



FACULTÉ  
DE PHARMACIE  
DE PARIS



# La Lp-PLA<sub>2</sub>, marqueur d'inflammation vasculaire et de vulnérabilité de la plaque d'athérosclérose

**Dominique BONNEFONT-ROUSSELOT**

Service de Biochimie Métabolique,  
Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix

Unité pédagogique de Biochimie;  
Unité de Technologies Chimiques et Biologiques pour la Santé,  
CNRS UMR 8258 - Inserm U1022  
Faculté de Pharmacie de Paris

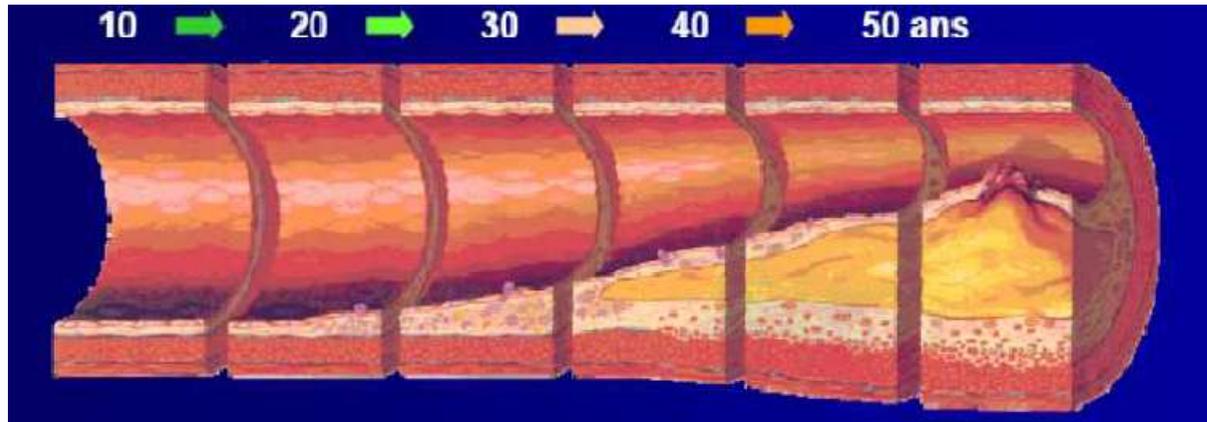
# PLAN

---

- ⦿ INTRODUCTION
- ⦿ MÉCANISME D'ACTION DE LA Lp-PLA<sub>2</sub>
- ⦿ Lp-PLA<sub>2</sub> ET VULNÉRABILITÉ DE LA PLAQUE
- ⦿ INTÉRÊT EN PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE
- ⦿ DISCUSSION/CONCLUSIONS

# INTRODUCTION (1/3)

- **Athérosclérose : maladie chronique, évolutive et inflammatoire**



- **Identification de nouveaux biomarqueurs (patients à risque intermédiaire) →**
  - Meilleure stratification des patients
  - Développement de stratégies thérapeutiques ciblées
- **Phénomènes d'oxydation impliqués dans l'athérosclérose**
  - Rôle des lipoprotéines (LDL) oxydées
  - Phospholipides oxydés ⇒ propriétés inflammatoires

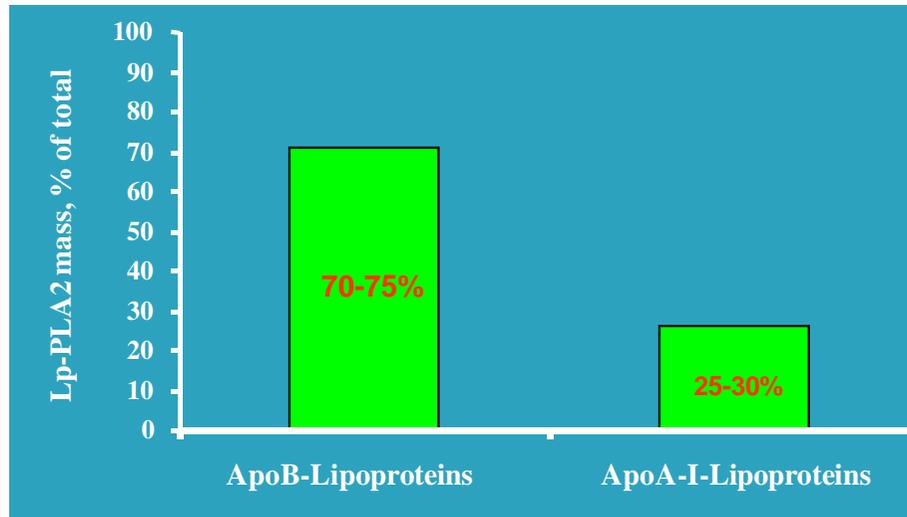
# INTRODUCTION (2/3)

- **Phospholipases A<sub>2</sub> = PLA<sub>2</sub>** (Lambeau et Gelb, *Annu. Rev. Biochem.*, 2008; 77: 495-520; Ait-Oufella *et al.*, *Med. Sci.* 2014; 30 526-531)
    - Famille d'enzymes hydrolysant les acides gras des glycérophospholipides en position sn2
    - Impliquées dans le métabolisme lipidique et la réponse inflammatoire
    - Cytoplasmiques ou sécrétées sous forme libre (sPLA<sub>2</sub>) ou liée aux lipoprotéines (Lp-PLA<sub>2</sub>)
  - **Lp-PLA<sub>2</sub>** (ou PLA2G7):
    - Enzyme de 45 kDa (441 AA), calcium-indépendante, antérieurement connue sous le nom de **PAF-acétylhydrolase**\* (PAF-AH) (McIntyre *et al.*, *J. Lipid Res.* 2009; 50: S255-S259)
    - Phospholipase A<sub>2</sub> impliquée dans le métabolisme des phospholipides oxydés à courte chaîne
    - Produite et sécrétée par les monocytes/macrophages et lymphocytes T
    - Gène *PLA2G7*, chromosome 6p21.2-p12
- \* PAF: *platelet activating factor* (acétyl-glycéryl-éther-phosphorylcholine)

# INTRODUCTION (3/3)

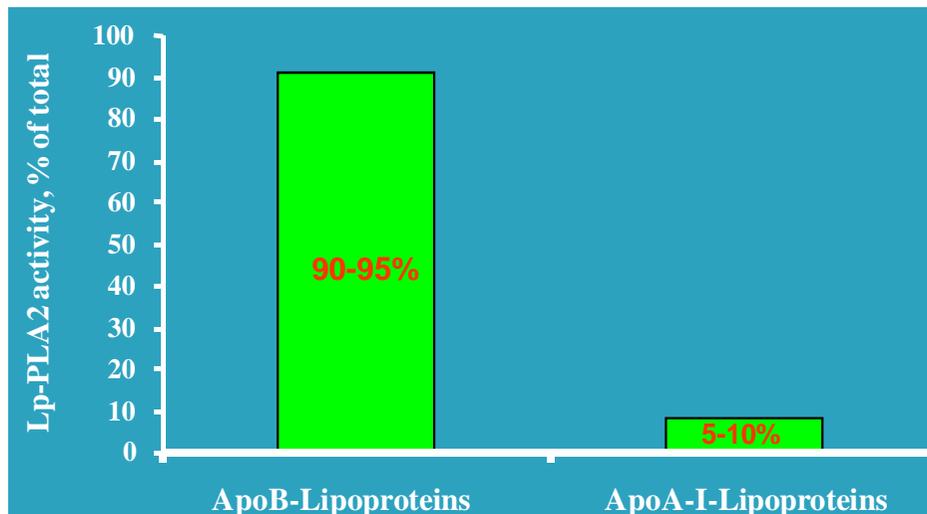
- **Évocation d'un rôle pro-athérogène de la Lp-PLA<sub>2</sub>**
  - Majoritairement associée aux lipoprotéines athérogènes (LDL)
  - Produit essentiellement de la lysophosphatidylcholine → recrutement monocytaire et dégranulation des PNN
  - Exprimée majoritairement dans le centre nécrotique des plaques d'athérome
  - WOSCOPS (*West of Scotland coronary prevention study*): Lp-PLA<sub>2</sub> associée aux événements coronariens chez des hommes hypercholestérolémiques (Packard *et al. New Engl J Med* 2000; 343: 1148-1155)

- **Lp-PLA<sub>2</sub>: retrouvée liée aux lipoprotéines circulantes, essentiellement aux lipoprotéines à apoB**



### Masse de la Lp-PLA<sub>2</sub>

Gazi I *et al.* *Clin Chem* 2005; 51: 2264-2273



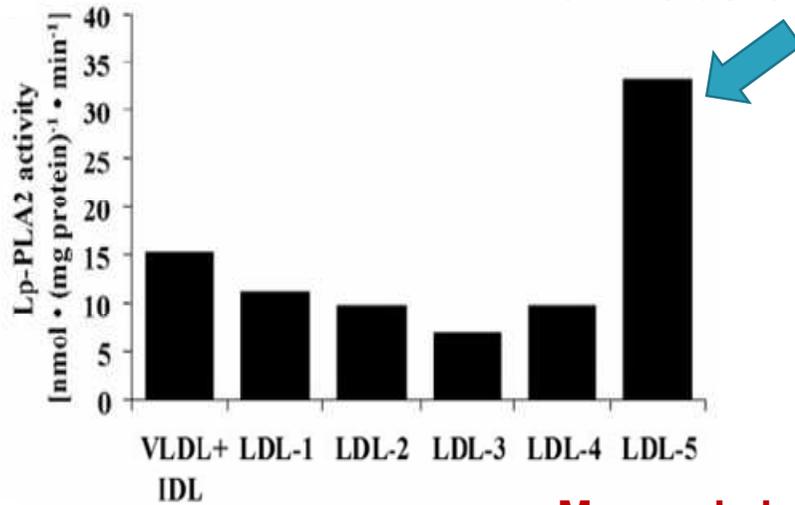
### Activité de la Lp-PLA<sub>2</sub>

Tselepis AD *et al.* *ATVB* 1995; 15: 1764-1773

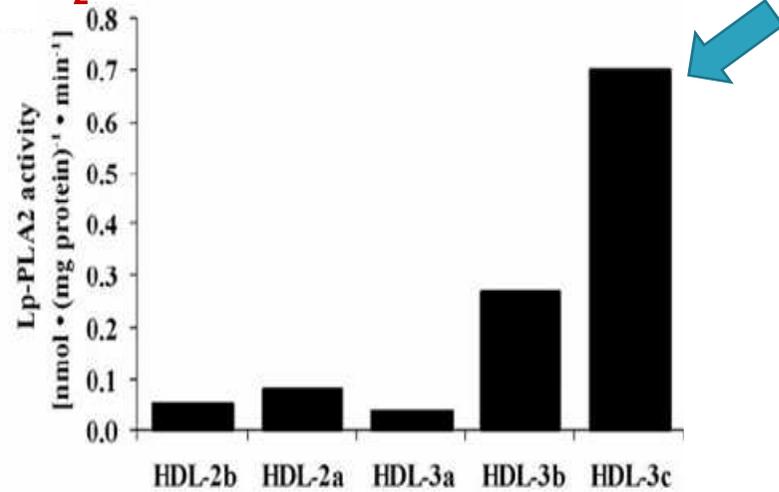
- Plus précisément, Lp-PLA<sub>2</sub> liée aux fractions les plus denses des lipoprotéines circulantes

ApoB-containing lipoproteins

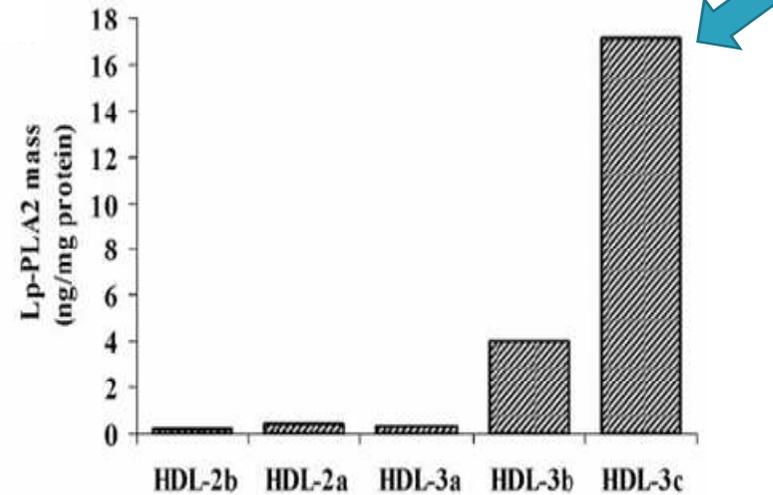
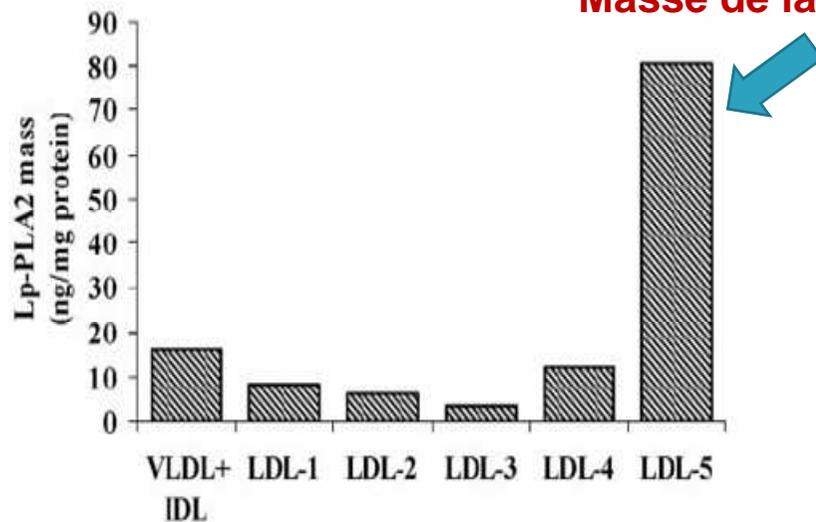
Activité de la Lp-PLA<sub>2</sub>



ApoA-I-containing lipoproteins



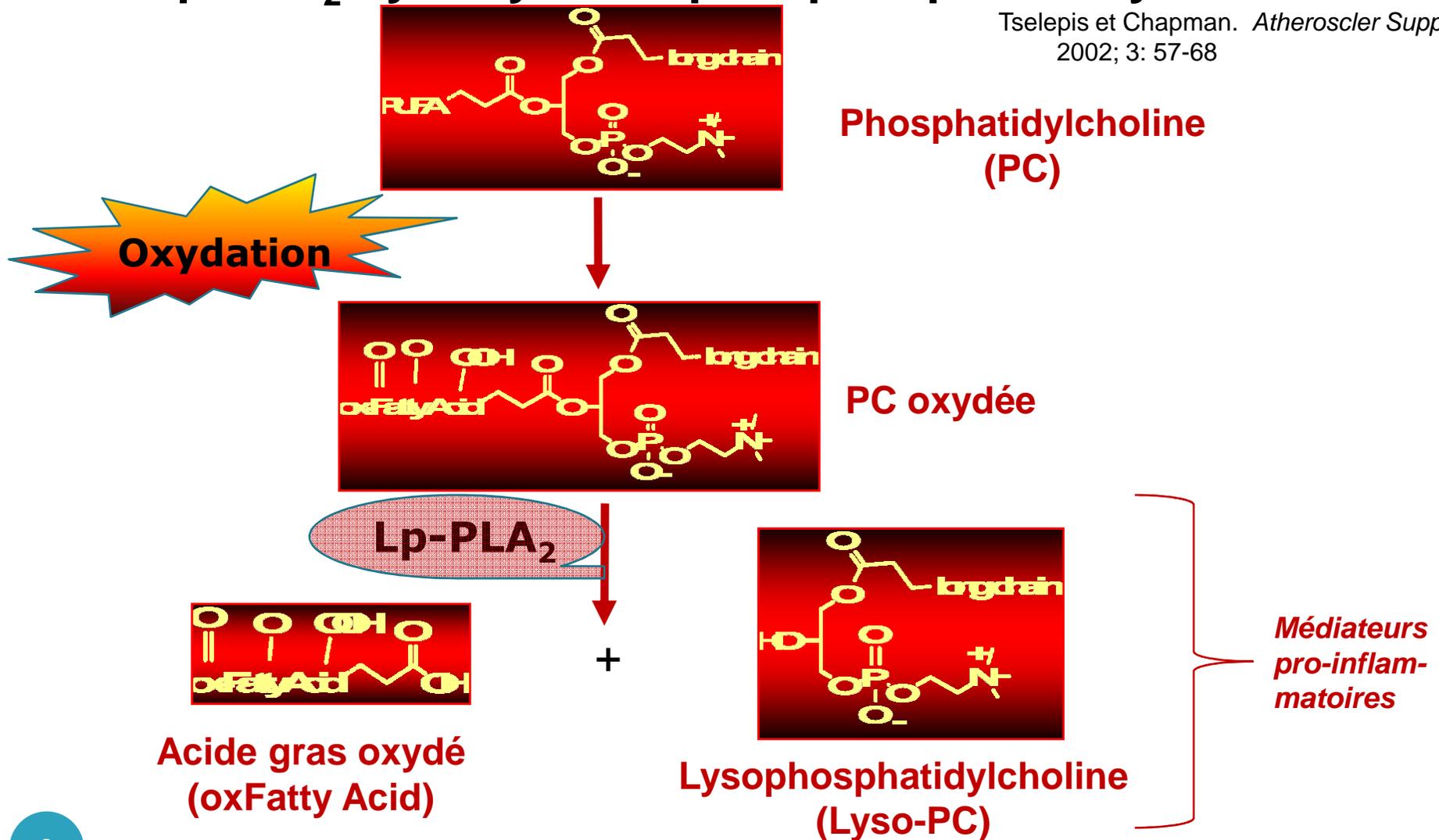
Masse de la Lp-PLA<sub>2</sub>

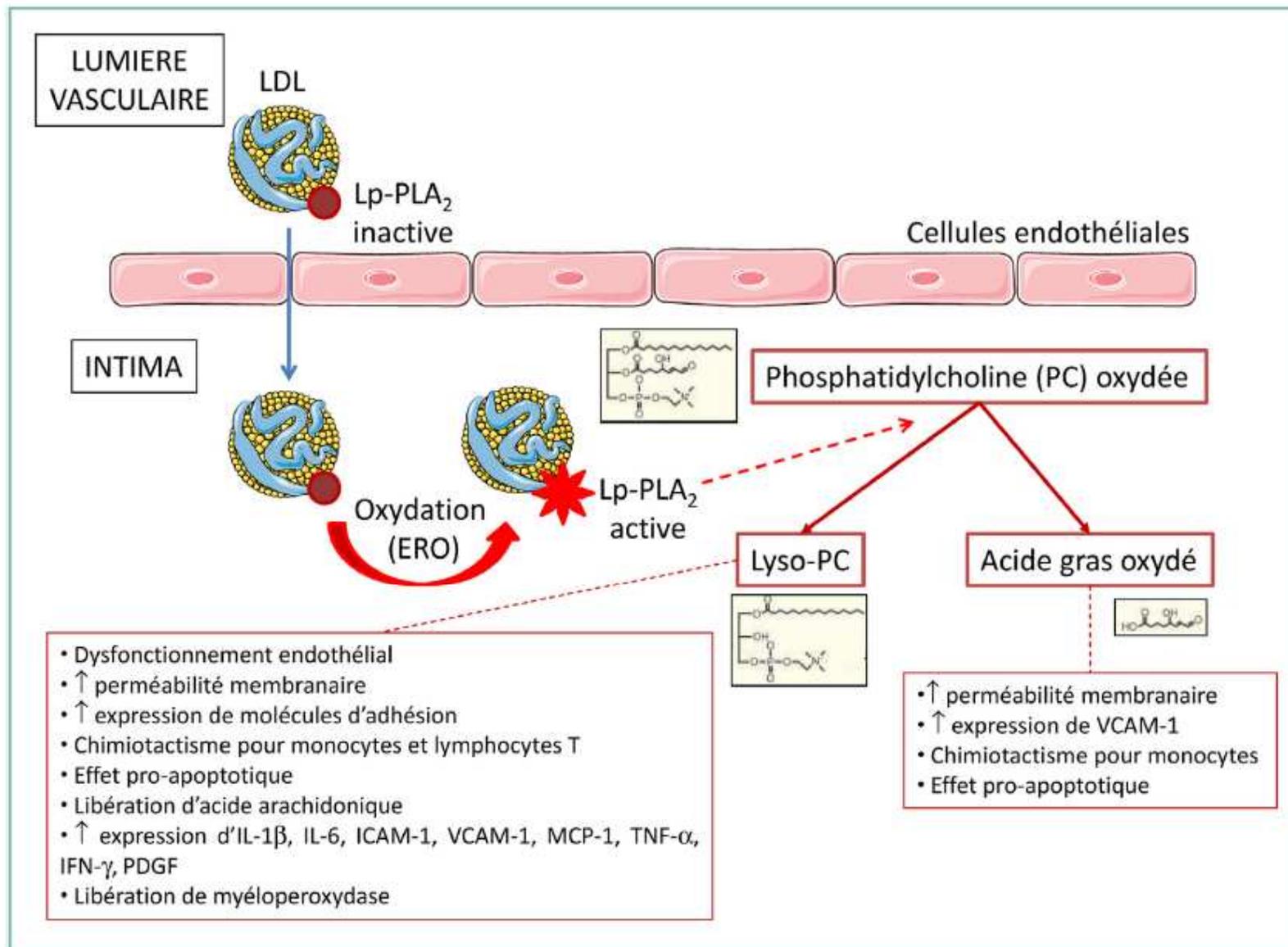


# MÉCANISME D'ACTION DE LA Lp-PLA<sub>2</sub>

- La Lp-PLA<sub>2</sub> hydrolyse les phospholipides oxydés des LDL

Tselepis et Chapman. *Atheroscler Suppl.*  
2002; 3: 57-68

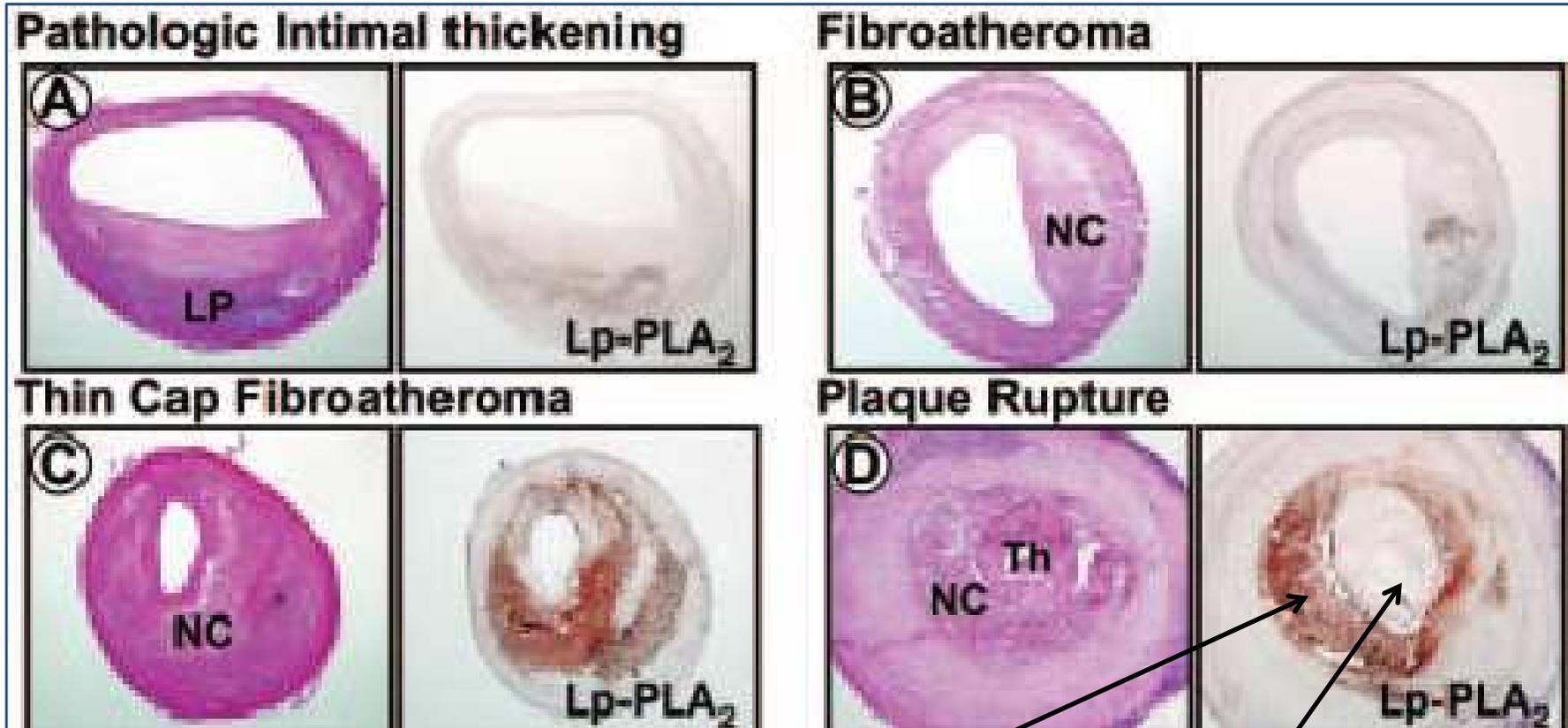




## Activation de la Lp-PLA<sub>2</sub> et conséquences pro-athérogènes de la libération d'acides gras oxydés et de lysophosphatidylcholines

(Bonfont-Rousselot. *Ann. Pharm. Fr.* 2016;74:190-197)

# Lp-PLA<sub>2</sub> ET VULNÉRABILITÉ DE LA PLAQUE

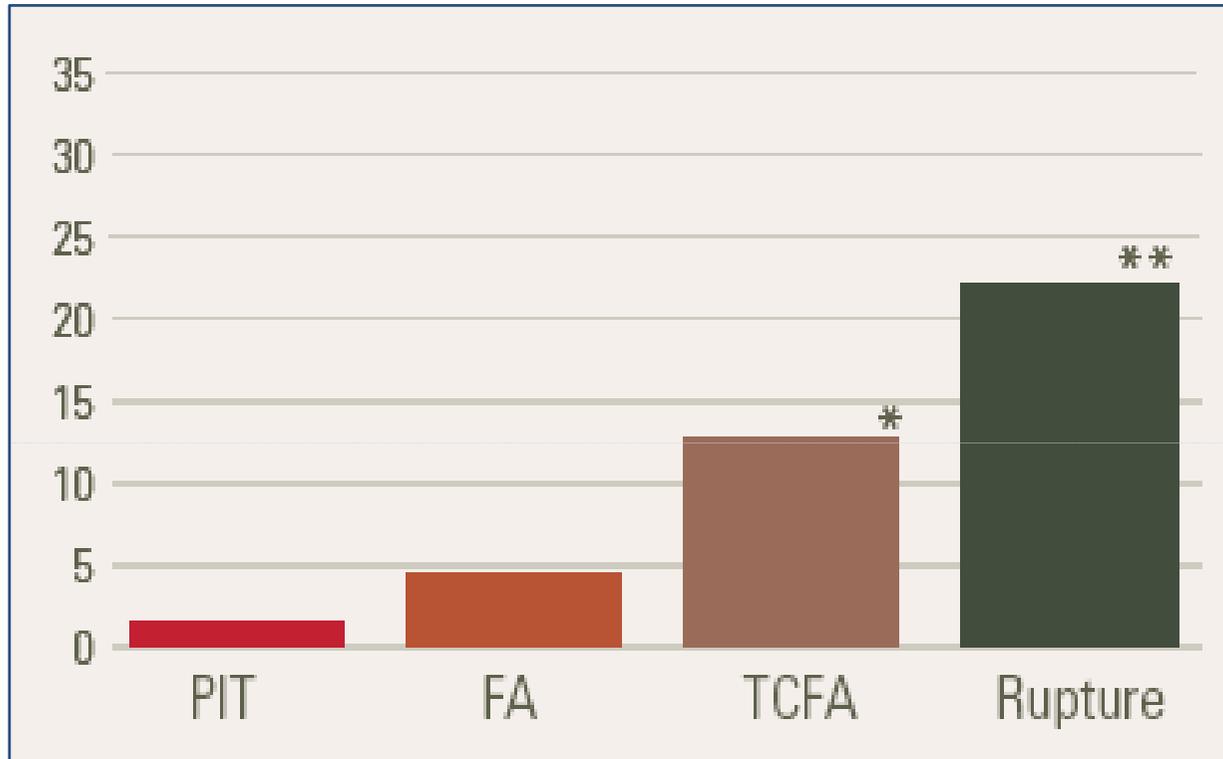


**Core nécrotique lipidique**

**Thrombus**

- Augmentation de l'expression de la Lp-PLA<sub>2</sub> avec l'évolution de la plaque

% Lp-PLA<sub>2</sub>  
dans la plaque



PIT = Epaissement pathologique de l'intima

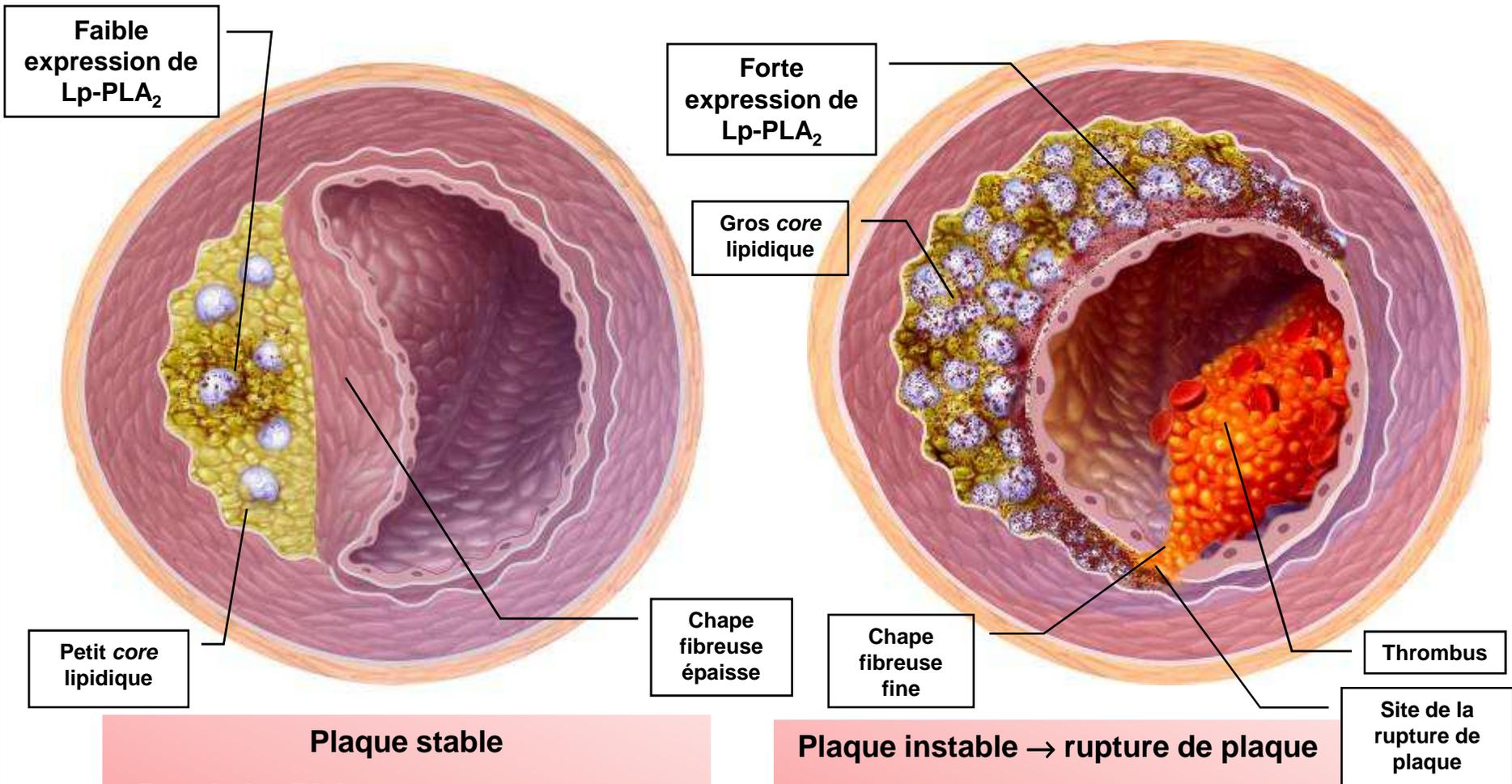
FA = Athérome fibreux

TCFA = Athérome fibreux à chape mince

\* P < 0.05 vs. FA ou PIT

\*\* P < 0.05 vs. TCFA, FA et PIT

# • Lp-PLA<sub>2</sub> corrélée à l'instabilité de la plaque



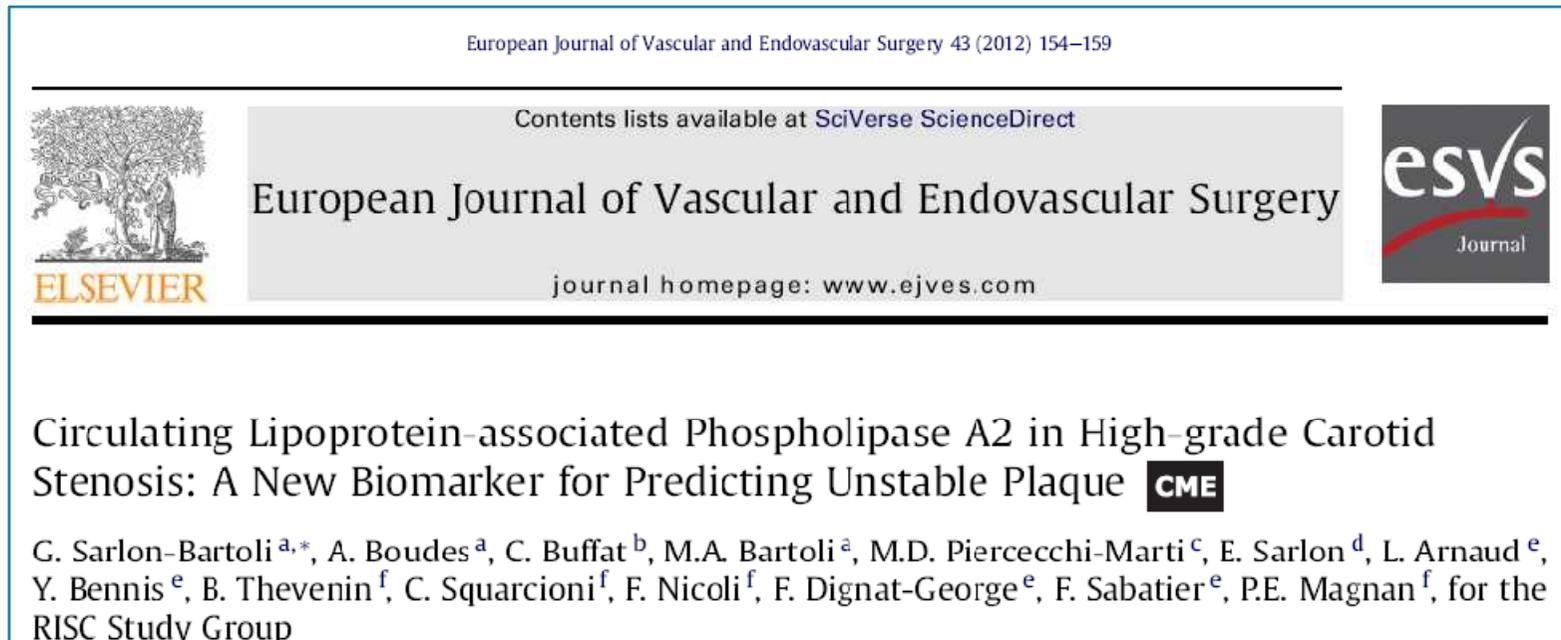
**Plaque stable**

- Peu de Lp-PLA<sub>2</sub>
- Peut présenter une sténose significative
- Chape fibreuse épaisse
- Beaucoup de collagène
- Quelques cellules inflammatoires

**Plaque instable → rupture de plaque**

- Beaucoup de Lp-PLA<sub>2</sub>
- Peut présenter une sténose peu importante
- Chape fibreuse fine
- Peu de collagène
- Beaucoup de cellules inflammatoires

- **Lp-PLA<sub>2</sub> circulante chez des patients avec sténose carotidienne de haut grade: ↑ avec l'instabilité de la plaque**



- Étude par rapport à l'histologie des plaques ⇒ **Lp-PLA<sub>2</sub> ↑ chez patients avec plaques instables**
- **Lp-PLA<sub>2</sub>: marqueur pertinent pour évaluer la vulnérabilité d'une plaque et pour prédire le risque neurologique chez des sujets asymptomatiques avec sténose carotidienne ⇒ mieux cibler les patients devant bénéficier d'une chirurgie carotidienne.**

# INTÉRÊT EN PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

- La Lp-PLA<sub>2</sub>, paramètre d'évaluation du risque cardiovasculaire?

## **Consensus Panel Recommendation for Incorporating Lipoprotein-Associated Phospholipase A<sub>2</sub> Testing into Cardiovascular Disease Risk Assessment Guidelines**

Michael H. Davidson, MD,<sup>a,b,\*</sup> Marshall A. Corson, MD,<sup>c</sup> Mark J. Alberts, MD,<sup>d</sup>  
Jeffrey L. Anderson, MD,<sup>e</sup> Philip B. Gorelick, MD,<sup>f</sup> Peter H. Jones, MD,<sup>g</sup>  
Amir Lerman, MD,<sup>h</sup> Joseph P. McConnell, PhD,<sup>i</sup> and Howard S. Weintraub, MD<sup>j</sup>

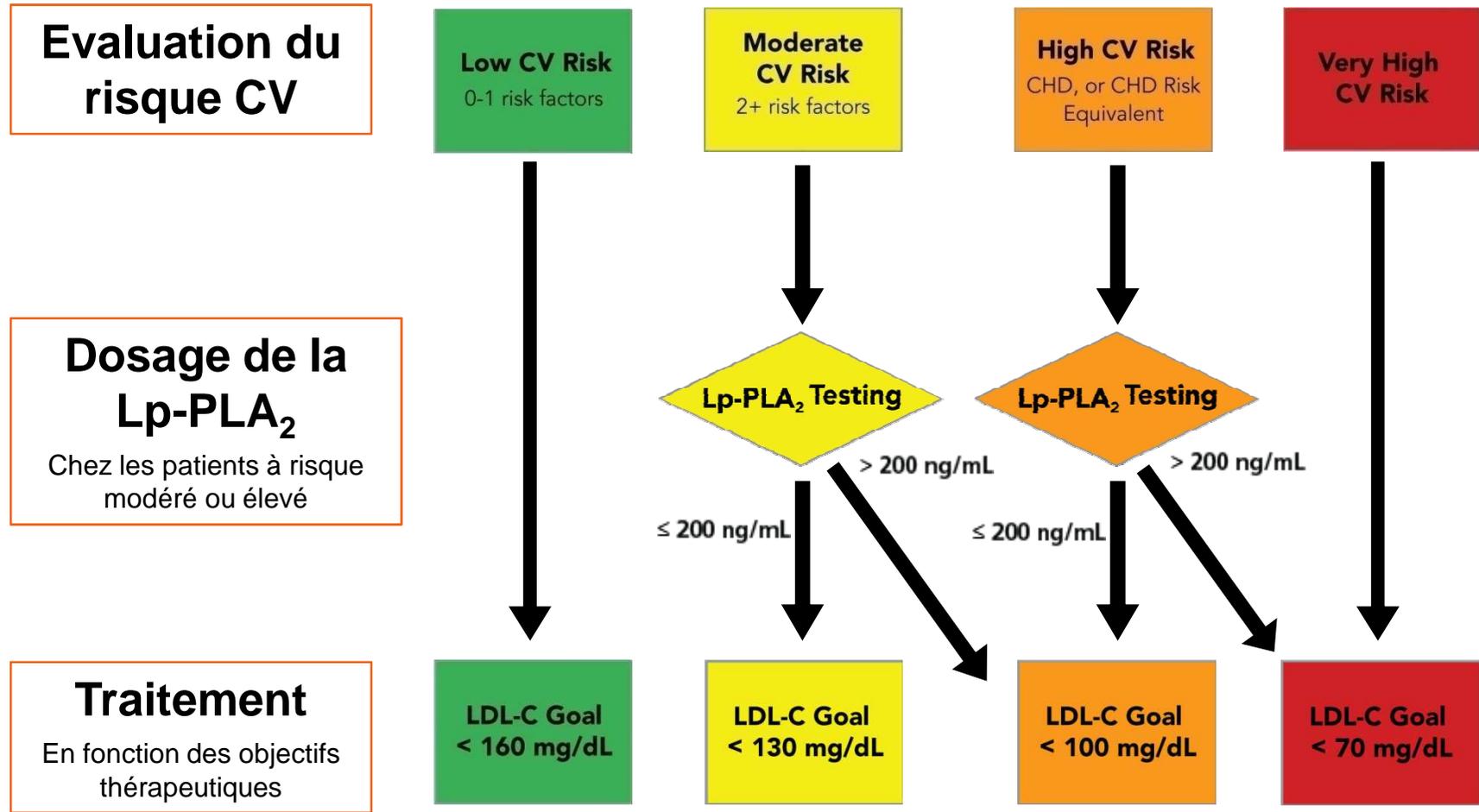
*Am J Cardiol* 2008; 101 (12A): 51F-57F

**Consensus Panel Recommendation for Incorporating Lipoprotein-Associated Phospholipase A<sub>2</sub> Testing into Cardiovascular Disease Risk Assessment Guidelines**

Michael H. Davidson, MD,<sup>a,b,\*</sup> Marshall A. Corson, MD,<sup>c</sup> Mark J. Alberts, MD,<sup>d</sup>  
 Jeffrey L. Anderson, MD,<sup>e</sup> Philip B. Gorelick, MD,<sup>f</sup> Peter H. Jones, MD,<sup>g</sup>  
 Amir Lerman, MD,<sup>h</sup> Joseph P. McConnell, PhD,<sup>i</sup> and Howard S. Weintraub, MD<sup>j</sup>



Proposition d'inclure le dosage de la Lp-PLA<sub>2</sub> dans un bilan prédictif de risque CV



D'après Davidson *et al.* *Am J Card Suppl* 2008; 101; 52F-57F

# Quelques grandes études évaluant la valeur pronostique de la Lp-PLA<sub>2</sub> en pathologie cardiovasculaire

(Ait-Oufella *et al. Med. Sci.* 2014; 30: 526-531, d'après Mallat *et al., Circulation* 2010; 122: 2083-2200)

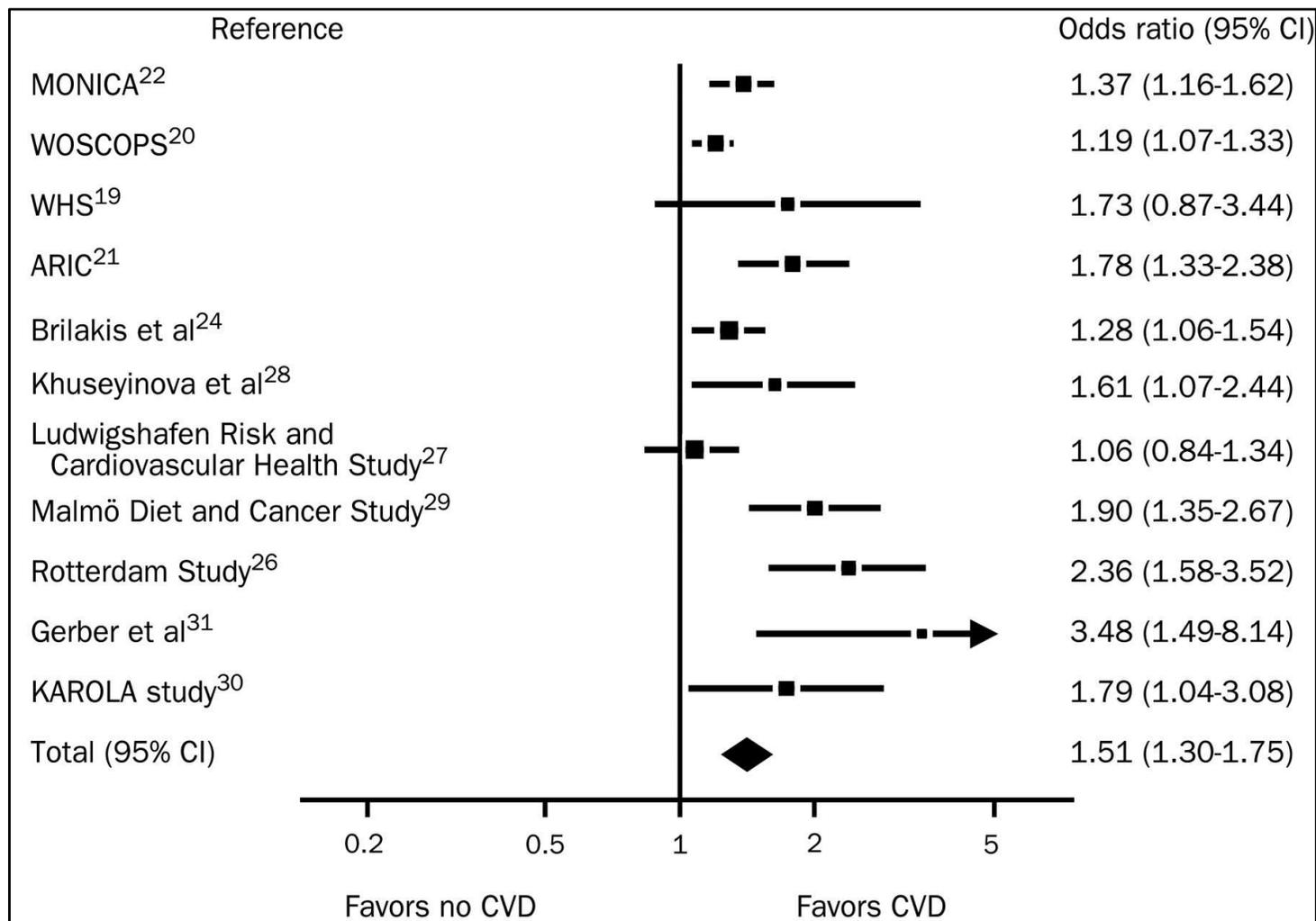
Marqueurs	Études	Populations	Critères d'évaluation	Risques (IC 95 %)	
	Méta-analyse de 32 études, 79 000 sujets	Indemnes de maladies cardiovasculaires	Maladie coronaire	Activité RR 1,17 (1,09-1,27)	Thomson <i>et al.</i> , ( <i>Lancet</i> 2010)
Lp-PLA <sub>2</sub>	PEACE 3 766 patients	Coronariens stables	Critère composite (mortalité CV, SCA, AVC, revascularisation)	Masse HR 1,41 (1,17-1,70) 4 <sup>e</sup> quartile vs 1 <sup>e</sup> quartile	Sabatine <i>et al.</i> , ( <i>ATVB</i> 2007)
	FRISCII 1362 patients GUSTO IV 904 patients	Syndrome coronarien aigu	Mortalité	Masse HR 1,4 (0,77-2,50) 3 <sup>e</sup> tertile vs 1 <sup>e</sup> tertile	Oldgren <i>et al.</i> , ( <i>Eur Heart J</i> 2007)
	NOMAS 467 patients	1 <sup>er</sup> épisode d'AVC	Critère composite (mortalité CV, SCA, récurrence d'AVC)	Masse HR 1,86 (1,01-3,42) Activité 1,69 (0,76-3,76)	Elkind <i>et al.</i> , ( <i>Arch Intern Med</i> 2006, <i>Cerebrovasc Dis</i> 2009)

⇒ Lp-PLA<sub>2</sub> utile essentiellement chez patients coronariens stables, ce n'est pas un marqueur de la phase aiguë

# Lp-PLA<sub>2</sub> et événements cardiovasculaires

## Méta-analyse chez des patients avec maladie coronaire stable

(Garza et al. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 159-165)

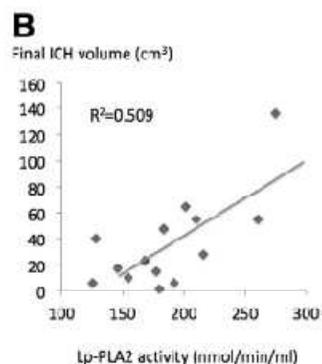
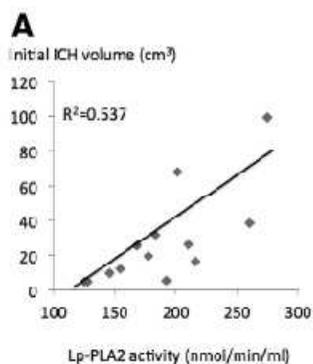
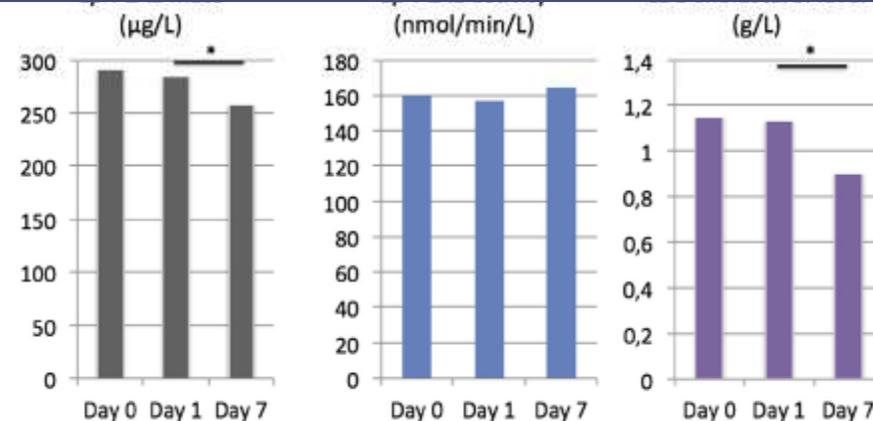
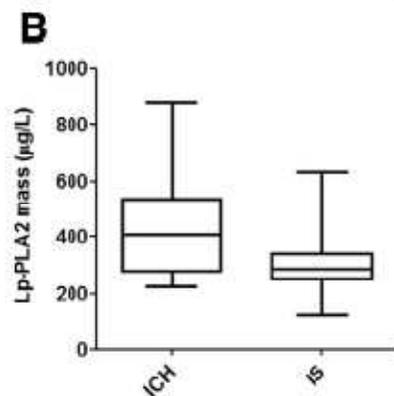
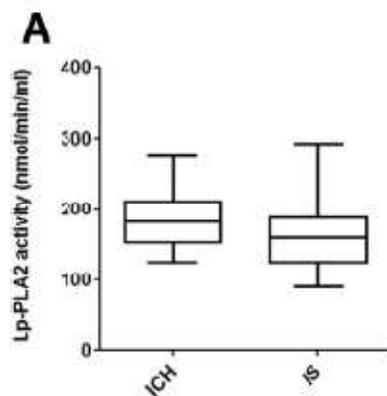


# Lipoprotein-associated Phospholipase A2 during the Hyperacute Stage of Ischemic and Hemorrhagic Strokes

Charlotte Rosso, MD, PhD,<sup>\*†‡</sup> David Rosenbaum, MD,<sup>§||</sup> Christine Pires, MSc,<sup>‡</sup>  
 Corinne Cherfils, PharmD,<sup>¶</sup> Nabil Koujah, PharmD,<sup>¶</sup> Fouzi Mestari, PharmD,<sup>¶</sup>  
 Emeline Gillet, MD,<sup>¶</sup> Sophie Crozier, MD,<sup>‡</sup> Mélika Sahli-Amor, MD,<sup>#</sup>  
 Yves Samson, MD,<sup>\*†‡</sup> Dominique Bonnefont-Rousselot, PharmD,<sup>¶\*\*1</sup>  
 and Randa Khani-Bittar, PharmD<sup>¶††1</sup>

*Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 23, No. 4 (April), 2014: pp e277-e282

68 patients, prélevés dans les six 1<sup>ères</sup> heures après AVC  
 (79% ischémiques (IS), 21% hémorragie cérébrale (ICH))  
 ⇒ **phase aiguë**



Evolution sous statine

- Lp-PLA<sub>2</sub> (masse) > dans ICH que dans IS
- Association de la Lp-PLA<sub>2</sub> (activité) avec le volume dans les ICH ⇒ intérêt pronostique

# Prédiction du risque d'événements cardiovasculaires par l'activité Lp-PLA<sub>2</sub> dans l'étude JUPITER

(Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin )

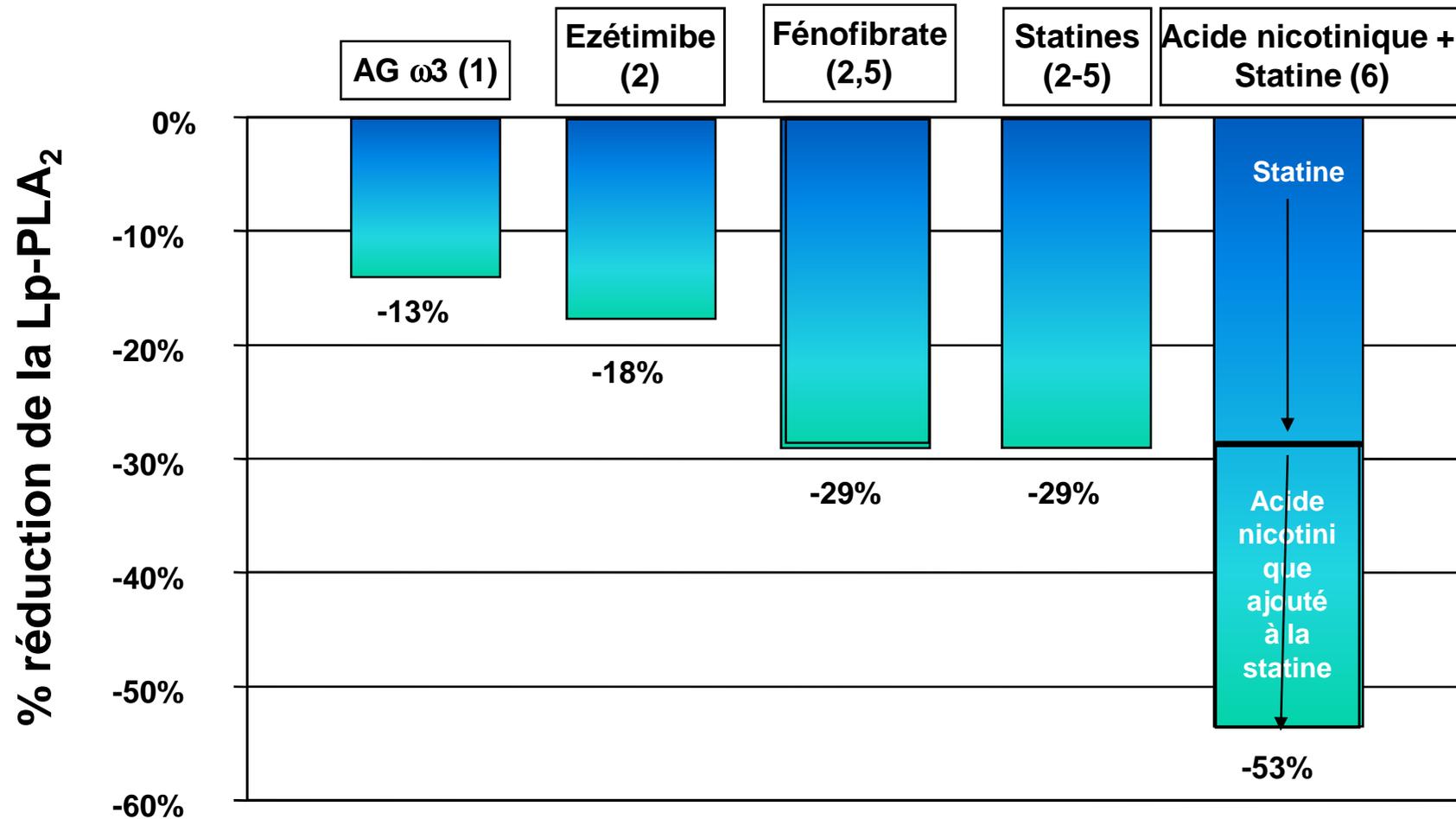
(Ridker et al. Clin. Chem. 2012; 58: 877-886)

**Relation activité Lp-PLA<sub>2</sub> et événements CV chez des hommes et femmes sans ATCD CV et avec cholestérol-LDL < 1,3 g/L (3,4 mmol/L) et hs-CRP >2 mg/L, uniquement dans le groupe placebo**

	1	2	3	4	
N	1365	1360	1363	1358	
Mean Lp-PLA2 Activity nmol/min/mL	<143.3	177.7	206.2	246	
Ranges	143.3-162.8	162.9-191.8	191.9-222.8	>222.9	
Primary events					
N of events	17	33	43	56	
Hazard Ratio	1	1.74	1.91	2.15	P=0.04
95% CI		0.95-3.19	1.03-3.52	1.13-4.08	

Ajustement pour âge, sexe, tabagisme, ATCD familiaux CV précoces, IMC, PA systolique, et niveaux de base de cholestérol-LDL, cholestérol-HDL et hs-CRP

## Lp-PLA<sub>2</sub> et traitements



1. Schalwitz *et al.* ATVB Annual Mtg 2007

2. Saougos *et al.* ATVB 2007

3. Albert *et al.* Atherosclerosis 2005

4. Schaefer *et al.* Am J Cardiol 2005

5. Muhlestein *et al.* JACC 2006

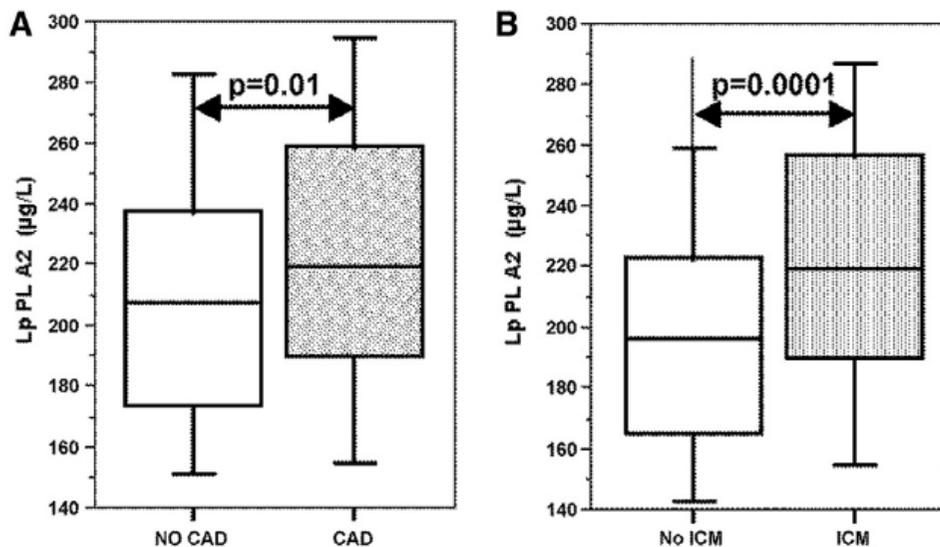
6. Kuvin *et al.* Am J Cardiol 2006

Interpretation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments

J.C. Charniot <sup>a,b,\*</sup>, R. Khani-Bittar <sup>b,c</sup>, J.P. Albertini <sup>d</sup>, P. Giral <sup>c,e</sup>, C. Cherfils <sup>b</sup>, C. Cosson <sup>f,g</sup>, E. Guillermin <sup>b</sup>, P. Leprince <sup>h</sup>, I. Gandjbakhch <sup>h</sup>, D. Bonnefont-Rousselot <sup>b,g</sup>

International Journal of Cardiology 168 (2013) 132–138

494 patients (69,8% hommes) âgés de 64,2±16,7 ans, avec angiographie coronaire



Lp-PLA<sub>2</sub> (masse) chez les patients avec ou sans maladie coronarienne (A) et avec ou sans cardiopathie ischémique (B)

- Lp-PLA<sub>2</sub> associée à la pathologie coronarienne mais également à l'athérosclérose extra-coronaire.
- Lp-PLA<sub>2</sub> augmentée dans sepsis, anévrisme de l'aorte, insuffisance cardiaque
- **Concentration de Lp-PLA<sub>2</sub> significativement associée avec statines, IEC, ARA2, mais pas avec β-bloquants, diurétiques ou anti-agrégants**

## Étude LIPID

White *et al.*  
*J Am Heart Assoc.*  
 2013; 2: e000360

Changes in Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Predict Coronary Events and Partly Account for the Treatment Effect of Pravastatin: Results From the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study

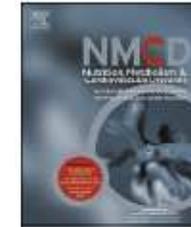
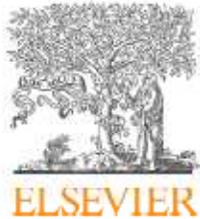
Essai randomisé en double aveugle pravastatine 40 mg/j vs. placebo, 9014 patients en prévention secondaire, suivis pendant 6 ans

Endpoint	Change in Lp-PLA <sub>2</sub> activity (nmol/min/mL)	Events	4 year rate (%)	Adjusted for all factors and baseline Lp-PLA <sub>2</sub> activity		P-value
				Hazard Ratio (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	
Major CHD event	> +2.8	216	10.4		1	0.002
	-19.8 to +2.8	178	8.7		0.80 (0.65, 0.98)	
	-46.6 to -19.8	166	8.2		0.77 (0.61, 0.97)	
	≤ -46.6	150	7.3		0.65 (0.50, 0.86)	
Major CVD event (CVD death, nonfatal MI or stroke)	> +2.8	274	13.1		1	0.003
	-19.8 to +2.8	239	12		0.85 (0.71, 1.01)	
	-46.6 to -19.8	214	10.6		0.79 (0.64, 0.97)	
	≤ -46.6	198	9.6		0.70 (0.55, 0.89)	
Total CVD event (Major CVD, unstable angina, revascularization)	> +2.8	515	27.4		1	<.001
	-19.8 to +2.8	506	28.2		0.96 (0.84, 1.08)	
	-46.6 to -19.8	451	25.1		0.85 (0.74, 0.99)	
	≤ -46.6	406	22.4		0.70 (0.59, 0.83)	



**Plus la diminution de Lp-PLA<sub>2</sub> est importante pendant la 1<sup>ère</sup> année, plus il y a diminution des événements CV**

Cette diminution de Lp-PLA<sub>2</sub> prédit très significativement les événements CV, indépendamment de la diminution de cholestérol-LDL, et pourrait compter pour plus de la moitié des bénéfices de la pravastatine.



Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> activity is increased in patients with definite familial hypercholesterolemia compared with other forms of hypercholesterolemia

A. Mattina<sup>a,b,e,\*</sup>, D. Rosenbaum<sup>a,b,f</sup>, R. Bittar<sup>d</sup>, D. Bonnefont-Rousselot<sup>d,g,h</sup>, D. Noto<sup>e</sup>, M. Averna<sup>e</sup>, E. Bruckert<sup>a,c</sup>, P. Giral<sup>a,c</sup>

**Objectif:** évaluer les différences d'activité Lp-PLA<sub>2</sub> chez des patients hypercholestérolémiques avec ou sans hypercholestérolémie familiale (FH) définie

**Population:** 469 patients en HDJ de Prévention CV à la Pitié-Salpêtrière.  
C-LDL > 4,14 mmol/L et/ou traitement par statine  
Score Dutch (ATCD familiaux, ATCD personnels, signes cliniques, analyse moléculaire) (Marks D et al. Atherosclerosis 2003;168:1) → 2 groupes:  
- score ≥ 8: FH définie (**groupe DFH**)  
- score < 8: FH non définie (**groupe NDFH**)

**Résultats:** Activité Lp-PLA<sub>2</sub> (nmol/mL/min) plus élevée chez les DFH que chez les NDFH, indépendamment du cholestérol-LDL



Lp-PLA<sub>2</sub>: Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>;  
 DFH: definite familial hypercholesterolemia;  
 NDFH: non-definite familial hypercholesterolemia.

	Lp-PLA <sub>2</sub>		
	R <sup>2</sup>	β	p
Overall Model	0.55		<0.0001
Age, years		-0.33 ± 0.15	<b>0.0240</b>
Sex (men = 1)		19.44 ± 3.91	<0.0001
Definite FH diagnosis (yes = 1)		9.36 ± 4.48	<b>0.0373</b>
LDL-Cholesterol, mmol/L		17.93 ± 1.43	<0.0001
HDL-Cholesterol, mmol/L		-29.48 ± 4.34	<0.0001
Statins (yes = 1)		-9.30 ± 4.50	<b>0.0394</b>
Systolic BP, mmHg		-0.21 ± 0.14	0.1406

FH: Familial Hypercholesterolemia; LDL: low density lipoprotein;  
 HDL: high density lipoprotein; BP: blood pressure.



Implication possible de l'inflammation artérielle dans la survenue des accidents CV prématurés chez les patients FH → nécessité d'identifier ces patients (≈1/200 dans les pays occidentaux)

Variables indépendamment associées avec la Lp-LA<sub>2</sub>

## Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relationship with markers of subclinical cardiovascular disease: A systematic review

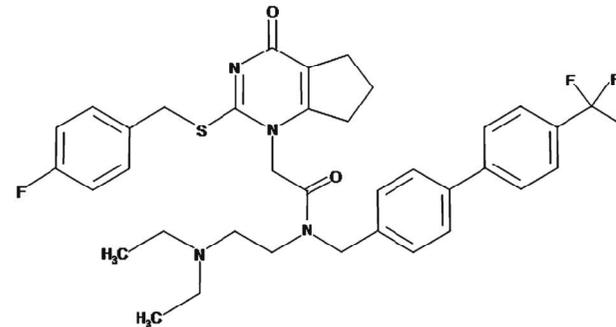
Younous *et al.*, *J Clin. Lipidol.* 2017; 11: 328-337

- **But: étudier la relation entre Lp-PLA<sub>2</sub> et maladie CV sub-clinique** (calcifications carotidiennes, épaisseur intima-media (EIM), dysfonction endothéliale) chez des sujets sans ATCD CV.
- Sur 144 articles, **13 études** retenues:
  - 3 sur 6 → association significative entre score calcique et Lp-PLA<sub>2</sub>
  - 3 sur 5 → EIM plus élevée chez sujets à forte Lp-PLA<sub>2</sub>
  - 1 sur 2 → relation avec dysfonction endothéliale
- ⇒ **Variabilité ++++**, en relation notamment avec:
  - Pas mesure des 3 éléments dans toutes les études
  - Lp-PLA<sub>2</sub> masse ou activité?
- **Pas de conclusion claire** sur l'utilité du dosage de Lp-PLA<sub>2</sub> dans le diagnostic et la prise en charge de la pathologie CV sub-clinique

## Essais thérapeutiques: inhibiteurs de Lp-PLA<sub>2</sub> (1/2)

- **Hypothèse:** Lp-PLA<sub>2</sub> libère des substances pro-inflammatoires ⇒ inhiber son activité peut avoir une action de protection vasculaire, en association aux hypolipémifiants
- ✓ Étude à grande échelle: porteurs de l'allèle nul V279F sont protégés des maladies CV (Jang *et al. PloS One* 2011; 6: e18208)

- **Darapladib:** inhibiteur de Lp-PLA<sub>2</sub>



- ✓ ↓ développement des lésions d'athérosclérose, leur contenu en macrophages, l'inflammation des plaques dans modèles expérimentaux (Rosenson et Stafforini, *J Lipid Res* 2012; 53: 1767-1782)

## Essais thérapeutiques: inhibiteurs de Lp-PLA<sub>2</sub> (2/2)

### • Essais cliniques avec Darapladib → résultats non probants:

- ✓ **Integrated Biomarker and Imaging Study 2** (Serruys et al. *Circulation* 2008; 118: 1172-1182): pas d'effet sur déformabilité, composition et taille des plaques d'athérome, CRP, et volume total d'athérome. Limitation de l'expansion du core nécrotique (imagerie).
- ✓ **STABILITY** (*STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIb Therapy*) (White et al., *Am Heart J* 2010; 160: 655-661; *New Engl J Med* 2014; 370: 1702-1711): pas de modification de mortalité CV, IDM ou AVC chez des patients coronariens stables
- ✓ **SOLID-TIMI 52** (*The Stabilisation Of pLaques using Darapladib-Thrombolysis In Myocardial Infarction 52*) (<http://www.gsk.com/media/press-releases/2014>): pas de réduction des événements CV après SCA.

### • Remarques:

- ✓ Dans STABILITY, la Lp-PLA<sub>2</sub> n'est pas un critère d'inclusion ou d'exclusion
- ✓ Absence de données sur Lp-PLA<sub>2</sub> dans STABILITY (Lp-PLA<sub>2</sub> basale, ou suivi)
- ✓ De fortes doses de statine réduisent la Lp-PLA<sub>2</sub> jusqu'à -35%
- ✓ Dans STABILITY, le Darapladib dans cette population (valeurs basses de cholestérol-LDL (78,0 mg/dL, soit 2,02 mmol/L) et PA 132/77 mm Hg) ne diminue pas le risque de mort par accidents CV.



Available online at [www.jbr-pub.org](http://www.jbr-pub.org)

Open Access at PubMed Central

**JBR**

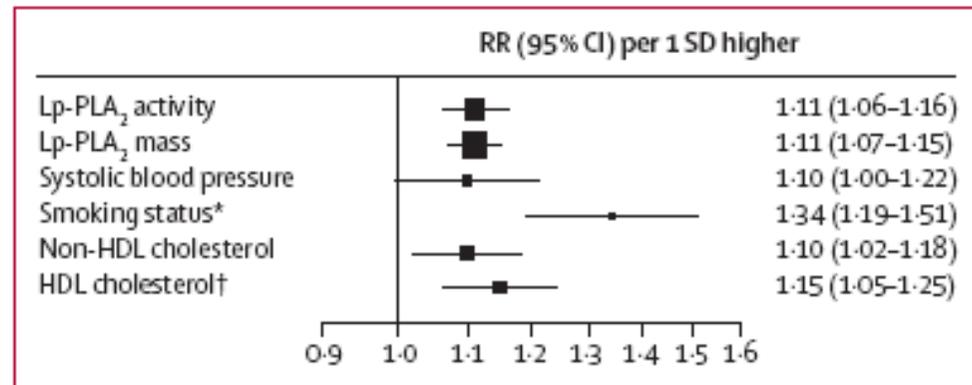
The Journal of Biomedical Research, 2017, 31(00):1-9

Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> as important determinants of Lp(a) functionality and pathophysiological role

Alexandros D. Tselepis<sup>✉</sup>

- **Liaison** de Lp-PLA<sub>2</sub> à la Lp(a): **par apoB-100** (pas par apo(a))
- Enrichissement > **aux LDL** en Lp-PLA<sub>2</sub>
- Activité catalytique différente selon les isoformes de Lp(a): **activité basse associée aux petites isoformes** ⇒ séquestration des PL oxydés sur ces isoformes ⇒ corrélation forte entre petites isoformes et [PL oxydés/apoB] dans le plasma
  - rôle important dans la fonctionnalité de la Lp(a) qui se lie à des PL oxydés
- **Inhibition de la Lp-PLA<sub>2</sub> par Darapladib** uniquement testée sur plasma total et sur LDL,
  - quid sur Lp(a) et sur HDL?
  - pourrait expliquer les résultats décevants des essais de phase 3?

# DISCUSSION/ CONCLUSIONS (1/3)



- **Niveaux élevés de Lp-PLA<sub>2</sub> , ou variation de Lp-PLA<sub>2</sub> sous traitement, prédictifs d'événements CV**

- ✓ Facteur de risque indépendant: sous-étude de LIPID sur 6500 patients  
⇒ la réduction de Lp-PLA<sub>2</sub> prédit très significativement la réduction des événements CV ultérieurs (*White et al. J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000360)

- ✓ Méta-analyse sur près de 80000 patients (32 études prospectives): Lp-PLA<sub>2</sub> est un biomarqueur prédictif d'événements CV (*Thomson et al., Lancet* 2010; 375: 1536-1544)

# DISCUSSION/CONCLUSIONS

## (2/3)

- Mesure de Lp-PLA<sub>2</sub> réservée à des **patients à risque CV modéré ou élevé**, plutôt qu'à une population saine ou à faible risque CV (Cai *et al. Dis. Markers* 2013; 34: 323-331)
  - ⇒ **valeur additionnelle aux facteurs de risque classiques** pour identifier patients à haut risque CV et intensifier les interventions
- Lp-PLA<sub>2</sub> : **rôle spécifique de site** dans l'inflammation de la plaque et son développement ? (Fenning *et al. J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4(2). pii: e001477)
- Activité Lp-PLA<sub>2</sub> élevée: reflèterait une **réponse au stress pro-inflammatoire?** (Marathe *et al. J. Lipid Res.* 2014; 55. 1847-1854)

# DISCUSSION/CONCLUSIONS

## (3/3)

### Controverses

- Lp-PLA<sub>2</sub> liée aux HDL aurait une fonction anti-oxydante → rôle anti-inflammatoire

≠ Lp-PLA<sub>2</sub> liée aux LDL → fonction pro-inflammatoire (Rallidis *et al.* JACC 2012; 60: 2053-2060)

- **Études génétiques:** mutation (V279) sur *PLA2G7* (surtout Japon) → perte partielle ou complète de l'activité Lp-PLA<sub>2</sub> avec études montrant un **effet pro-inflammatoire de Lp-PLA<sub>2</sub>** (Jang *et al. Plos One.* 2011; 6: e18208)