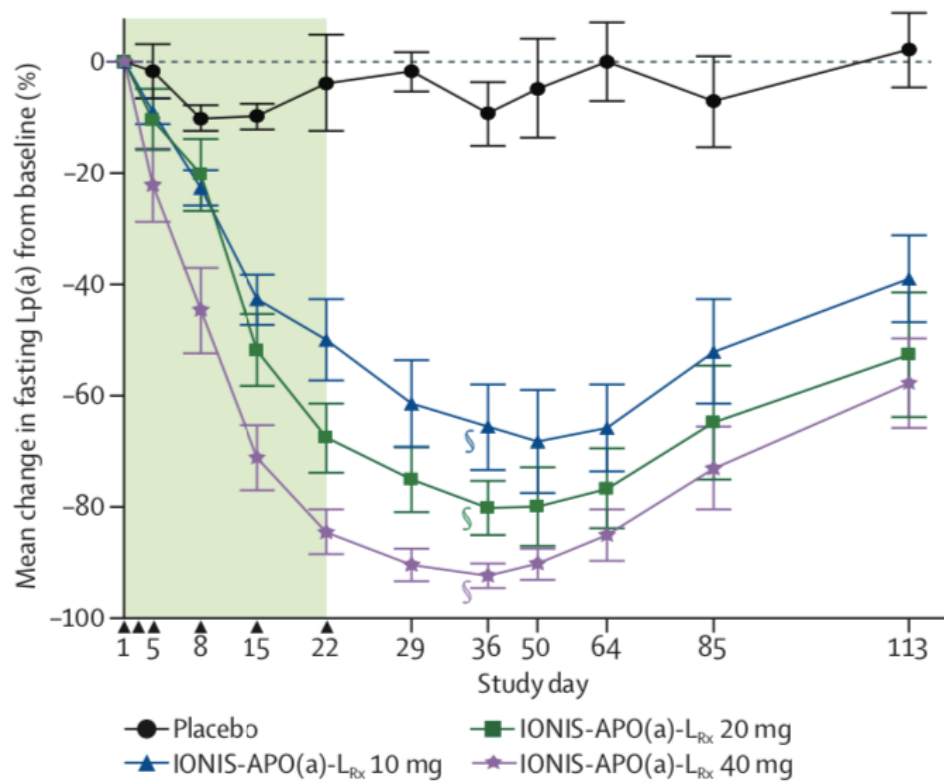


Figure 39 : Variation moyenne en pourcentage de la concentration de Lp(a) dans l'essai clinique de Phase 1 du Pelacarsen pour la phase à doses multiples croissants (107).

La zone ombrée représente la fenêtre de dosage et les flèches indiquent les jours d'administration. Les valeurs p ne sont indiquées qu'au jour 36, et déterminées par le test exact de la somme des rangs de Wilcoxon comparant le Pelacarsen au placebo. *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) étaient également présentes dans cette cohorte à doses multiples, avec des réductions moyennes allant jusqu'à 72 % dans le groupe 40 mg, qui se maintiennent au jour 50. Pour l'OxPL-apoB, des réductions significatives ont été notées au 36e jour dans les groupes de 10 mg, 20 mg et 40 mg. Les concentrations moyennes de C-LDL et d'apoB-100 ont été également réduites de manière significative dans le groupe traité à 40 mg au jour 36.

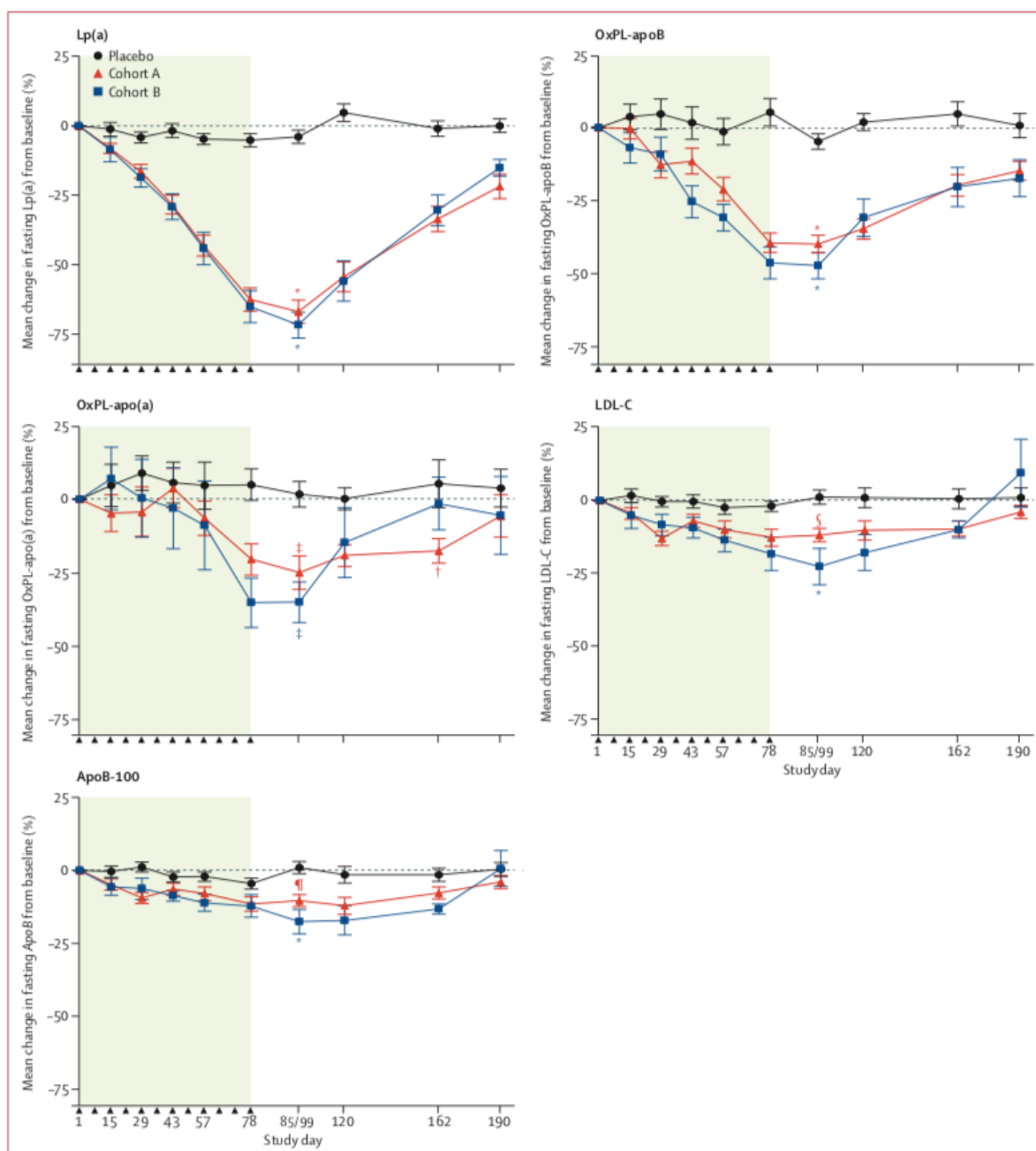


Figure 40 : Variation moyenne en pourcentage de la concentration des différents phospholipides dans l'essai clinique de Phase 1 du Pelacarsen (107).

La zone ombrée représente la fenêtre de dosage et les flèches indiquent les jours d'administration. Les p values expriment la différence d'effet entre le traitement et le placebo aux jours 85/99 Lp(a)=lipoprotein(a). OxPL-apoB=oxidised phospholipids on apolipoprotein B. OxPL-apo(a)=oxidised phospholipids on apo(a). LDL-C=LDL cholesterol. apoB-100=apolipoprotein B-100. * $p \leq 0.0001$. † $p = 0.0002$. ‡ $p = 0.0005$. § $p = 0.0007$. ¶ $p = 0.0003$.

Dans cet essai, aucun des participants n'a présenté d'effets indésirables graves, de symptômes de type grippal ou d'autres problèmes de sécurité. Seul des réactions locales au point d'injection ont été observées. Le médicament a été bien toléré et tous les participants ont terminé l'étude. Il n'y a pas eu de preuve clinique d'un effet pro-thrombotique ou des saignements, et aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes pour les taux de plasminogène, les tests hépatiques ou les modifications de la fonction rénale.

Dans cette étude de preuve de concept, il est montré pour la première fois chez l'homme la puissance du Pelacarsen pour réduire fortement les concentrations de Lp(a), ainsi que son OxPL pro-inflammatoire associé, chez des patients sains ayant une Lp(a) élevée (≥ 30 mg/dL), avec une très bonne tolérabilité. Le pourcentage de réduction moyen de la Lp(a) avec la dose la plus élevée de Pelacarsen était de 92% sans aucun effet secondaire noté.

Cette ampleur de la baisse de la Lp(a) devrait être suffisante pour permettre de réduire les concentrations de Lp(a) à des niveaux normaux chez presque tous les patients, quels que soient le niveau de base et la taille de l'isoforme.

3.3.3. Phase 2b (108)

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer l'innocuité du Pelacarsen et pour évaluer son efficacité à différentes doses et schémas posologiques pour la réduction des lipoprotéines (a) plasmatiques chez les participants atteints d'hyperlipoprotéïnémie (a) et de maladie cardiovasculaire.

Protocole

Dans cet essai de phase 2, le Pelacarsen a été évalué dans 30 sites dans cinq pays (Canada, Danemark, Allemagne, Pays-Bas, États Unis).

Cet essai clinique est enregistré sur ClinicalTrials.gov avec le numéro NCT03070782.

La longue demi-vie du Pelacarsen (environ 1 mois) et son efficacité prolongée observée chez l'animal et dans l'essai de phase 1 permet d'envisager des intervalles de dosage plus longs pour cet essai.

Les patients éligibles ont été randomisés dans 5 groupes afin de recevoir du pelacarsen ou un placebo administré par voie sous-cutanée, pendant 6 mois minimum :

- Pelacarsen à une dose de 20 mg toutes les 4 semaines,
- Pelacarsen à une dose de 40 mg toutes les 4 semaines,
- Pelacarsen à une dose de 60 mg toutes les 4 semaines,
- Pelacarsen à une dose de 20 mg toutes les 2 semaines,
- Pelacarsen à une dose de 20 mg toutes les semaines,
- Placebo, solution physiologique saline.

Afin de collecter des données supplémentaires de sécurité et d'efficacité à long terme, le traitement a été poursuivi jusqu'à 1 an ou jusqu'à ce que le dernier patient recruté ait atteint 6 mois de traitement.

La période de suivi post-traitement a duré 16 semaines pour tenir compte de la longue demi-vie du médicament. Des visites ont eu lieu toutes les 4 semaines pour recueillir des données d'efficacité et de sécurité.

Des numérations plaquettaires et des tests de la fonction rénale ont été effectués toutes les 2 semaines, et des tests de la fonction hépatique ont été effectués toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois et une fois par mois par la suite pendant toute la période de traitement. La numération plaquettaire a été analysée simultanément par les laboratoires centraux et locaux, et le Pelacarsen ou un placebo ne pouvait être administré que si des résultats récents (dans les 14 jours) de numération plaquettaire étaient disponibles.

Les règles de surveillance et d'arrêt, qui étaient pré-spécifiées dans le protocole, comprenaient des seuils de numération plaquettaire et de fonction rénale et hépatique.

Critères d'éligibilité et de non-éligibilité :

Les patients âgés de 18 à 80 ans et présentant une maladie cardiovasculaire établie et un taux élevé de lipoprotéines (a) plasmatiques (≥ 60 mg/dL soit 150 nmol/L) étaient éligibles pour le recrutement. Les patients qui étaient traités avec des médicaments hypolipémiants pouvaient être enrôlés s'ils avaient suivi un régime médicamenteux stable pendant 4 semaines avant le dépistage et étaient censés continuer à suivre ce régime pendant l'essai.

Les critères de non-éligibilité comprenaient le syndrome coronarien aigu, la chirurgie cardiaque majeure ou un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire dans les 6 mois avant le dépistage; revascularisation coronaire, carotidienne ou périphérique, chirurgie non cardiaque majeure ou aphérèse des lipoprotéines dans les 3 mois précédant le dépistage; insuffisance cardiaque de classe IV de la *New York Heart Association* (NYHA); hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique > 160 mm Hg; ou pression artérielle diastolique > 100 mm Hg); un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60 ml par minute; un rapport de la protéine urinaire (en milligrammes) à la créatinine (en grammes) de 250 ou plus; un rapport de l'albumine urinaire (en milligrammes) à la créatinine (en grammes) de 100 ou plus; un taux d'alanine aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase dépassant le double de la limite supérieure de la plage normale; un taux de phosphatase alcaline ou de bilirubine totale dépassant la limite supérieure de la plage normale; une numération plaquettaire inférieure à la limite inférieure de la plage normale; une histoire de saignement majeur ou un risque élevé de diathèse hémorragique; et l'utilisation de médicaments anticoagulants.

Critères de jugement :

Le critère de jugement principal de l'efficacité était le pourcentage de variation du taux de lipoprotéine (a) entre la ligne de base et le point d'analyse à 6 mois d'exposition dans chaque groupe Pelacarsen par rapport au groupe placebo.

Les critères de jugement secondaires, non classés, étaient :

- le pourcentage de changement par rapport au niveau de référence du taux de cholestérol LDL,
- le pourcentage de patients avec un taux de Lp(a) ≤ 50 mg/dL (125 nmol/L),
- le pourcentage de patients avec un taux de Lp(a) ≤ 30 mg/dL (75 nmol/L),

- le pourcentage de changement par rapport à la valeur initiale du taux d'apoB,
- le pourcentage de changement par rapport à la valeur initiale du taux de phospholipides oxydés sur l'apoB,
- et le pourcentage de changement par rapport à la valeur de base du taux de phospholipides oxydés sur l'apolipoprotéine (a).

Résultats

Sur les 459 patients qui ont subi une évaluation d'éligibilité, 286 ont été assignés au hasard à l'un des six groupes.

La durée moyenne du traitement était de $31,6 \pm 11,5$ semaines chez les patients ayant reçu Pelacarsen et de $31,2 \pm 12,0$ semaines chez ceux ayant reçu le placebo. Les patients inclus dans cet essai étaient tous atteints de maladies cardiovasculaires athéroscléreuse établie, le plus souvent une maladie coronarienne et les deux tiers d'entre eux avaient moins de 65 ans, ce qui est généralement plus jeune que dans les essais cardiovasculaires classiques. Ce profil d'âge est cohérent avec le fait que le niveau de Lp(a) soit déterminé génétiquement qui est donc un facteur de risque tout au long de la vie. Les autres différences entre ces patients et les participants à d'autres essais cardiovasculaires classiques sont les pourcentages relativement élevés de patients souffrant de maladies cardiovasculaires prématurées (40 %) et d'hypercholestérolémie familiale (environ 30 %), ainsi que l'indice de masse corporelle relativement faible et la faible incidence de diabète de type 2. Le fait que 97% des patients étaient caucasiens est cependant une limite de cet essai. Au début de l'essai, environ 80 à 90% des patients recevaient un traitement par statine, 50% recevaient de l'ézétimibe et 20% recevaient un inhibiteur de PCSK9.

- **Résultats d'efficacité**

À 6 mois d'exposition, des réductions dose-dépendantes de la lipoprotéine (a) par rapport à la valeur initiale ont été notées dans tous les groupes Pelacarsen, avec des diminutions de 35% à une dose de 20 mg tous les 4 semaines, 56% à 40 mg toutes les 4 semaines, 58% à 20 mg toutes les 2 semaines, 72% à 60 mg toutes les 4 semaines et 80% à 20 mg toutes les semaines, contre 6% pour le groupe placebo ($p < 0,001$) (Fig. 41-A).

Il est intéressant de noter que les deux groupes ayant la même dose mensuelle totale (40 mg) - 40 mg toutes les 4 semaines et 20 mg toutes les 2 semaines - ont réduit la Lp(a) dans des proportions similaires.

L'effet de réduction du taux de Lp(a) a été noté dans le premier mois et a atteint un effet presque maximal à la semaine 16 (Fig. 41-B). Les niveaux de lipoprotéine (a) sont revenus à la valeur de base dans les 16 semaines après la dernière dose, une constatation cohérente avec les observations précédentes.

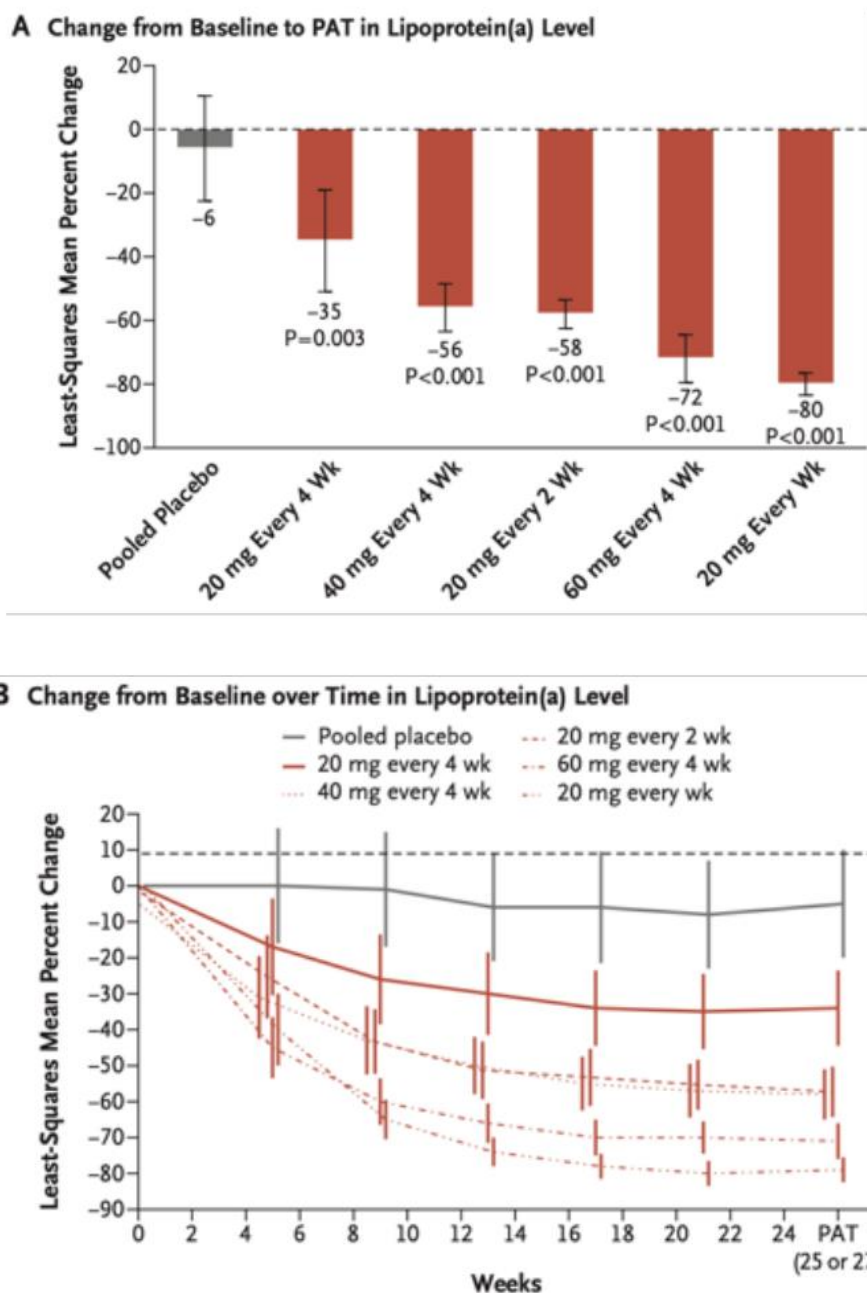


Figure 41 : Effet du Pelacarsen sur le taux de lipoprotéine (a) (critère principal d'efficacité) (108).

(A) variations moyennes en pourcentage du taux initial (baseline) au point d'analyse primaire (PAT) (c'est-à-dire 6 mois d'exposition). Les barres d'erreur indiquent des intervalles de confiance à 95 %.

(B) changements moyens en pourcentage par rapport au taux initial de Lp(a) au fil du temps. Les barres d'erreur indiquent des intervalles de confiance à 95 %.

Le pourcentage de patients avec un taux de Lp(a) inférieur ou égal à 50 mg/dL (125 nmol/L) à 6 mois d'exposition était de 23% dans le groupe ayant reçu 20 mg de Pelacarsen toutes les 4 semaines, 63% dans le groupe qui a reçu 40 mg toutes les 4 semaines, 65% dans le groupe qui a reçu 20 mg toutes les 2 semaines, 81% dans le groupe qui a reçu 60 mg toutes les 4 semaines et 98% dans le groupe qui a reçu 20 mg toutes les semaines (Fig. 42).

Le pourcentage de patients ayant un taux de Lp(a) inférieur ou égale à 30 mg/dL (75 nmol/L) à 6 mois d'exposition allait de 6 % dans le groupe ayant reçu 20 mg toutes les 4 semaines à 71 % dans le groupe ayant reçu 20 mg chaque semaine.

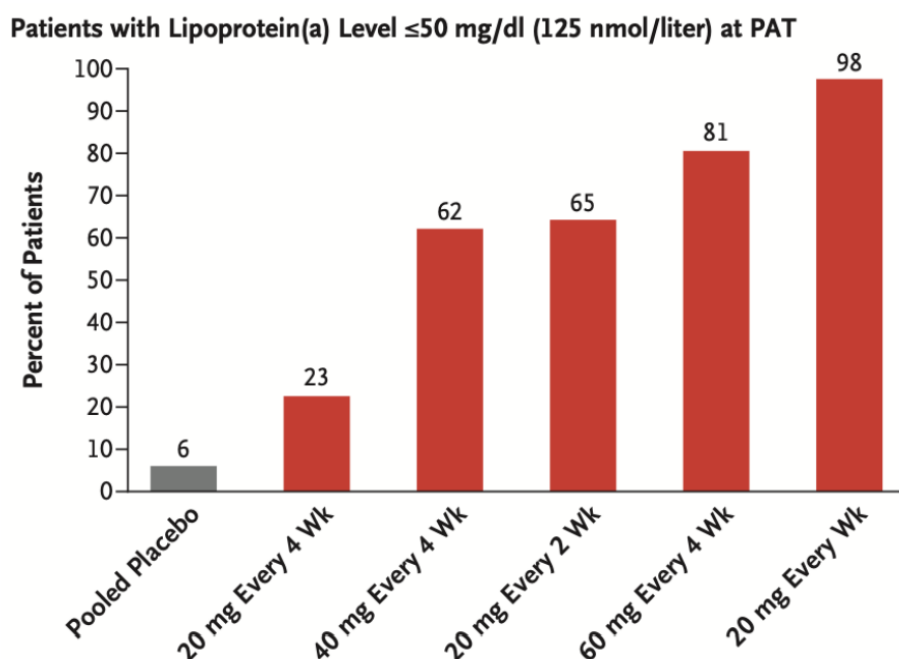


Figure 42 : Pourcentage de patients ayant des niveaux de lipoprotéine (a) inférieurs à 50 mg/dL (125 nmol/L) dans chaque groupe au moment de l'analyse primaire (critère secondaire d'efficacité) (110).

Parmi les lipoprotéines, la Lp(a) est le support ayant la plus grande capacité pour les phospholipides oxydés, qui sont responsables de nombre de ses effets pro-inflammatoires. Après 6 mois d'exposition, des réductions moyennes des niveaux de phospholipides oxydés sur l'apoB et sur l'apo(a) dans tous les groupes Pelacarsen ont été observées (Tableau VIII). Le pourcentage moyen de réduction des phospholipides oxydés allait de 37% à une dose de 20 mg toutes les 4 semaines à 88% à la dose 20 mg toutes les semaines. La teneur en phospholipides oxydés de la lipoprotéine(a) est un facteur prédictif d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de sténose aortique.

Tableau VIII : Variation des paramètres biologiques par rapport aux niveaux de base après 6 mois de traitement (110).

Table 2. Absolute Change from Baseline at 6 Months of Exposure.*						
Measure	APO(a)-L _{Rx}					Pooled Placebo (N = 47)
	20 mg Every 4 Wk (N = 48)	40 mg Every 4 Wk (N = 48)	20 mg Every 2 Wk (N = 48)	60 mg Every 4 Wk (N = 47)	20 mg Every Wk (N = 48)	
Lipoprotein(a) — nmol/liter	-95.9±94.4	-116.9±71.7	-130.3±66.1	-149.5±67.4	-187.8±80.3	-15.2±34.6
Lipoprotein(a) — mg/dl	-38.4±7.7	-46.8±28.7	-52.1±26.4	-59.8±27.0	-75.1±32.1	-6.1±13.8
OxPL-apoB — nmol/liter	-8.0±10.3	-11.3±11.0	-12.2±7.9	-14.9±10.3	-20.1±8.5	3.7±8.1
OxPL-apo(a) — nmol/liter	-16.8±14.3	-24.5±20.1	-25.9±17.2	-33.3±16.8	-41.6±16.5	-12.3±14.7
LDL cholesterol — mg/dl	-5.6±27.4	-13.5±30.1	-13.2±19.8	-8.2±17.3	-16.4±14.8	-1.2±17.8
Apolipoprotein B — mg/dl	-2.2±17.4	-8.3±18.2	-6.3±11.6	-3.9±13.5	-10.9±10.9	0.6±12.0
Total cholesterol — mg/dl	-3.9±32.1	-11.6±32.1	-11.6±24.4	-3.9±23.2	-11.6±20.9	-3.9±21.3
HDL cholesterol — mg/dl	0.0±6.2	0.0±9.7	3.7±8.9	3.7±11.6	3.7±10.1	0.0±6.6
Triglycerides — mg/dl	-8.9±32.8	-8.9±31.0	0.0±52.3	0.0±50.5	-8.9±41.6	0.0±51.4
hsCRP — mg/liter	-0.9±4.24	-0.7±4.24	-0.3±2.84	-0.5±2.22	-0.1±6.30	-0.8±5.13

* Plus-minus values are means ±SD. The primary analysis time point was at 6 months of exposure: week 25 in the groups that received monthly doses and week 27 in the groups that received more frequent doses. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129.

Les patients présentant des taux élevés de Lp(a) ne peuvent généralement pas atteindre des taux de cholestérol LDL très bas même avec un traitement très agressif de réduction du LDL, car le cholestérol des Lp(a) est mesuré avec le cholestérol LDL. En accord avec ce fait, il est observé dans cet essai, que les niveaux moyens de cholestérol LDL au départ étaient d'environ 70 à 80 mg/dL, malgré un traitement avec trois médicaments. En effet, la plupart des médicaments qui réduisent le LDL ne réduisent pas de manière substantielle la Lp(a), et les statines ont souvent un effet neutre ou modeste d'augmentation de la Lp(a). Il est observé avec le Pelacarsen une réduction des niveaux de cholestérol LDL et d'apoB, malgré la présence d'une thérapie hypolipémiante agressive. Ceci pourrait être dû à la diminution de la concurrence de la Lp(a) pour les récepteurs LDL. L'abaissement du taux de Lp(a) plasmatique supprimerait cette concurrence et augmenterait donc le taux de clairance des LDL, ce qui contribuerait à abaisser les taux de LDL plasmatique.

• Résultat de sécurité

Des événements indésirables sont survenus chez 90% des patients recevant du Pelacarsen et chez 83% de ceux recevant le placebo pendant la période de traitement ; la plupart des événements étaient légers ou modérés, comme des myalgies ou des maux de tête (Tableau IX). Des événements indésirables graves sont survenus chez 10% des patients recevant le Pelacarsen et chez 2% de ceux recevant le placebo. L'incidence globale des événements indésirables n'a pas montré de profil dose-dépendant.

Dans l'ensemble, 5% des patients ayant reçu le Pelacarsen et 4% de ceux ayant reçu un placebo ont arrêté de participer à l'essai en raison d'événements indésirables.

Tableau IX : Événements indésirables et mesures de laboratoire pendant la période de traitement (110).

Table 3. Adverse Events and Laboratory Measurements during the Treatment Period.*						
Event or Measurement	APO(a)-L _{Rx}					Pooled Placebo (N = 47)
	20 mg Every 4 Wk (N = 48)	40 mg Every 4 Wk (N = 48)	20 mg Every 2 Wk (N = 48)	60 mg Every 4 Wk (N = 47)	20 mg Every Wk (N = 48)	
Adverse events						
Any adverse event — no. of patients (%)	46 (96)	42 (88)	41 (85)	43 (91)	42 (88)	39 (83)
Mild	26 (54)	21 (44)	25 (52)	18 (38)	21 (44)	22 (47)
Moderate	14 (29)	18 (38)	14 (29)	20 (43)	19 (40)	15 (32)
Severe	6 (12)	3 (6)	2 (4)	5 (11)	2 (4)	2 (4)
Serious adverse event — no. of patients (%)	6 (12)	7 (15)	3 (6)	6 (13)	3 (6)	1 (2)
Adverse event leading to treatment discontinuation — no. of patients (%)	2 (4)	0	1 (2)	3 (6)	6 (12)	2 (4)
Death — no. of patients (%)	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
Injection-site reaction — no. of patients (%)†	5 (10)	15 (31)	11 (23)	12 (26)	22 (46)	3 (6)
Injections leading to injection-site reaction — no. of injections/total no. (%)	6/393 (1.5)	36/438 (8.2)	59/819 (7.2)	34/396 (8.6)	126/1495 (8.4)	3/720 (0.4)
Influenza-like symptoms — no. of patients (%)‡	0	4 (8)	4 (8)	6 (13)	2 (4)	3 (6)
Laboratory measurements — no. of patients (%)§						
Platelet count						
<140,000/mm ³ ¶	3 (6)	8 (17)	3 (6)	3 (6)	8 (17)	7 (15)
<100,000/mm ³	0	0	0	0	0	0
ALT level >3× ULN	0	0	0	0	0	0
AST level >3× ULN	0	0	1 (2)	0	0	0
eGFR decrease of >25% from baseline	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)	3 (6)	3 (6)
eGFR decrease of >40% from baseline	1 (2)	0	0	0	0	0
Urine albumin (mg):creatinine (g) ratio >250	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	3 (6)
Urine protein (mg):creatinine (g) ratio >500	1 (2)	0	0	2 (4)	1 (2)	2 (4)
24-hr creatinine clearance decrease of >40% from baseline**	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0
24-hr creatinine clearance <45 ml/min/1.73 m ²	0	0	0	0	0	0
24-hr urine protein >1 g	0	0	0	0	0	0

* The treatment period was defined as the period from the first dose through one dosing interval after the last dose. ALT denotes alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, and ULN upper limit of the normal range.

† Category includes any adverse event at the injection site persisting for at least 2 days.

‡ Category includes any of the following adverse events starting on the day of the injection or the next day: influenza-like illness, chills, myalgia, arthralgia, pyrexia, feeling hot, or a body temperature increase.

§ Values were confirmed by a second measurement within 1 week. In cases in which a second measurement was not available, the result was considered confirmed.

¶ Category includes patients who had two occurrences of the platelet count.

|| The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula.

** This event was due to prerenal causes in the patient who received 40 mg every 4 weeks and was due to incomplete 24-hr urine collection in the patient who received 20 mg every 2 weeks.

Les réactions au site d'injection, l'événement indésirable le plus fréquemment rapporté, sont survenues chez 46% des patients ayant reçu la dose la plus élevée de Pelacarsen et chez 6% de ceux ayant reçu un placebo au cours de l'essai. Ces réactions étaient pour la plupart bénignes et la plus fréquente était l'érythème (26%).

Aucun patient n'a présenté d'effets toxiques hépatiques ou rénaux atteignant les seuils prédéterminés pour l'arrêt du traitement. Il n'y a pas eu de changements cliniquement significatifs dans les autres mesures de laboratoire (y compris le panel de coagulation), les signes vitaux ou les mesures d'électrocardiogramme.

Les niveaux de hsCRP ont été mesurés comme un résultat de sécurité pour évaluer les effets pro-inflammatoires potentiels du Pelacarsen. Les niveaux de hsCRP à haute sensibilité n'ont pas évolué de manière significative. Deux décès sont survenus au cours de l'essai, tous deux chez des patients recevant du Pelacarsen mais sans rapport avec le traitement (un accident de la route, et un suicide à cause d'une dépression).

Le traitement par Pelacarsen a entraîné de fortes réductions dose-dépendantes des taux de lipoprotéines (a) chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ; ces réductions étaient significatives à toutes les doses étudiées, avec une réduction moyenne de 80% à la dose la plus élevée (20 mg par semaine). Au schéma posologique cumulatif le plus élevé, équivalent à 80 mg par mois, 98% des patients ont atteint un niveau de lipoprotéine (a) inférieur ou égal à 50 mg/dL (125 nmol/L), une valeur cible soutenue par les recommandations européennes et américaines. Des réductions des niveaux de phospholipides oxydés sur l'apoB et sur l'apo(a), qui sont tous deux des composants pro-inflammatoires présents sur la Lp(a) et sont liés à un risque d'athéromatose plus élevé, ont été montrées. Enfin, il est également noté des réductions du cholestérol LDL et de l'apolipoprotéine B chez les patients recevant du Pelacarsen, au-delà de celles obtenues avec un traitement de fond hypolipémiant agressif.

Les fonction plaquettaire, rénale ou hépatique, sont restées stables. Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients ayant reçu la molécule ont été des réactions au site d'injection, généralement bénignes.

3.3.4. Phase 3 (109)

La phase III est en cours de réalisation.

Cet essai clinique a commencé en 2019 et les résultats préliminaires sont attendus en 2025.

L'étude s'intitule Lp(a) HORIZON et est enregistrée sous le numéro NCT04023552.

Elle inclue actuellement 8221 patients et se déroule dans 410 centres répartis dans 31 pays.

Protocole

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer l'efficacité du Pelacarsen pour la réduction des lipoprotéines (a) plasmatiques chez les participants atteints d'hyperlipoprotéïnémie (a) et de maladie cardiovasculaire.

Les 2 bras parallèles sont :

- Pelacarsen 80 mg injecté toutes les 4 semaines
- placebo (solution physiologique saline) injecté toutes les 4 semaines.

Critères d'éligibilité et de non-éligibilité :

Les critères d'éligibilité s'appliquent aux patients hommes et femmes entre 18 et 80 ans :

- Lp (a) ≥ 70 mg/dl lors de la visite de dépistage, mesurée au laboratoire central
- Infarctus du myocarde : ≥ 3 mois entre le dépistage et la randomisation et ≤ 10 ans avant la visite de dépistage.
- AVC ischémique : ≥ 3 mois entre le dépistage et la randomisation et ≤ 10 ans avant la visite de dépistage
- Maladie artérielle périphérique symptomatique cliniquement significative

Les critères d'exclusion étant :

- Hypertension non contrôlée
- Insuffisance cardiaque de classe IV selon la NYHA
- Antécédent de malignité d'un organe
- Antécédent d'AVC hémorragique ou autre saignement majeur
- Numération plaquettaire \leq LLN
- Maladie hépatique active ou un dysfonctionnement hépatique
- Maladie rénale importante
- Femmes enceintes ou allaitantes.

Critères de jugement :

Les critères de jugement primaires :

- Le délai avant la première apparition d'un événement cardiovasculaire majeur indésirable (« expanded MACE ») : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel et revascularisation coronarienne urgente nécessitant une hospitalisation) (confirmé par le comité d'évaluation clinique) chez les patients présentant une Lp(a) élevée ≥ 70 mg/dl (sur une période de 4 ans environ). Démonstration de la supériorité du Pelacarsen par rapport au placebo dans la réduction du risque de MACE dans la population globale de l'étude avec MCV établie et Lp(a) ≥ 70 mg/dl.
- Le délai avant la première apparition d'un événement cardiovasculaire majeur indésirable (« expanded MACE ») dans une population de patients avec une Lp (a) élevée ≥ 90 mg / dl (sur une période de 4 ans environ). Démonstration de la supériorité du Pelacarsen par rapport au placebo dans la réduction du risque de MACE dans la population globale de l'étude avec MCV établie et Lp(a) ≥ 90 mg/dl.

Les critères de jugement secondaires :

- Délai avant la première apparition d'un événements cardiovasculaires majeur indésirable composite (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel) (sur une période de 4 ans environ). Il faut alors démontrer la supériorité du Pelacarsen par rapport au placebo dans la réduction du risque du MACE composite.
- Délai avant la première apparition d'une maladie coronarienne. Critère composite constitue des décès par maladie coronarienne, infarctus du myocarde non mortel, revascularisation coronarienne urgente nécessitant une hospitalisation (sur une période de 4 ans environ). Démonstration de la supériorité du Pelacarsen par rapport au placebo dans la réduction du risque composite de maladie coronarienne.
- Nombre de décès, toutes causes confondues participants dont la mort toutes causes est confirmée (sur une période de 4 ans environs).
- Diminution moyenne du taux de Lp(a).

Résultats

Cette étude est en cours de réalisation par les laboratoires Novartis et Ionis. Actuellement il n'existe aucune information publique sur quelconque résultats préliminaires.

Il n'est donc pas possible pour le moment de rendre compte de l'efficacité du Pelacarsen sur la réduction des lipoprotéines (a) plasmatiques chez les patients atteints d'hyperlipoprotéinémie (a) et de maladie cardiovasculaire.

3.4. Résultats et Conclusion

Même si une conclusion générale ne peut être faite en l'absence de résultats publiés pour la phase 3 les données obtenues lors des essais de phase 1, 2a et 2b permettent de tirer certaines conclusions préliminaires :

- La phase 1 a démontré que le Pelacarsen entraîne de fortes réductions, dose-dépendantes et sélectives de la Lp(a). De plus les paramètres de sécurité et de tolérabilité ont été très élevés.
- Lors de la phase 2a il a été montré pour la première fois chez l'Homme la puissance du Pelacarsen pour réduire fortement les concentrations de Lp(a), ainsi que son OxPL pro-inflammatoire associé, chez des patients sains ayant une Lp(a) élevée (≥ 30 mg/dL), avec une très bonne tolérabilité. Le pourcentage de réduction moyen de la Lp(a) avec la dose la plus élevée de Pelacarsen était de 92% sans aucun effet secondaire noté.
- Lors de la phase 2b le traitement par Pelacarsen a entraîné de fortes réductions dose-dépendantes des taux de lipoprotéines (a) chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ; ces réductions étaient significatives à toutes les doses étudiées, avec une réduction moyenne de 80% à la dose la plus élevée (20 mg par semaine).

Les différentes analyses en sous-groupe n'ont pas révélé de différence d'efficacité ni de toxicité dans les différentes sous-populations.

Dans l'ensemble le Pelacarsen est bien toléré. Les effets indésirables observés sont en grande majorité d'intensité faible à modérée et concernent principalement des réactions au site d'injection. Il n'y a pas d'augmentation significative des paramètres biologiques hépatiques ni rénaux.

Aux vues des données actuellement disponibles ce traitement est l'un des plus prometteurs dans la prise en charge de la Lp(a).

4. Autres molécules en développement dans la prise en charge d'une Lp(a) élevée : Molécule AMGEN

Le laboratoire Amgen, débute un essai de phase 2 avec un siRNA-GalNAc (AMG 890) ciblant la lipoprotéine (a) en ciblant la même indication que le Pelacarsen vu précédemment (110).

4.1. Présentation de la molécule

Le laboratoire Amgen développe actuellement une molécule pour la prise en charge des patients présentant une Lp(a) élevée. Cette molécule, nommée Olpasiran, utilise une technique différente du Pelacarsen, celle d'un SiRNA.

L'Olpasiran a commencé sa phase 2 d'essai clinique et devrait entamer sa phase 3 en 2023/2024. Les résultats préliminaires de la phase 2 publiés par Amgen semblent indiquer un niveau d'efficacité et de sécurité similaire aux résultats du Pelacarsen (110) (111).

Tout comme les ASO pour que les SiRNA atteignent leur cible potentielle, elles doivent d'abord traverser la bicouche lipidique. Les siRNA, ASO ou mRNA peuvent être modifiés par conjugaison à un ligand de ciblage tel que la N-acétylgalactosamine (GalNac), ce qui entraîne une absorption et une distribution cellulaires hépatiques plus efficaces par les récepteurs des asialoglycoprotéines (112).

L'Olpasiran est associé à une molécule de GalNac tout comme le Pelacarsen afin de cibler plus spécifiquement les hépatocytes, permettant ainsi de diminuer les doses, d'espacer l'administration et surtout de limiter les effets indésirables dues à une distribution en dehors de l'organe cible.

4.2. SiRNA

L'interférence par ARN (RNAi) est un mécanisme naturel impliqué dans la régulation de synthèse des protéines chez les animaux, végétaux et champignons (113).

Les petits ARN interférents (ou siRNA, « *small interfering RNA* ») sont des petits ARN double brin de 21 à 24 paires de bases. Ils peuvent inhiber l'expression d'un gène en dirigeant la coupure (ou clivage) des ARN qui leur sont complémentaires ou en inhibant la traduction d'une séquence génétique spécifique (114).

4.3. Développement Clinique (115)

L'essai Clinique OCEAN(a) (*Olpasiran Trials of Cardiovascular Events And LipoproteiN(a) Reduction*) a été initié par Amgen pour démontrer l'efficacité de l'Olpasiran dans la prise en charge des patients atteints de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (ASCVD) et présentant un taux élevé de Lp(a) afin de réduire le risque d'événements cardiovasculaires.

L'essai OCEAN(a)-DOSE est une étude de phase 2 multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo portant sur 281 sujets atteints d'ASCVD et présentant un taux de Lp(a) > 150 nmol/L. Les patients ont été assignés au hasard à l'une des quatre doses sous-cutanées actives d'Olpasiran (10 mg sur 12 semaines, 75 mg sur 12 semaines, 225 mg sur 12 semaines ou 225 mg sur 24 semaines) ou à un placebo.

Le critère d'évaluation principal est le pourcentage de variation de la Lp(a) à 36 semaines.

Le critère d'évaluation secondaire est le changement en pourcentage par rapport à la valeur initiale de la Lp(a) après 48 semaines.

Amgen a annoncé des données préliminaires positives pour cette 'étude clinique de phase 2 OCEAN(a)-DOSE, évaluant l'Olpasiran chez 281 patients adultes présentant des taux de Lp(a) supérieurs à 150 nmol/L et des risques de MCV élevés :

Au cours de la période de traitement l'Olpasiran a été administré jusqu'à 225 mg par voie sous-cutanée toutes les 12 semaines à des patients présentant une valeur initiale médiane de Lp(a) d'environ 260 nmol/L. Les premières données ont démontré une réduction significative par rapport aux valeurs initiales de la Lp(a) allant jusqu'à 90 % ou plus à la semaine 36 (critère d'évaluation principal) et à la semaine 48 (fin de la période de traitement et critère secondaire) pour la majorité des doses.

Aucun problème de sécurité n'a été identifié au cours de cette période de traitement.

4.4. Résultats et Conclusion

Aux vues des données actuellement disponibles ce traitement, qui restent limitées, les premiers résultats semblent être prometteurs avec un niveau d'efficacité proche du Pelacarsen.

Les siARN et les ASO développés pour prendre en charge des facteurs de MCV sont de plus en plus nombreux, et les premières AMM devraient bientôt être attribuées.

Concernant la Lp(a), malgré la multiplication des nouveaux candidats, Novartis reste en tête avec le Pelacarsen.

D'autres laboratoires comme Silence Therapeutics ont également commencé à développer un candidat, ARNsi Lp(a) appelé SLN360, et ont rapporté des résultats positifs pour leur phase 1 (116).

Partie III

Conclusion

Bien que sa découverte remonte à plus de 50 ans, la lipoprotéine (a) est une lipoprotéine encore largement inconnue du grand public et du corps médical. Or les personnes présentant une Lp(a) élevée ont une charge plus élevée de lipoprotéines athérogènes et sont donc exposées à un risque cardiovasculaire plus élevé.

L'European Atherosclerosis Society, considèrent que la lipoprotéine (a) est devenue un facteur de risque cardiovasculaire important. En effet, des études épidémiologiques et génétiques ont montré que la Lp(a) est un facteur de risque athéroscléreux pouvant entraîner des pathologies comme des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux ou une artériopathie périphérique.

Malgré les preuves de plus en plus nombreuses du rôle de la Lp(a) dans plusieurs maladies cardiovasculaires, toutes ethnies confondues, et la sévérité des maladies associées à la Lp(a), il reste une énorme inertie clinique pour la mesure de la Lp(a) dans le monde et sa prise en charge.

Certaines avancées cliniques ont été réalisées ces dernières années. Par exemple la mesure de la Lp(a) est recommandée dans les lignes directrices européennes et américaines. Cette initiative est pertinente, étant donné que les taux de Lp(a) élevés sont très répandus : par exemple, 20% des sujets caucasiens d'Amérique du Nord ou d'Europe ont un taux de Lp(a) supérieur à 50 mg/dl. La prévalence varie cependant selon l'appartenance ethnique, étant plus élevée chez les Africains et plus faible chez les Asiatiques.

Il n'existe pas encore de thérapie ciblée pour réduire la Lp(a). La seule technique visant à diminuer spécifiquement la Lp(a) est une méthode physique, l'aphérèse, mais cette technique est extrêmement coûteuse, contraignante et pratiquée uniquement dans certains pays. Le développement d'une thérapie capable de réduire drastiquement le taux de Lp(a) constituerait donc un progrès thérapeutique majeur.

Les laboratoires Novartis et Ionis développent actuellement en association une nouvelle molécule nommée Pelacarsen. Il s'agit d'un oligonucléotide antisens issu de la synthèse chimique, ciblant et inhibant l'ARNm de l'apolipoprotéine (a).

Les derniers résultats cliniques disponibles (phase 2b) ont démontré que le traitement par Pelacarsen a entraîné de fortes réductions dose-dépendantes des taux de lipoprotéines (a) chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ; ces réductions étaient significatives à toutes les doses étudiées, avec une réduction moyenne de 80% à la dose la plus élevée (20 mg par semaine).

De plus le Pelacarsen a démontré un bon profil d'efficacité et de sécurité tout au long des différentes études cliniques. Aux vues des données actuellement disponibles ce traitement est l'un des plus prometteurs dans la prise en charge de la Lp(a).

Références bibliographiques :

1. Maladies cardiovasculaires - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/maladies-cardiovasculaires>
2. 2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf
3. Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention CAMPUS CERIMES [Internet]. [cité 3 juill 2022] disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/inactif.html>.
4. Quispe R, Hendrani AD, Baradaran-Noveiry B, Martin SS, Brown E, Kulkarni KR, et al. Characterization of lipoprotein profiles in patients with hypertriglyceridemic Fredrickson-Levy and Lees dyslipidemia phenotypes: the Very Large Database of Lipids Studies 6 and 7. Arch Med Sci AMS. sept 2019;15(5):1195-202.
5. rapport_marqueurs_cardiaques.pdf [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-09/rapport_marqueurs_cardiaques.pdf
6. Les lipides [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <http://obnet.perso.infonie.fr/p0313.htm>
7. Champain D. Métabolisme des lipoprotéines et biomarqueurs dans les maladies cardiovasculaires. :132.
8. Judström-Kareinen I. Mast Cells and HDL – Studies on Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. 2015.
9. Berg K. A NEW SERUM TYPE SYSTEM IN MAN—THE Lp SYSTEM. Acta Pathol Microbiol Scand. 1963;59(3):369-82.
10. Lipoprotéine(a) : le retour ! - ScienceDirect [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1957255719300409>
11. Descamps OS. LA LIPOPROTÉINE (a) RENAISSANCE D'UN FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE, Journal Article. :12.
12. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. J Am Coll Cardiol. 14 févr 2017;69(6):692-711.
13. Rawther T, Tabet F. Biology, pathophysiology and current therapies that affect lipoprotein (a) levels. J Mol Cell Cardiol. juin 2019;131:1-11.
14. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis | Journal of the American College of Cardiology [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2017.11.014>

15. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* août 2016;57(8):1339-59.
16. Guertin J. Impact de la lipoprotéine(a) sur les maladies cardiovasculaires en fonction du sexe. :101.
17. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/31/23/2844/2398484>
18. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* nov 2013;1(3):220-7.
19. Lipoprotéine(a) : un facteur de risque à revisiter ? [Internet]. *Cardiologie Pratique.* 2022 [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0033467-lipoproteinea-facteur-risque-revisiter>
20. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D, et al. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest.* 1 juin 1994;93(6):2758-63.
21. Krempler F, Kostner GM, Bolzano K, Sandhofer F. Turnover of Lipoprotein (a) in Man. *J Clin Invest.* 1 juin 1980;65(6):1483-90.
22. Perombelon YF, Soutar AK, Knight BL. Variation in lipoprotein(a) concentration associated with different apolipoprotein(a) alleles. *J Clin Invest.* 1 avr 1994;93(4):1481-92.
23. Guidelines on management of dyslipidaemia 2019 - European Atherosclerosis Society [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: https://www.eas-society.org/page/dyslipidemia_guide_2019
24. Thrombose veineuse (Phlébite) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/thrombose-veineuse-phlebite/>
25. L'athérosclérose [Internet]. FFC. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/l-atherosclerose/>
26. Bugnard IL, Ranguel C. Dysfonction endothéliale et athérosclérose, *Journal Article.* 2006;7.
27. Lucano M. Rôle de la cellule endothéliale dans l'athérosclérose, *Journal Article.* 1997;188.
28. ARTÉROSCLÉROSE [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://cprv.pagesperso-orange.fr/atherome.htm>
29. Pathogénèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes [Internet]. *Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose | La Santé au Cœur de nos Artères.* [cité 18 août 2022].

Disponible sur: <https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/pathogenese-de-latherosclerose-theories-et-mecanismes/>

30. Scholz D, Devaux B, Hirche A, Pötzsch B, Kropp B, Schaper W, et al. Expression of adhesion molecules is specific and time-dependent in cytokine-stimulated endothelial cells in culture. *Cell Tissue Res.* 1 mai 1996;284(3):415-23.
31. Labudovic D, Kostovska I, Tosheska-Trajkovska K, Cekovska S, Brezovska-Kavrakova J, Topuzovska S. Lipoprotein(a) – Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Med Rep.* 1 janv 2019;120:39-51.
32. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van den Bossche J, van Buul JD, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans. *Circulation.* 23 août 2016;134(8):611-24.
33. Duheille - Mme C. FINANCE, Professeur.pdf [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_1994_MARCHAL_ERIC.pdf
34. 08-098_gp_maladie_corona.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/08-098_gp_maladie_corona.pdf
35. Emerging Risk Factors Collaboration, Danesh J, Erqou S, Walker M, Thompson SG, Tipping R, et al. The Emerging Risk Factors Collaboration: analysis of individual data on lipid, inflammatory and other markers in over 1.1 million participants in 104 prospective studies of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(12):839-69.
36. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 22 juill 2009;302(4):412-23.
37. Aguib Y, Suwaidi JA. The Copenhagen City Heart Study (Østerbroundersøgelsen). *Glob Cardiol Sci Pract* [Internet]. 2015 [cité 18 août 2022];2015(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4625209/>
38. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 15 janv 2008;117(2):176-84.
39. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA.* 10 juin 2009;301(22):2331-9.
40. The Copenhagen General Population Study | Institution outputs | Nature Index [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/nature-index/institution-outputs/denmark/the-copenhagen-general-population-study/573eb16f140ba0c3388b4570>
41. Barefoot JC, Grønbaek M, Jensen G, Schnohr P, Prescott E. Social network diversity and risks of ischemic heart disease and total mortality: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Epidemiol.* 15 mai 2005;161(10):960-7.

42. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 11 mai 2010;55(19):2160-7.
43. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 24 déc 2009;361(26):2518-28.
44. livret_AVC_Prevention_recidives_Mars2017.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: http://www.hopitaux-saint-maurice.fr/Ressources/FCK/livret_AVC_Prevention_recidives_Mars2017.pdf
45. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 9 juill 2019;74(1):54-66.
46. Rétrécissement valvulaire aortique | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/retrécissement-valvulaire-aortique>
47. Evaluation et traitement de la sténose aortique [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-306/evaluation-et-traitement-de-la-stenose-aortique>
48. Pelacarsen : un oligonucléotide antisens dans les maladies cardiovasculaires ? [Internet]. Pelacarsen : un oligonucléotide antisens dans les maladies cardiovasculaires ? | Univadis. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/pelacarsen-un-oligonucleotide-antisens-dans-les-maladies-cardiovasculaires>
49. Tada H, Takamura M, Kawashiri M aki. Lipoprotein(a) as an Old and New Causal Risk Factor of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb*. 1 juill 2019;26(7):583-91.
50. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 15 sept 2015;66(11):1236-46.
51. Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, Boulanger MC, Dahou A, Lépine JL, et al. Autotaxin Derived From Lipoprotein(a) and Valve Interstitial Cells Promotes Inflammation and Mineralization of the Aortic Valve. *Circulation*. 25 août 2015;132(8):677-90.
52. Nsaibia MJ, Mahmut A, Boulanger MC, Arsenault BJ, Bouchareb R, Simard S, et al. Autotaxin interacts with lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in predicting the risk of calcific aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. *J Intern Med*. 2016;280(5):509-17.
53. Caplice N, Panetta C, Peterson T, Kleppe L, Mueske C, Kostner G, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood*. 1 déc 2001;98:2980-7.

54. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 2012;32(7):1732-41.
55. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, Assmann G, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation.* 17 août 1999;100(7):743-8.
56. Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation.* 16 sept 2003;108(11):1362-7.
57. Thanassoulis G. Screening for high lipoprotein(a) – the time is now. *Circulation.* 19 mars 2019;139(12):1493-6.
58. Lipoprotéine(a) : consensus de la NSFA 2021 [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/lipoproteinea-consensus-de-la-nsfa-2021>
59. rapport_apolipoa1b.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/rapport_apolipoa1b.pdf
60. 2018
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA
Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines | *Circulation* [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625>
61. Tate JR, Rifai N, Berg K, Couderc R, Dati F, Kostner GM, et al. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein(a). Phase I. Evaluation of the analytical performance of lipoprotein(a) assay systems and commercial calibrators. *Clin Chem.* août 1998;44(8 Pt 1):1629-40.
62. Tate JR, Berg K, Couderc R, Dati F, Kostner GM, Marcovina SM, 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). *Clin Chem Lab Med.* oct 1999;37(10):949-58.
63. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* avr 2016;57(4):526-37.
64. Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, Koschinsky ML, Gaur VP. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem.* févr 1995;41(2):246-55.
65. Blanchard V. Approches biochimique, épidémiologique et clinique du métabolisme intégré de la Lipoprotéine (a). 2020.
66. Kronenberg F. Prediction of cardiovascular risk by Lp(a) concentrations or genetic variants within the LPA gene region. *Clin Res Cardiol Suppl.* avr 2019;14(Suppl 1):5-12.

67. Coassin S, Erhart G, Weissensteiner H, Eca Guimarães de Araújo M, Lamina C, Schönherr S, 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*. 14 juin 2017;38(23):1823-31.
68. Vogt A. Hyperlipoproteinaemia(a) - apheresis and emerging therapies. *Clin Res Cardiol Suppl*. mars 2017;12(Suppl 1):12-7.
69. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Ezhov MV. Lipoprotein(a) apheresis. *Curr Opin Lipidol*. août 2016;27(4):351-8.
70. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. mars 2009;6(3):229-39.
71. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation*. 17 déc 2013;128(24):2567-76.
72. Tselmin S, Müller G, Schatz U, Julius U, Bornstein SR, Hohenstein B. Kinetics of Lipoprotein(a) in patients undergoing weekly lipoprotein apheresis for Lp(a) hyperlipoproteinemia. *Atheroscler Suppl*. nov 2017;30:209-16.
73. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, et al. Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genomic Precis Med*. févr 2018;11(2):e001696.
74. Effects of Extended-Release Nicotinic Acid on Apolipoprotein (a) Kinetics in Hypertriglyceridemic Patients | Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/atvbaha.115.305835>
75. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*. 15 déc 2011;365(24):2255-67.
76. Tall AR, Rader DJ. Trials and Tribulations of CETP Inhibitors. *Circ Res*. 5 janv 2018;122(1):106-12.
77. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 28 sept 2017;377(13):1217-27.
78. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 5 janv 2013;381(9860):40-6.

79. CT-13946_LOJUXTA_PIC_REEV_Avis3_CT13946.pdf [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13946_LOJUXTA_PIC_REEV_Avis3_CT13946.pdf
80. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al. Reduction in Lipoprotein(a) With PCSK9 Monoclonal Antibody Evolocumab (AMG 145): A Pooled Analysis of More Than 1,300 Patients in 4 Phase II Trials. *J Am Coll Cardiol*. 8 avr 2014;63(13):1278-88.
81. Descamps OS. LES INHIBITEURS DE PCSK9 : UNE NOUVELLE CLASSE D'HYPOLIPÉMIANTS. :8.
82. Research C for DE and. FDA approves add-on therapy to lower cholesterol among certain high-risk adults. FDA [Internet]. 27 déc 2021 [cité 19 août 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>
83. Wong E, Goldberg T. Mipomersen (Kynamro). *Pharm Ther*. févr 2014;39(2):119-22.
84. EMA. Kynamro [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kynamro>
85. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mars 2015;35(3):689-99.
86. Coutinet N, Abécassis P. Connaissance et transformations dans l'industrie pharmaceutique Une approche en terme de système sectoriel d'innovation. :20.
87. Landmesser U, Poller W, Tsimikas S, Most P, Paneni F, Lüscher TF. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 21 oct 2020;41(40):3884-99.
88. Overcoming cellular barriers for RNA therapeutics | Nature Biotechnology [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nbt.3802>
89. Damase TR, Sukhovshin R, Boada C, Taraballi F, Pettigrew RI, Cooke JP. The Limitless Future of RNA Therapeutics. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2021 [cité 16 août 2022];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.628137>
90. Adli M. The CRISPR tool kit for genome editing and beyond. *Nat Commun*. 15 mai 2018;9(1):1911.
91. Dias N, Stein CA. Antisense Oligonucleotides: Basic Concepts and Mechanisms. *Mol Cancer Ther*. 1 mars 2002;1(5):347-55.
92. Rinaldi C, Wood MJA. Antisense oligonucleotides: the next frontier for treatment of neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. janv 2018;14(1):9-21.

93. Bajan S, Hutvagner G. RNA-Based Therapeutics: From Antisense Oligonucleotides to miRNAs. *Cells*. 7 janv 2020;9(1):E137.
94. Roberts TC, Langer R, Wood MJA. Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. oct 2020;19(10):673-94.
95. Chemistry, mechanism and clinical status of antisense oligonucleotides and duplex RNAs | *Nucleic Acids Research* | Oxford Academic [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/nar/article/46/4/1584/4731547>
96. Watts JK, Corey DR. Gene silencing by siRNAs and antisense oligonucleotides in the laboratory and the clinic. *J Pathol*. janv 2012;226(2):365-79.
97. Bonnaire S. Les oligonucléotides antisens en thérapie: cas du Kynamro. :81.
98. Kilanowska A, Studzińska S. In vivo and in vitro studies of antisense oligonucleotides – a review. *RSC Adv*. 2020;10(57):34501-16.
99. Tirronen A, Hokkanen K, Vuorio T, Ylä-Herttuala S. Recent advances in novel therapies for lipid disorders. *Hum Mol Genet*. 1 oct 2019;28(R1):R49-54.
100. questions-answers-refusal-marketing-authorisation-kynamro-outcome-re-examination_fr.pdf [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-kynamro-outcome-re-examination_fr.pdf
101. Pelacarsen [Internet]. Ionis Pharmaceuticals, Inc. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ionispharma.com/medicines/akcea-apoa-l/>
102. Merki E, Graham M, Taleb A, Leibundgut G, Yang X, Miller ER, et al. Antisense oligonucleotide lowers plasma levels of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) in transgenic mice. *J Am Coll Cardiol*. 12 avr 2011;57(15):1611-21.
103. Romagnuolo R, Marcovina SM, Boffa MB, Koschinsky ML. Inhibition of plasminogen activation by apo(a): role of carboxyl-terminal lysines and identification of inhibitory domains in apo(a). *J Lipid Res*. avr 2014;55(4):625-34.
104. Noureen A, Ronke C, Khalifa M, Halbwax M, Fischer A, André C, et al. Significant differentiation in the apolipoprotein(a)/lipoprotein(a) trait between chimpanzees from Western and Central Africa. *Am J Primatol*. 2017;
105. Graham MJ, Viney N, Crooke RM, Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res*. mars 2016;57(3):340-51.
106. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, Baker BF, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet Lond Engl*. 10 oct 2015;386(10002):1472-83.
107. Viney NJ, Capelleveen JC van, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two

- randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *The Lancet*. 5 nov 2016;388(10057):2239-53.
108. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 16 janv 2020;382(3):244-55.
 109. Novartis Pharmaceuticals. A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular Events in Patients With Established Cardiovascular Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 août [cité 16 août 2022]. Report No.: NCT04023552. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023552>
 110. Taylor P. Amgen eyes swift move to ph3 for cardiovascular drug olpasiran - [Internet]. 2022 [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://pharmaphorum.com/news/amgen-eyes-swift-move-to-ph3-for-cardiovascular-drug-olpasiran/>
 111. AMGEN ANNOUNCES POSITIVE TOPLINE PHASE 2 DATA FOR INVESTIGATIONAL OLPASIRAN IN ADULTS WITH ELEVATED LIPOPROTEIN(a) [Internet]. Amgen. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2022/05/amgen-announces-positive-topline-phase-2-data-for-investigational-olpasiran-in-adults-with-elevated-lipoproteina>
 112. Dana H, Chalbatani GM, Mahmoodzadeh H, Karimloo R, Rezaiean O, Moradzadeh A, et al. Molecular Mechanisms and Biological Functions of siRNA. *Int J Biomed Sci IJBS*. juin 2017;13(2):48-57.
 113. Interfering with disease: a progress report on siRNA-based therapeutics | *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrd2310>
 114. Zhang MM, Bahal R, Rasmussen TP, Manautou JE, Zhong X bo. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. *Biochem Pharmacol*. 1 juill 2021;189:114432.
 115. Amgen. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase 2 Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Tolerability of Olpasiran (AMG 890) in Subjects With Elevated Lipoprotein(a) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 juill [cité 16 août 2022]. Report No.: NCT04270760. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04270760>
 116. Silence Therapeutics - Our Pipeline - SLN360 [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://silence-therapeutics.com/our-pipeline/sln360/default.aspx>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Antoine Manson

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21400868**

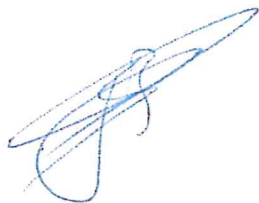
N° Thèse : **104**

Nom et Prénom : **MansonAntoine**

Sujet : **Lipoprotéine (a): Maladies cardiovasculaires et nouveaux traitements**

Tours, le : **16/12/2022**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRENOM de l'étudiant : MANSON ANTOINE	N°104
<p align="center">Titre de la thèse :</p> <p>Lipoprotéine (a) : Maladies Cardiovasculaires et nouveaux traitements</p>	
<p align="center">Résumé de la Thèse :</p> <p>Bien que sa découverte remonte à plus de 50 ans, la lipoprotéine (a) est une lipoprotéine encore largement inconnue du grand public et du corps médical. Or les personnes présentant une Lp(a) élevée ont une charge augmentée de lipoprotéines athérogènes et sont donc exposées à une majoration du risque cardiovasculaire. Malgré les preuves de plus en plus nombreuses du rôle de la Lp(a) dans plusieurs maladies cardiovasculaires, il reste une énorme inertie clinique pour la mesure de la Lp(a) dans le monde et sa prise en charge.</p> <p>Il n'existe pas encore de thérapie ciblée pour réduire la Lp(a). Le développement d'une thérapie capable de réduire drastiquement le taux de Lp(a) constituerait donc un progrès thérapeutique majeur.</p> <p>Cette thèse vise à présenter dans un premier temps les données scientifiques concernant la Lipoprotéine (a) et son implication dans les maladies cardiovasculaires.</p> <p>Dans un second temps, il sera présenté les nouvelles approches thérapeutiques dans la prise en charge des patients présentant un taux de Lp(a) élevé notamment l'utilisation d'oligonucléotides antisens (ASO) dirigés contre l'ARNm de l'apolipoprotéine (a).</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>Lipoprotéine (a), Lp(a), Athérosclérose, Maladie Cardiovasculaire</p>	
<p>JURY :</p> <p>Président : Jean François Dumas, Maître de Conférence en Biochimie générale et Biothérapie à l'Université de Pharmacie de Tours</p> <p>Membres :</p> <p>Romain Bordy, Maître de Conférence en Pharmacologie à l'Université de Pharmacie de Tours</p> <p>Paul Jousseau, Pharmacien d'officine à Arcachon</p>	
<p>Date et lieu de soutenance : 16 Décembre 2022, Faculté de Pharmacie de Tours</p>	