



**HAL**  
open science

# La phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (Lp-PLA2) : biomarqueur pertinent et cible thérapeutique ?

Dominique Bonnefont-Rousselot

► **To cite this version:**

Dominique Bonnefont-Rousselot. La phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (Lp-PLA2) : biomarqueur pertinent et cible thérapeutique ?. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2024, Online ahead of print. 10.1016/j.pharma.2024.08.011 . hal-04734518

**HAL Id: hal-04734518**

**<https://cnrs.hal.science/hal-04734518v1>**

Submitted on 14 Oct 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**La phospholipase A<sub>2</sub> associée aux lipoprotéines (Lp-PLA<sub>2</sub>) : biomarqueur pertinent et cible thérapeutique ?**

**Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) : relevant biomarker and therapeutic target ?**

Dominique Bonnefont-Rousselot

Service de Biochimie métabolique, Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix (AP-HP), 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France

Université Paris Cité, UFR de Pharmacie, CNRS, Inserm, UTCBS, Paris, France

Correspondance :

Pr Dominique Bonnefont-Rousselot, Service de Biochimie métabolique, Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix (AP-HP), 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France

Tél : (33) 1 42 16 20 58. FAX : (33) 1 42 16 20 33. Mail : [dominique.rousselot@aphp.fr](mailto:dominique.rousselot@aphp.fr)

## Résumé

Depuis une quinzaine d'années, de nombreuses études cherchent à identifier le rôle de la phospholipase A<sub>2</sub> associée aux lipoprotéines (Lp-PLA<sub>2</sub>) dans les pathologies ayant une composante d'inflammation vasculaire, parmi lesquelles l'athérosclérose. Malgré les résultats décevants des essais cliniques utilisant le darapladib, inhibiteur de la Lp-PLA<sub>2</sub>, de nouvelles données physiopathologiques, épidémiologiques et génétiques ont permis le développement de nouveaux inhibiteurs. De récentes études montrent en outre que la Lp-PLA<sub>2</sub> est impliquée dans des pathologies à composante vasculaire autres que l'athérosclérose (accident vasculaire cérébral ischémique, maladie d'Alzheimer et démences d'origine vasculaire, diabète, cancers...) et que son inhibition pourrait présenter des effets thérapeutiques bénéfiques dans ces pathologies. Cette revue vise à présenter de nouvelles données sur la Lp-PLA<sub>2</sub> et à évaluer son intérêt actuel en tant que biomarqueur mais aussi en tant que cible thérapeutique.

## Abstract

Over the last fifteen years, numerous studies have sought to decipher the role of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) in vascular inflammation-related diseases, notably atherosclerosis. Despite the disappointing results of clinical trials using the Lp-PLA<sub>2</sub> inhibitor darapladib, new pathophysiological, epidemiological and genetic data have enabled the development of new inhibitors. Recent studies also show that Lp-PLA<sub>2</sub> is involved in vascular inflammation-related diseases other than atherosclerosis (ischemic stroke, Alzheimer's disease and vascular dementia, diabetes, cancers...), and inhibition of Lp-PLA<sub>2</sub> could have beneficial therapeutic in these diseases. This review aims to present new data on Lp-PLA<sub>2</sub> and to evaluate its current interest as a biomarker but also as a therapeutic target.

**Mots-clés** : biomarqueur ; cible thérapeutique ; inflammation vasculaire ; inhibiteurs ; phospholipase A<sub>2</sub> associée aux lipoprotéines (Lp-PLA<sub>2</sub>)

**Keywords**: biomarker ; inhibitors ; lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) ; therapeutic target ; vascular inflammation

## Introduction

Les maladies vasculaires regroupent une grande variété de pathologies à fort impact en santé publique, telles que l'athérosclérose, les maladies artérielles périphériques, les maladies cérébrovasculaires, les anévrismes ou la rétinopathie... [1]. Dans ces pathologies, l'inflammation joue un rôle-clé, notamment dans la progression de la maladie [2,3]. Une réponse inflammatoire non contrôlée est en effet susceptible d'induire une dysfonction endothéliale, responsable du développement et de la progression de pathologies vasculaires [3,4]. Ainsi, la résolution de l'inflammation, en ciblant et régulant des voies de signalisation pro- et anti-inflammatoires, pourrait constituer une stratégie thérapeutique d'intérêt pour traiter les maladies vasculaires [5].

La phospholipase A<sub>2</sub> associée aux lipoprotéines (Lp-PLA<sub>2</sub>) est impliquée dans les phénomènes d'inflammation vasculaire [6]. Pour rappel, elle fait partie du groupe VII de la superfamille des PLA<sub>2</sub>, superfamille qui comporte 6 types et est divisée en 16 groupes [7]. Principalement produite par les macrophages, la Lp-PLA<sub>2</sub> circule dans le sang sous forme d'un complexe avec les lipoprotéines de basse densité (LDL) et de haute densité (HDL) [8]. Initialement dénommée *Platelet Activating Factor AcetylHydrolase* (PAF-AH) en raison de son activité sur le PAF, elle peut hydrolyser les phospholipides oxydés des LDL, principalement les phosphatidylcholines oxydées, en générant des médiateurs pro-inflammatoires que sont les lysophosphatidylcholines (lyso-PC) et les acides gras oxydés [6,9,10]. En particulier, les lyso-PC peuvent avoir des effets délétères sur différents types cellulaires : cellules endothéliales, cellules musculaires lisses, monocytes/macrophages, neutrophiles, lymphocytes T ; elles peuvent affecter la viabilité cellulaire, l'adressage des cellules de l'inflammation, et les réponses fonctionnelles des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses [6]. Les acides gras oxydés et les lyso-PC promeuvent l'expression de molécules d'adhésion, stimulent la production de cytokines (TNF- $\alpha$ , interleukine-6) et attirent les monocytes/macrophages vers l'intima artérielle [11,12]. Un cercle vicieux peut alors s'établir car le recrutement de cellules inflammatoires au sein des plaques d'athérosclérose conduit à une production supplémentaire de Lp-PLA<sub>2</sub> par les macrophages activés et les cellules spumeuses [13-15]. Les LDL oxydées ainsi que les acides gras oxydés et les lyso-PC générés par l'action de la Lp-PLA<sub>2</sub> participent au développement de la plaque

d'athérosclérose et conduisent à la formation d'un centre nécrotique, ce qui peut favoriser la rupture de la plaque, conduisant ainsi à un événement cardiovasculaire (CV) grave [12]. Des concentrations élevées de Lp-PLA<sub>2</sub> et de lyso-PC sont retrouvées dans les plaques à fine chape fibreuse et susceptibles de se rompre, alors qu'elles sont presque indétectables dans les plaques stables [13,16], ce qui avait amené la Lp-PLA<sub>2</sub> à être considérée comme un marqueur du risque de rupture des plaques [6].

Des études épidémiologiques ayant montré que des concentrations et/ou activités plasmatiques élevées de Lp-PLA<sub>2</sub> étaient associées à des pathologies vasculaires [16-18], les effets d'une inhibition de l'activité Lp-PLA<sub>2</sub> ont été évalués dans des modèles animaux et dans des essais cliniques. Malheureusement, le darapladib, inhibiteur de la Lp-PLA<sub>2</sub>, n'a pas fait preuve de résultats probants dans deux essais cliniques menés dans le contexte de maladies CV [19,20]. Toutefois, des résultats favorables ont pu être obtenus avec des inhibiteurs de la Lp-PLA<sub>2</sub>, notamment dans la maladie d'Alzheimer [21] ou dans l'œdème maculaire du diabétique [22].

Les nouvelles avancées dans la connaissance de l'implication de la Lp-PLA<sub>2</sub> dans diverses pathologies à composante vasculaire, ainsi que les données générées par les essais cliniques utilisant le darapladib dans un contexte de pathologies CV [23], ont permis de reconsidérer l'intérêt de la Lp-PLA<sub>2</sub> non seulement en tant que biomarqueur mais aussi en tant que cible thérapeutique. Après quelques rappels sur le mécanisme d'action de la Lp-PLA<sub>2</sub>, seront abordées dans cette revue les principales fonctions biologiques de la Lp-PLA<sub>2</sub> et son implication en pathologie, une discussion sur les résultats décevants de l'inhibition de la Lp-PLA<sub>2</sub> en pathologie CV et des pistes de recherche en vue d'une meilleure compréhension du rôle de la Lp-PLA<sub>2</sub> et de son intérêt en tant que biomarqueur et/ou cible thérapeutique.

## **1 - Rappels sur le mécanisme d'action de la Lp-PLA<sub>2</sub>**

Comme évoqué dans l'introduction, la Lp-PLA<sub>2</sub> hydrolyse les phospholipides oxydés des LDL, et son action conduit à la production de lyso-PC (Figure 1) qui sont notamment impliquées dans le recrutement monocyttaire et la dégranulation des polynucléaires neutrophiles. La Lp-PLA<sub>2</sub> est une sérine-lipase de 45 kDa, comportant 441 acides aminés, calcium-indépendante [24]. Elle est codée par le gène *PLA2G7* qui est situé sur le chromosome 6p21.2-p12 et

comporte 12 exons ; de nombreux polymorphismes décrits par Stafforini en 2009 [25] ont été associés à des conséquences fonctionnelles et cliniques. Ces dernières ont surtout été rapportées dans le domaine des pathologies cardio- et cérébro-vasculaires [13]. Pour rappel, la Lp-PLA<sub>2</sub> est principalement produite et sécrétée par les cellules intervenant dans les phénomènes d'inflammation chronique, à savoir les monocytes/macrophages, les lymphocytes T, les mastocytes [26]. Après sécrétion, la Lp-PLA<sub>2</sub> circule au niveau plasmatique sous forme liée aux lipoprotéines LDL et HDL, environ 80% de l'activité étant portée par les LDL [7]. La Lp-PLA<sub>2</sub> est préférentiellement associée aux LDL petites et denses, et aux HDL3c qui sont des HDL de très haute densité. Une faible proportion de Lp-PLA<sub>2</sub> est retrouvée liée aux lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et à la lipoprotéine (a) [Lp(a)] ; toutefois, chez des sujets présentant une concentration élevée de Lp(a), l'affinité de la Lp-PLA<sub>2</sub> pour la Lp(a) est supérieure à celle pour les LDL. Compte tenu de sa faible abondance, seule une petite proportion des lipoprotéines circulantes transporte la Lp-PLA<sub>2</sub> [27]. La distribution dynamique de la Lp-PLA<sub>2</sub> entre les particules de lipoprotéines influence probablement la physiopathologie et les conséquences cliniques et constitue certainement un point de discussion à prendre en compte pour interpréter les résultats des essais cliniques utilisant des inhibiteurs de la Lp-PLA<sub>2</sub> [8].

Une revue détaillée sur la structure et le mécanisme d'action de la Lp-PLA<sub>2</sub> est proposée par Huang et al. [13].

## **2 - Fonctions biologiques de la Lp-PLA<sub>2</sub> et implication en pathologie**

Il est possible de considérer une dualité d'action de la Lp-PLA<sub>2</sub>. En effet, l'activité PAF-AH avait été initialement rapportée comme anti-inflammatoire, en lien avec la capacité de la Lp-PLA<sub>2</sub> d'hydrolyser le PAF et les phospholipides oxydés des LDL, composés induisant des réponses inflammatoires [28]. Toutefois, comme précédemment décrit, il est plus généralement considéré que la Lp-PLA<sub>2</sub> participe au développement et à la progression de l'inflammation, justement en raison des produits d'hydrolyse que sont les acides gras oxydés et les lyso-PC [7,10] (Figure 1). De même, la liaison de la Lp-PLA<sub>2</sub> à différentes classes de lipoprotéines peut induire des effets opposés : ainsi, la Lp-PLA<sub>2</sub> liée aux LDL et à la lipoprotéine (a) [Lp(a)] induit des actions proinflammatoires et athérogènes, alors que celle qui est associée aux HDL exerce des effets anti-inflammatoires et anti-athérogènes [29].

Si l'implication de la Lp-PLA<sub>2</sub> a dans un premier temps été essentiellement rapportée dans le cadre de l'athérosclérose, elle est à présent considérée également dans d'autres pathologies à composante vasculaire (Figure 1).

## 2.1 - Athéroclérose

L'athérosclérose, à l'origine de la majorité des événements CV, est une pathologie systémique impliquant un effet combiné de l'inflammation et de facteurs immunologiques [30]. Les phases initiales de l'athérogenèse mettent en jeu l'entrée des LDL dans l'intima, site du développement de la plaque, et l'oxydation de ces LDL. Le rôle proathérogène de la Lp-PLA<sub>2</sub> a été mis en relation avec son activité sur les phospholipides oxydés générant des produits proinflammatoires (lyso-PC et acides gras oxydés) susceptibles de promouvoir le développement de la plaque d'athérosclérose et de participer à la formation d'un centre nécrotique. Ainsi, des concentrations élevées de Lp-PLA<sub>2</sub> et de lyso-PC ont été retrouvées dans les plaques présentant une fine chape fibreuse et dans celles ayant subi une rupture, alors que la Lp-PLA<sub>2</sub> était pratiquement absente des plaques stables [16]. Cette activité proathérogène de la Lp-PLA<sub>2</sub>, ainsi que des études menées chez l'animal, montraient un lien causal de la Lp-PLA<sub>2</sub> dans la régulation de l'homéostasie lipidique ; de même, plus récemment, un effet protecteur de la déficience en Lp-PLA<sub>2</sub> a été observé chez des lapins KO pour l'enzyme, obtenus par la technologie CRIPSR/Cas9 [31].

La Lp-PLA<sub>2</sub> était considérée comme un biomarqueur fiable de risque CV et son activité était rapportée comme un marqueur prédictif indépendant de maladie coronarienne dans la population générale (pour exemples : [32-37]). En 2014, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé l'évaluation de la Lp-PLA<sub>2</sub> chez les patients ne présentant pas de maladie coronarienne existante mais en tant que marqueur de risque d'événements cardiaques [38]. La Société Européenne de Cardiologie (*European Society of Cardiology*) a également recommandé d'utiliser la Lp-PLA<sub>2</sub> comme outil plus fin d'évaluation du risque chez des patients présentant un risque élevé de récurrence d'un événement athérothrombotique, et les sociétés américaines (*American Heart Association* et *American Stroke Association*) ont recommandé qu'une mesure de la Lp-PLA<sub>2</sub> soit faite chez des patients sans maladie CV afin d'aider à l'identification des patients à risque élevé d'AVC [39].

D'après ces premières études, la Lp-PLA<sub>2</sub> pouvait représenter un index d'inflammation systémique et ainsi servir de marqueur de risque indépendant pour les maladies CV [40-41]. Ceci était notamment conforté par une méta-analyse basée sur des études prospectives montrant une relation entre la Lp-PLA<sub>2</sub> et l'incidence de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral et de mortalité CV [33]. Ainsi, des recommandations américaines et européennes incluait la mesure de l'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub> parmi les biomarqueurs d'intérêt pour la stratification du risque chez les sujets atteints de maladies CV liées à l'athérosclérose [15], en particulier chez les sujets présentant un risque CV modéré et chez ceux à haut risque d'événement athérotrombotique. Ceci permettait de guider le traitement hypolipémiant pour abaisser la concentration de cholestérol-LDL au-dessous du seuil initialement fixé.

De telles recommandations ont été abandonnées en raison du manque d'études examinant le degré d'amélioration obtenu grâce à la Lp-PLA<sub>2</sub> par rapport aux modèles traditionnels de prédiction de risque [42-45]. Il serait nécessaire de disposer d'un modèle robuste validé utilisant la Lp-PLA<sub>2</sub> pour prédire les suites d'une maladie coronarienne afin de pouvoir utiliser ce test dans la prise en charge des patients [46]. En effet, bien que la Lp-PLA<sub>2</sub> soit associée au risque de maladie CV liée à l'athérosclérose, l'activité ou la concentration de Lp-PLA<sub>2</sub> décroît après traitement par différents médicaments incluant statines, ézétimibe, fibrates, acides gras omega-3 [47-52] ; chez les patients traités, l'activité et la concentration de Lp-PLA<sub>2</sub> ne peuvent ainsi plus être utilisés comme mesure de réponse au traitement.

L'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub> considérée comme proathérogène a conduit au développement d'inhibiteurs de la Lp-PLA<sub>2</sub>, parmi lesquels le darapladib qui a été le plus étudié [53]. Cet inhibiteur a été testé dans des maladies CV telles que la maladie coronarienne, l'athérosclérose, l'ischémie myocardique et l'insuffisance cardiaque [54,55]. Campos et al. [56] ont résumé les principales études précliniques et cliniques ayant utilisé le darapladib dans l'athérosclérose. En particulier, deux grands essais de phase III visaient à stabiliser les plaques d'athérosclérose par traitement par le darapladib [STABILITY, (*STabilization of Atherosclerosis plaque By initiation of darapLadib Therapy*)] [19,54] ou en utilisant le darapladib et la thrombolyse dans l'infarctus du myocarde [SOLID-TIMI 52 (*The Stabilisation Of pLaques using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52*)] [55]. Ces essais

n'ont pas réussi à atteindre leur critère d'évaluation principal, c'est-à-dire respectivement diminuer le risque de décès d'origine CV, par infarctus ou accident vasculaire cérébral (AVC), et réduire le décès d'origine coronarienne, par infarctus ou lors de la revascularisation coronarienne en urgence. Ainsi, l'étude STABILITY, multicentrique, randomisée, en double aveugle, vs. placebo, avait porté sur 15 828 patients coronariens stables, suivis pendant une durée médiane de 3,7 ans ; chez ces patients, l'utilisation du darapladib (160 mg/j) n'avait conduit à une modification ni de la mortalité CV, ni de la survenue d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Comparativement au placebo, le darapladib avait toutefois réduit la vitesse de survenue des événements coronariens. Dans l'étude SOLID-TIMI 52, également multicentrique, randomisée, en double aveugle, vs. placebo, 13 026 patients avec syndrome coronarien aigu avaient été suivis pendant une durée médiane de 2,5 ans, et il n'avait pas été observé de réduction des événements CV (mortalité CV, infarctus du myocarde, AVC) chez ceux traités par darapladib (160 mg/j). Il serait donc possible de conclure à une absence d'efficacité du darapladib. Toutefois, certains points sont à souligner : ainsi, dans STABILITY, la Lp-PLA<sub>2</sub> ne faisait pas partie des critères d'inclusion ou d'exclusion, et ni les données basales sur la Lp-PLA<sub>2</sub>, ni son suivi n'étaient inclus dans l'analyse statistique de l'étude. Par ailleurs, près de 95% des patients recevaient des statines ; or, comme déjà précisé, de fortes doses de statine peuvent réduire la valeur de Lp-PLA<sub>2</sub> (concentration massique et activité) jusqu'à -35% [57] ; dans cette étude, la Lp-PLA<sub>2</sub> présentait donc probablement des valeurs basses de l'enzyme, et l'action d'un inhibiteur de Lp-PLA<sub>2</sub> sur des valeurs basses était vraisemblablement peu efficace. Enfin, les données de STABILITY montraient que le darapladib dans cette population présentant des concentrations basses de cholestérol-LDL (0,78 g/L, soit 2,02 mmol/L) et une pression artérielle non élevée (132/77 mmHg) ne diminue pas le risque de décès par accident CV. Il a ainsi été suggéré que la Lp-PLA<sub>2</sub> soit un biomarqueur d'inflammation vasculaire plutôt qu'un élément causal de pathologie CV [58,59]. Cette conclusion a pu être confirmée par des études génétiques. Ainsi, une méta-analyse de pharmacogénétique a été menée sur plus de 23 000 sujets issus des deux essais mentionnés plus haut utilisant le darapladib [23] ; elle a montré qu'aucun des variants identifiés (nouveaux allèles nuls du gène *PLA2G7*) ni aucun des loci associés avec l'activité basale de la Lp-PLA<sub>2</sub> n'était en lien avec les critères d'évaluation de l'efficacité du darapladib. Cette observation a été confirmée dans une autre étude génétique comportant 261 950

participants, étude qui a montré que ni les allèles diminuant l'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub> ni le traitement par darapladib n'étaient reliés au risque de maladie coronarienne [60].

Actuellement, la Lp-PLA<sub>2</sub> pourrait encore être utilisée comme l'un des biomarqueurs pronostiques chez des patients présentant un syndrome métabolique, ou un diabète, ou ceux ayant déjà présenté une maladie CV en lien avec l'athérosclérose [36,46]. Une étude récente a été conduite rétrospectivement chez 232 patients atteints de maladie coronarienne (les patients étant répartis en 3 groupes : avec infarctus du myocarde, ou angor instable ou angor stable) comparativement à 75 sujets témoins [61] ; elle a mis en évidence des concentrations sériques d'homocystéine et de Lp-PLA<sub>2</sub> différentes selon les groupes, permettant ainsi de conclure que des concentrations élevées d'homocystéine et de Lp-PLA<sub>2</sub> constituaient des facteurs de risque indépendants de maladie coronarienne et présentaient un intérêt pour le diagnostic, le traitement, la prévention de ces pathologies.

Enfin, la Lp-PLA<sub>2</sub> (concentration massique et activité) a pu être considérée comme un biomarqueur plasmatique utile de risque de maladie artérielle périphérique, associée au biomarqueur classique qu'est la protéine C-réactive (CRP) [62], ce qui signe également son utilité afin de prédire une athérosclérose même subclinique [63]. De manière similaire, Acosta et al. [64] ont relevé l'intérêt de l'activité Lp-PLA<sub>2</sub> associée à d'autres biomarqueurs dont la CRP, dans le cadre de la maladie artérielle incidente des membres inférieurs.

## **2.2 - Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique**

Plusieurs études ont rapporté qu'une concentration élevée de Lp-PLA<sub>2</sub> était associée à un risque accru d'AVC ischémique aigu ainsi qu'à la sévérité de l'AVC [65,66]. Par ailleurs, l'épaisseur intima-media au niveau carotidien a pu être utilisée pour prédire le risque d'AVC ischémique [67,68]. Une étude réalisée sur 368 patients, dont 148 présentaient un infarctus cérébral associé à une athérosclérose des grosses artères, a montré que l'utilisation de la Lp-PLA<sub>2</sub> sérique, en association avec la myéloperoxydase (MPO) qui est un marqueur reflétant l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages, pouvait constituer un biomarqueur prédictif de cet événement clinique [69] ; l'intérêt dans ce cadre apparaît cependant quelque peu relatif, car l'imagerie permet généralement un diagnostic de ce type d'infarctus cérébral. Chez les patients souffrant d'un AVC ischémique aigu, il a été montré

que la Lp-PLA<sub>2</sub> était un facteur de risque indépendant pour une épaisseur intima-media élevée au niveau carotidien, et l'établissement de valeurs-seuils (concentration de Lp-PLA<sub>2</sub> comprise entre 157 et 279 ng/mL) a permis de déterminer un risque élevé de rupture de plaque [70].

Une récente étude de randomisation mendélienne s'est intéressée au lien entre AVC ischémique et activité Lp-PLA<sub>2</sub> [71]. Elle était basée sur une méta-analyse incluant 13 664 sujets européens ; cinq polymorphismes en lien avec l'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub> ont été considérés comme variables instrumentales. L'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub> était associée de façon causale avec les AVC touchant les grosses artères, mais pas avec les AVC ischémiques toutes causes, ni ceux touchant les petits vaisseaux, ni les AVC cardioemboliques. Cette étude est donc en faveur d'un rôle causal de la Lp-PLA<sub>2</sub> uniquement dans les AVC touchant les grosses artères, l'activité Lp-PLA<sub>2</sub> pouvant ainsi constituer un biomarqueur dans la prévention de ces AVC.

### **2.3 - Maladie d'Alzheimer et démences d'origine vasculaire**

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus fréquente des démences touchant les sujets âgés et se caractérise par le dépôt de peptide amyloïde (A $\beta$ ) et d'« enchevêtrements neurofibrillaires » formés par la protéine tau au niveau cérébral [72]. L'hypothèse d'une rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE) a été évoquée dans la MA, en lien avec une ouverture des jonctions serrées et une réponse inflammatoire [73,74]. Notons que les lyso-PC générées par l'activité Lp-PLA<sub>2</sub> peuvent aussi induire une perte de péricytes au niveau du système nerveux central, ce qui indique une altération de la BHE [75].

Un dysfonctionnement neurovasculaire précoce pouvant participer aux premières phases du développement de la MA et être sous-diagnostiqué, la Lp-PLA<sub>2</sub> a été proposée en tant que biomarqueur de l'inflammation vasculaire et afin de mieux déterminer son rôle dans la MA [76]. Malheureusement, les études ont abouti à de nombreux résultats inconsistants, caractérisés par un manque d'association significative entre concentration massique de Lp-PLA<sub>2</sub> et MA [77,78]. La plus grande étude observationnelle, portant sur 6 713 sujets, avait montré que les sujets sains dont l'activité Lp-PLA<sub>2</sub> se situait dans le quartile le plus élevé présentaient un plus haut risque de démence toutes causes confondues, mais l'absence de

mesure du cholestérol-LDL, hautement corrélé avec la Lp-PLA<sub>2</sub>, empêchait de tirer des conclusions fiables [79]. Une étude cas-témoin avait toutefois montré que des concentrations élevées de Lp-PLA<sub>2</sub> étaient associées de façon indépendante à un risque accru de MA [80]. De même, Fitzpatrick et al. [81] avaient montré dans une grande étude longitudinale incluant 3 320 participants de la *Cardiovascular Health Study*, âgés de plus de 65 ans et suivis pendant 5,4 ans, que les sujets avec des concentrations massives de Lp-PLA<sub>2</sub> situées dans le quartile supérieur présentaient 50% plus de risque de développer une démence, comparativement à ceux ayant des valeurs situées dans le quartile le plus bas. Parmi les sous-types de démences, le risque de développer une MA était multiplié par deux chez les sujets du quartile le plus élevé des concentrations de Lp-PLA<sub>2</sub> comparativement à ceux du quartile le plus bas.

Une récente étude a montré que les niveaux élevés d'activité sérique de la Lp-PLA<sub>2</sub> étaient associés au diagnostic de démence d'origine vasculaire, et que cette association était indépendante de potentiels facteurs confondants tels que les concentrations de cholestérol-LDL ou de cholestérol-HDL, le sexe, l'âge, la présence d'un diabète ou de maladies CV [82]. À l'inverse, dans cette étude, l'activité Lp-PLA<sub>2</sub> n'était pas significativement augmentée chez des patients présentant des déficits cognitifs légers, et ne permettait pas de prédire une évolution vers la démence, malgré une tendance à observer des valeurs plus élevées chez les patients évoluant vers une démence vasculaire par rapport à ceux restant stables ou évoluant vers d'autres types de démences.

Des essais chez l'animal ont montré que des altérations neuronales semblables à celles développées dans la MA (dépôts excessifs de peptide A $\beta$ -42 dans les neurones pyramidaux) pouvaient être améliorées par utilisation de darapladib, inhibiteur de la Lp-PLA<sub>2</sub> [83]. Aussi, un essai randomisé de phase II a été conduit chez des patients atteints de maladie CV et de MA en utilisant un autre inhibiteur de la Lp-PLA<sub>2</sub>, le rilapladib, vs. placebo, pendant 24 semaines. Pour information, le darapladib comme le rilapladib sont des inhibiteurs sélectifs de la Lp-PLA<sub>2</sub> et des antagonistes potentiels du récepteur du PAF [84]. L'essai de phase II a montré que l'inhibition de la Lp-PLA<sub>2</sub> pouvait présenter des effets bénéfiques sur la progression de la MA [85]. Une baisse non significative des concentrations de marqueurs de la MA (protéine tau, 181-pTau, chaîne légère des neurofilaments) a été observée dans le

plasma et le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients traités ; en revanche, la concentration du peptide A $\beta$  est restée quasiment inchangée dans le plasma et le LCR, mais une amélioration significative des fonctions de mémoire a été notée. Cet effet positif des inhibiteurs de Lp-PLA<sub>2</sub> pourrait être en lien avec la prévention de la rupture de la BHE, de manière indépendante de la voie du peptide amyloïde habituellement explorée [85].

## 2.4 - Diabète

La Lp-PLA<sub>2</sub> peut être impliquée à la fois dans la macroangiopathie associée au diabète et au risque CV inhérent à cette pathologie, et dans les complications microangiopathiques du diabète, plus particulièrement la rétinopathie et la néphropathie diabétiques.

### 2.4.1 - Macroangiopathie diabétique

L'utilisation d'un ensemble de marqueurs incluant, outre la Lp-PLA<sub>2</sub>, le peptide natriurétique NT-proBNP, la 25-hydroxy-vitamine D3, la rénine, l'âge, le sexe masculin, la durée du diabète, a significativement amélioré la prédiction de survie CV à 10 ans chez des patients atteints de diabète de type 2, comparativement à l'algorithme classiquement utilisé (*UK Prospective Diabetes Study* [UKPDS]) [86]. En outre, des corrélations positives entre Lp-PLA<sub>2</sub> et facteurs athérogènes, ainsi qu'entre Lp-PLA<sub>2</sub> et un outil de mesure de la rigidité artérielle appelé CAVI (*Cardio Ankle Vascular Index*) permettant d'évaluer le risque CV, ont été observées chez des patients atteints de diabète de type 2 depuis plus de 10 ans [87]. La concentration sérique de Lp-PLA<sub>2</sub> a également été montrée associée à la progression des plaques d'athérosclérose documentée par angiographie coronarienne chez les sujets atteints de diabète de type 2 [88].

### 2.4.2 - Microangiopathie diabétique

Deux exemples illustrent l'implication de la Lp-PLA<sub>2</sub> dans le processus microangiopathique : la rétinopathie et la néphropathie diabétiques.

#### *Rétinopathie*

La rétinopathie diabétique fait partie des complications microvasculaires du diabète et est responsable de la perte de vision chez les patients diabétiques. Sa pathogenèse comporte

une perte de cellules endothéliales et de péricytes des capillaires rétiens, une altération de la barrière hémato-rétinienne et une néovascularisation [89]. Même si de nombreux mécanismes moléculaires sont à l'origine de cette pathologie, l'inflammation apparaît comme un élément critique dans le développement de la rétinopathie diabétique, sur le plan à la fois vasculaire et neurosensoriel [90,91]. Ceci a conduit à se poser la question de l'implication de la Lp-PLA<sub>2</sub> dans la rétinopathie diabétique. Ainsi, l'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub> est apparue plus élevée chez les patients diabétiques porteurs d'une rétinopathie proliférative (forme comportant la prolifération de nouveaux vaisseaux sanguins) que chez ceux atteints d'une rétinopathie non proliférative (avec microanévrismes, hémorragies rétiniennes, exsudat), et l'augmentation de l'activité Lp-PLA<sub>2</sub> était corrélée avec la sévérité de la rétinopathie [92]. Siddiqui et al. [18] ont mené une étude longitudinale visant à explorer l'association entre les niveaux d'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub>, la survenue et le changement de grade de la rétinopathie diabétique ; en divisant leur population en quatre quartiles basés sur l'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub>, ils ont montré que les patients du quartile le plus élevé présentaient un risque accru de mortalité comparativement à ceux du quartile le plus bas, et que le risque de développer une rétinopathie diabétique augmentait avec l'élévation de l'activité plasmatique de Lp-PLA<sub>2</sub> ; en outre, ces associations étaient indépendantes de la valeur du cholestérol-LDL et des autres facteurs de risque classiques, mais étaient sensibles à la proximité temporelle du décès ou du développement de la rétinopathie. Les auteurs ont ainsi proposé que la Lp-PLA<sub>2</sub> puisse être utilisée pour prédire l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique au cours du temps.

Un essai randomisé multicentrique en double aveugle a été mené pendant 3 mois avec le darapladib en tant qu'inhibiteur de la Lp-PLA<sub>2</sub> (n=36) vs. placebo (n=18). Il a montré une amélioration modeste de la vision et de l'œdème maculaire, fournissant ainsi une piste thérapeutique nouvelle pour le traitement de la rétinopathie diabétique [22], qui devra être confirmée par des essais à plus grande échelle.

### *Néphropathie*

La néphropathie diabétique est l'une des complications microvasculaires les plus fréquentes des patients diabétiques, susceptible de progresser vers l'insuffisance rénale. Une étude récente chez 342 patients atteints de diabète de type 2 a été menée afin d'étudier la

corrélation entre la concentration sérique de Lp-PLA<sub>2</sub> et le diagnostic de néphropathie diabétique précoce [93]. Les patients ont été divisés en 3 groupes, selon la valeur du rapport albumine/créatinine urinaire (RAC) : groupe dénommé DM de patients avec diabète sucré simple (RAC < 30 mg/g), groupe DN1 de patients avec néphropathie diabétique précoce (RAC 30-300 mg/g) et groupe DN2 avec néphropathie diabétique au stade clinique (RAC > 300 mg/g). Les résultats ont montré que la concentration de Lp-PLA<sub>2</sub> était plus élevée dans les groupes DN1 et DN2 que dans le groupe DM, avec en outre une augmentation progressive de la concentration de Lp-PLA<sub>2</sub> qui suivait l'aggravation de la néphropathie diabétique. Il a également été noté une corrélation positive de la concentration sérique de Lp-PLA<sub>2</sub> avec les concentrations de fibrinogène, de triglycérides, de cholestérol-LDL et d'hémoglobine glyquée. Selon cette étude, la Lp-PLA<sub>2</sub> constituait un marqueur indépendant pour évaluer la néphropathie diabétique précoce ; toutefois, les auteurs signalent une étude antérieure [94] qui considérait ce marqueur comme n'étant pas indépendant pour détecter la néphropathie diabétique et devant être utilisé en combinaison avec le dosage de haute sensibilité de la protéine C-réactive (hs-CRP). La pertinence de la Lp-PLA<sub>2</sub> comme biomarqueur dans cette pathologie reste donc encore à prouver.

## 2.5 - Cancers

La plupart des tissus tumoraux présentent de plus forts niveaux d'expression de Lp-PLA<sub>2</sub> que les tissus sains, et les échantillons de tumeurs invasives et métastatiques montrent une expression accrue du gène *PLA2G7* comparativement aux échantillons de la tumeur primaire [95]. Des études réalisées sur des cultures cellulaires issues de cancers du sein ont mis en évidence un rôle possible de *PLA2G7* dans la régulation des voies de signalisation liées à la transition épithélio-mésenchymateuse, dans l'expression de la vimentine et de la E-cadhérine ainsi que dans la migration cellulaire. Toutefois, des effets à la fois pro- et anti-tumorigènes ont pu être décrits pour la Lp-PLA<sub>2</sub>. Ainsi, en régulant le métabolisme de phospholipides bioactifs, la Lp-PLA<sub>2</sub> pourrait contrôler certains aspects de la progression tumorale [96].

Dans les cancers de la prostate, en particulier les cancers *ERG*-positifs, la Lp-PLA<sub>2</sub> pourrait s'avérer être un biomarqueur d'intérêt ou une cible thérapeutique. En effet, une surexpression de la Lp-PLA<sub>2</sub> est observée dans la plupart de ces cancers et est corrélée à

l'expression du facteur de transcription *ERG* qui est impliqué dans l'initiation et la progression du cancer [97]. En outre, des études fonctionnelles utilisant l'ARN interférence sur des cellules de cancer de la prostate ont montré qu'éteindre l'expression du gène *PLA2G7* conduisait à des effets antiprolifératifs, pro-apoptotiques et anti-migratoires [98]. Alinezhad et al. [99] ont même considéré *PLA2G7* comme un biomarqueur potentiel du cancer de la prostate. En effet, une diminution de l'invasion et de la prolifération tumorales a été observée après extinction de *PLA2G7* par un siRNA. Par ailleurs, le gène *PLA2G7* a été trouvé significativement associé à une altération du métabolisme des phospholipides dans le cancer de la prostate, suggérant ainsi un rôle-clé du gène dans la pathogenèse de ce cancer.

Un autre exemple est le cancer du côlon, dans lequel un rôle causal de la Lp-PLA<sub>2</sub> a été suggéré par Xu et al. [100] qui montrèrent que des souris KO pour *PLA2G7* présentaient une suppression de la polypose intestinale et de la formation de tumeurs du côlon. L'inhibition de Lp-PLA<sub>2</sub> pourrait ainsi constituer une approche thérapeutique pour ce cancer. Toutefois, une approche du management de certains cancers par inhibition de la Lp-PLA<sub>2</sub> doit être maniée avec précaution car la Lp-PLA<sub>2</sub> pourrait avoir un rôle bénéfique dans certains cas (mélanome, myélome multiple, glioblastome) ; il faudrait donc identifier des sous-types de cancers qui pourraient bénéficier d'une inhibition de cette enzyme.

## **2.6 - Autres pathologies**

L'utilisation de la Lp-PLA<sub>2</sub> en tant que biomarqueur a été évoquée dans d'autres pathologies comportant ou non une atteinte CV. Des exemples de ces pathologies sont présentés ci-dessous de manière non exhaustive.

Dans le domaine CV, la lipoprotéine Lp(a) est connue comme facteur de risque des maladies CV [101-102] et, par ailleurs, les phospholipides oxydés véhiculés par la Lp(a) pourraient participer à son rôle physiopathologique [29]. Ainsi, cibler l'axe Lp(a)-Lp-PLA<sub>2</sub>-phospholipides oxydés pourrait constituer une approche de traitement pour les maladies CV, en particulier vis-à-vis de la calcification de la valve aortique [103]. Une étude observationnelle récente a mis en évidence qu'une activité élevée de la Lp-PLA<sub>2</sub> était significativement associée avec une sténose calcifiée de la valve aortique et pourrait ainsi représenter un biomarqueur de ce processus chez des patients présentant une pathologie cardiaque ; toutefois, selon cette

étude, la Lp-PLA<sub>2</sub> ne représenterait pas un facteur de risque causal, et des variants génétiques influençant la concentration massique ou l'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub> n'étaient pas associés avec la sténose calcifiée de la valve aortique [104]. Par conséquent, les résultats de cette étude d'association génétique suggèrent que l'inhibition de l'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub> ne serait pas bénéfique en vue de la prévention ou du traitement de la sténose calcifiée de la valve aortique.

L'activité et la concentration massique de Lp-PLA<sub>2</sub> étaient en revanche associées de façon indépendante et significative avec la survenue d'anévrisme de l'aorte abdominale, en tant que marqueurs de ce risque [17].

Chez les sujets infectés par le VIH, des concentrations et activités élevées de Lp-PLA<sub>2</sub> ont été rapportées, l'élévation étant encore plus marquée après traitement par les antirétroviraux ou les inhibiteurs de protéase. Il semble que la Lp-PLA<sub>2</sub> soit associée à plusieurs facteurs de risque de maladie CV liés à l'infection par le VIH, tels que l'épaisseur intima-media et le score calcique [105]. Toutefois, des études plus approfondies sont nécessaires pour savoir si la Lp-PLA<sub>2</sub> pourrait constituer un biomarqueur de prédiction d'athérosclérose subclinique ou même une possible cible pharmacologique afin de prévenir les maladies CV chez les sujets infectés par le VIH.

Sur le plan du métabolisme hépatique, des études épidémiologiques ont montré des associations aussi bien positives que négatives entre les concentrations plasmatiques de Lp-PLA<sub>2</sub> et la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD, *non alcoholic fatty liver disease*, à présent dénommée maladie métabolique du foie MAFLD (*Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*) [106] pour en souligner l'origine métabolique). Ainsi, la Lp-PLA<sub>2</sub> semblait protéger les sujets de l'initiation et de la progression de cette atteinte hépatique [107,108]. Cependant, il a été observé que l'administration de lyso-PC pouvait induire une hépatite in vivo [109], en opposition à un rôle protecteur de la Lp-PLA<sub>2</sub>, de sorte que des recherches plus poussées seraient nécessaires afin de déterminer plus précisément les mécanismes en cause.

L'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub> s'est également révélée être un biomarqueur d'intérêt chez les enfants obèses ou atteints du syndrome d'apnée obstructive du sommeil, donc à risque d'athérosclérose et de dysfonction vasculaire [110].

De même, des activités élevées de Lp-PLA<sub>2</sub> ont été observées chez des patients atteints du syndrome des anticorps anti-phospholipides, suggérant ainsi que la Lp-PLA<sub>2</sub> pourrait représenter un biomarqueur utile dans la gestion de ce syndrome [111].

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la concentration basale massique de Lp-PLA<sub>2</sub> a été significativement associée à la sévérité de la maladie et à une athérosclérose infraclinique caractérisée notamment par l'épaisseur intima-media, montrant ainsi que la Lp-PLA<sub>2</sub> pouvait constituer un biomarqueur de l'atteinte vasculaire chez ces patients [112].

Pour l'ensemble de ces pathologies, il reste à élucider plus profondément la compréhension de ces associations avec la Lp-PLA<sub>2</sub> afin de déterminer l'intérêt de la Lp-PLA<sub>2</sub> en tant que biomarqueur diagnostique et/ou cible thérapeutique.

### **3 - Discussion sur les résultats décevants de l'inhibition de la Lp-PLA<sub>2</sub> en pathologie CV**

Des inhibiteurs synthétiques de la Lp-PLA<sub>2</sub> ont été développés depuis plus de 20 ans en vue de leur application dans diverses pathologies. Ces inhibiteurs appartiennent à différentes classes, parmi lesquelles des analogues du PAF, des dérivés de pyrimidone (parmi lesquels le darapladib et le rilapladib), des biaryls, des lactames, des sulfonamides, des inhibiteurs qui lient la Lp-PLA<sub>2</sub> de manière covalente [13]. En termes d'application clinique, les inhibiteurs de Lp-PLA<sub>2</sub> n'ont pas réussi à diminuer l'incidence des événements CV, mais, comme nous l'avons vu, ils ont pu montrer des effets thérapeutiques dans des pathologies à composante microvasculaire telles que la rétinopathie diabétique et la MA.

Certains éléments de compréhension des résultats décevants du darapladib dans le domaine CV peuvent reposer sur le rôle physiopathologique et la signification clinique de la Lp-PLA<sub>2</sub> liée respectivement aux LDL et aux HDL. En effet, il est classiquement admis que la Lp-PLA<sub>2</sub> associée aux HDL est anti-inflammatoire, alors que celle associée aux LDL est pro-inflammatoire [29], sans que les mécanismes sous-jacents n'aient été élucidés. Or, des altérations de la distribution de la Lp-PLA<sub>2</sub> entre LDL et HDL ont été observées dans diverses

pathologies dont l'athérosclérose, les dyslipidémies [8], le diabète gestationnel [113], le syndrome des ovaires polykystiques [114], sans que les conséquences cliniques de ces altérations soient déterminées de manière adéquate [8]. De plus, l'importance du rôle de la Lp(a) dans les maladies CV et le fait que la Lp-PLA<sub>2</sub> joue un rôle dans la fonctionnalité et la physiopathologie de la Lp(a) méritent qu'une attention particulière soit portée à la Lp-PLA<sub>2</sub> associée à la Lp(a) en tant que cible thérapeutique [8, 101, 103].

Les résultats négatifs relatifs à l'inhibition de la Lp-PLA<sub>2</sub> pourraient aussi être en lien avec les effets anti-inflammatoires de l'enzyme, en particulier la fraction de Lp-PLA<sub>2</sub> liée aux HDL. Aucune donnée n'est en effet disponible à ce jour sur l'inhibition sélective de la Lp-PLA<sub>2</sub> associée aux LDL ou aux HDL, car généralement les études portent sur l'inhibition globale de l'activité plasmatique de la Lp-PLA<sub>2</sub> qui concerne majoritairement l'enzyme liée aux LDL.

Certaines considérations génétiques sont également à prendre en compte. En effet, des études génétiques considérant les rares variants perte de fonction de *PLA2G7* ont pu estimer comme approche prometteuse le développement d'inhibiteurs ciblés. Récemment, deux études à grande échelle ont cependant montré que les variants de *PLA2G7* qui réduisent l'activité de la Lp-PLA<sub>2</sub> à des niveaux comparables à ceux obtenus avec le darapladib sont sans effet sur le risque de maladie coronarienne ; ces résultats semblent démentir un rôle causal de la Lp-PLA<sub>2</sub> dans la progression de l'athérosclérose et sont en accord avec une étude génétique sur des variants de *PLA2G7* n'induisant que peu de réduction de l'activité de Lp-PLA<sub>2</sub> [60, 115, 116]. Une approche pharmacogénétique pourrait être intéressante, comme le montre une méta-analyse qui a identifié un variant conduisant à une meilleure réponse au darapladib comparativement au placebo [23].

Enfin, le développement d'inhibiteurs de la Lp-PLA<sub>2</sub> est complexe car l'enzyme présente plusieurs effets, notamment sur l'inflammation, et se trouve impliquée dans de multiples pathologies. Après l'échec des essais de phase III du darapladib en tant qu'inhibiteur de la Lp-PLA<sub>2</sub>, les développements d'inhibiteurs initialement produits en vue du traitement de l'athérosclérose se réorientent vers les pathologies microvasculaires qui pourraient être plus sensibles à l'inhibition de la Lp-PLA<sub>2</sub>, notamment la maladie d'Alzheimer et l'œdème maculaire du diabétique. À partir des essais cliniques déjà réalisés, il sera important de

mieux comprendre les conséquences de l'inhibition de la Lp-PLA<sub>2</sub> et de tirer des leçons de l'échec du darapladib [117-119].

#### **4 - Pistes de recherche en vue d'une meilleure compréhension du rôle de la Lp-PLA<sub>2</sub> et de son intérêt en tant que biomarqueur et/ou cible thérapeutique**

Les divergences apparaissant dans les résultats des études cliniques peuvent être liées à différents facteurs. Ainsi, selon les études, l'activité et/ou la concentration massive de Lp-PLA<sub>2</sub> peuvent être évaluées, donnant lieu à des interprétations différentes. Par ailleurs, la dualité d'action de la Lp-PLA<sub>2</sub>, déjà été évoquée en lien avec la classe de lipoprotéine qui la transporte (action proinflammatoire pour la Lp-PLA<sub>2</sub> des LDL ou anti-inflammatoire pour la Lp-PLA<sub>2</sub> des HDL), peut aussi être directement dépendante de l'activité-même de la Lp-PLA<sub>2</sub>. En effet, initialement nommée PAF-AH, l'enzyme était considérée comme anti-inflammatoire car catalysant l'hydrolyse d'un substrat pro-inflammatoire, le PAF ; le même raisonnement existe pour les LDL oxydées, pro-inflammatoires et substrats de la Lp-PLA<sub>2</sub> ; mais, à l'inverse, les produits de l'hydrolyse (lyso-PC et acides gras oxydés) sont eux-mêmes pro-inflammatoires, ce qui peut perturber l'interprétation de la Lp-PLA<sub>2</sub> en tant que modulateur de l'inflammation. Ainsi, il pourrait ainsi être intéressant de suivre, parallèlement à l'activité Lp-PLA<sub>2</sub>, l'évolution de la concentration du substrat LDL oxydées, ou celle des produits d'hydrolyse, en particulier les lyso-PC dont l'implication dans plusieurs processus pathologiques a été rapportée [75,109].

Concernant la Lp-PLA<sub>2</sub> en tant que cible thérapeutique, l'intérêt d'une étude pharmacogénétique en amont d'un essai clinique ressort notamment de la méta-analyse de Yeo et al. [23], afin de contribuer à différencier des patients susceptibles de répondre ou non à un traitement par un inhibiteur de la Lp-PLA<sub>2</sub>. Par ailleurs, des études génétiques, en particulier sur des variants perte de fonction de *PLA2G7*, devraient permettre le développement de nouveaux inhibiteurs de la Lp-PLA<sub>2</sub> mais aussi la prédiction de leur efficacité.

Enfin, il faut noter que la Lp-PLA<sub>2</sub> n'est pas exclusivement produite au niveau sanguin et que d'autres tissus tels que le tissu adipeux humain pourraient constituer une source de Lp-PLA<sub>2</sub> dont la régulation dépendrait du statut métabolique [120]. Le tissu adipeux périvasculaire

est ainsi probablement une source active de Lp-PLA<sub>2</sub> ; or l'implication de ce tissu a été montrée dans des cas d'anévrismes de l'aorte et de vascularites [121,122] ; les fonctions biologiques de la Lp-PLA<sub>2</sub> dans ce contexte seraient donc à préciser. La littérature rapporte également des éléments divergents sur l'existence [123] ou non [80] d'une production de Lp-PLA<sub>2</sub> au niveau cérébral, dont l'exploration serait importante au vu des résultats obtenus dans la maladie d'Alzheimer et les démences d'origine vasculaire (Figure 1).

## **Conclusion**

Le rôle de la Lp-PLA<sub>2</sub> dans les pathologies comportant une composante d'inflammation vasculaire a initialement été évoqué dans le cadre de l'athérosclérose ; d'abord considérée comme un biomarqueur de risque CV, la Lp-PLA<sub>2</sub> serait un marqueur d'inflammation vasculaire plutôt qu'un élément causal de pathologie CV. Cette conclusion a pu être confortée par les résultats décevants du darapladib, inhibiteur de Lp-PLA<sub>2</sub>, en pathologie CV et par des études génétiques. La Lp-PLA<sub>2</sub> reste néanmoins un marqueur d'intérêt dans le contexte de l'AVC ischémique, où la Lp-PLA<sub>2</sub> semble trouver sa place en tant que biomarqueur associé à un risque accru ainsi qu'à la sévérité de l'AVC.

Des résultats variables ont été obtenus dans la MA, même si certaines études ont montré que le risque de développer la maladie était plus élevé chez les sujets présentant de plus fortes concentrations de Lp-PLA<sub>2</sub> et que des niveaux élevés d'activité la Lp-PLA<sub>2</sub> étaient associés au diagnostic de démence d'origine vasculaire. En outre, un effet positif des inhibiteurs de Lp-PLA<sub>2</sub> a pu être noté dans un essai de phase II chez des patients atteints de MA, possiblement en lien avec la prévention de la rupture de la BHE, constituant ainsi une piste thérapeutique d'intérêt indépendante de celle de la voie du peptide amyloïde.

Dans la macro- comme dans la micro-angiopathie diabétique, la Lp-PLA<sub>2</sub> peut avoir un intérêt en tant que biomarqueur, en particulier dans la rétinopathie où l'augmentation de la Lp-PLA<sub>2</sub> a pu être associée avec la sévérité de la maladie, mais aussi en tant que cible thérapeutique puisque le darapladib, au cours d'un essai de phase II vs. placebo, a induit une amélioration modeste de la vision et de l'œdème maculaire.

L'implication de la Lp-PLA<sub>2</sub> dans le processus cancéreux a également été mise en évidence, et son inhibition pourrait avoir un rôle bénéfique dans certains types de cancers.

D'autres circonstances pathologiques ont également fait l'objet d'études en lien avec la (infection VIH, pathologies hépatiques, polyarthrite rhumatoïde...) avec fréquemment mise en évidence de valeurs élevées de la Lp-PLA<sub>2</sub> associées à la sévérité de la maladie, mais la compréhension de ces associations reste à approfondir pour déterminer l'intérêt actuel de la Lp-PLA<sub>2</sub> en tant que biomarqueur diagnostique et/ou cible thérapeutique dans ces contextes.

#### **Déclaration de liens d'intérêts**

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêts.

## Références

- [1] Rajagopalan S, Mukherjee D, Mohler E, eds. Manual of vascular diseases. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- [2] Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2009; 78: 539-52.
- [3] Mohamed IN, Ishrat T, Fagan SC, El-Remessy AB. Role of inflammasome activation in the pathophysiology of vascular diseases of the neurovascular unit. *Antioxid Redox Signal.* 2015; 22: 1188-206.
- [4] Schumann J. Does plasma membrane lipid composition impact the miRNA-mediated regulation of vascular inflammation? *Med Hypotheses.* 2016; 88: 57-9.
- [5] Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15: 551-67.
- [6] Bonnefont-Rousselot D. La Lp-PLA<sub>2</sub>, marqueur d'inflammation vasculaire et de vulnérabilité de la plaque d'athérosclérose. *Ann Pharm Fr.* 2016; 74(3): 190-7.
- [7] Dennis EA, Cao J, Hsu Y-H, Magrioti V, Kokotos G. Phospholipase A<sub>2</sub> enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chem Rev.* 2011; 111: 6130-85.
- [8] Tellis CC, Tselepis AD. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) bound to LDL and HDL. *Curr Pharm Des.* 2014; 20: 6256-69.
- [9] Tselepis AD, Chapman J M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atheroscler Suppl* 2002; 3: 57-68.
- [10] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 923-31.

- [11] Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2899-909.
- [12] Silva IT, Mello AP, Damasceno NR. Antioxidant and inflammatory aspects of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>): a review. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 170.
- [13] Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>: The story continues. *Med Res Rev*. 2020; 40: 79-134.
- [14] Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 41-50F.
- [15] Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, et al. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 51-7F.
- [16] Münzel T, Gori T. Lipoprotein-associated phospholipase A2, a marker of vascular inflammation and systemic vulnerability. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2829-31.
- [17] Acosta S, Taimour S, Gottsäter A, Persson M, Engström G, et al. Lp-PLA2 activity and mass for prediction of incident abdominal aortic aneurysms : a prospective longitudinal cohort study. *Atherosclerosis*. 2017; 262: 14-8.
- [18] Siddiqui MK, Kennedy G, Carr F, Doney ASF, Pearson ER, et al. Lp-PLA2 activity is associated with increased risk of diabetic retinopathy: a longitudinal disease progression study. *Diabetologia*. 2018; 61: 1344-53.
- [19] White HD, Held C, Stewart R, Tarka E, Brown R, et al.; STABILITY Investigators. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 1702-11.
- [20] O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Lukas MA, Tarka E, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2014; 312: 1006-15.

- [21] Maher-Edwards G, De'Ath J, Barnett C, Lavrov A, Lockhart A. A 24-week study to evaluate the effect of rilapladib on cognition and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)*. 2015; 1: 131-40.
- [22] Staurengi G, Ye L, Magee MH, Danis RP, Wurzelmann J, et al; Darapladib DME Study Group. Darapladib, a lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor, in diabetic macular edema: a 3-month placebo-controlled study. *Ophthalmology*. 2015; 122: 990-6.
- [23] Yeo A, Li L, Warren L, Aponte J, Fraser D, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of baseline risk factors, pharmacodynamic, efficacy and tolerability endpoints from two large global cardiovascular outcomes trials for darapladib. *PLoS One*. 2017 28; 12: e0182115.
- [24] McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J. Lipid Res*. 2009; 50: S255-9.
- [25] Stafforini DM. Functional consequences of mutations and polymorphisms in the coding region of the PAF acetylhydrolase (PAF-AH) Gene. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2009; 2: 94-117.
- [26] Lerman A, McConnell JP. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a risk marker or a risk factor? *Am J Cardiol*. 2008; 101: 11-22F.
- [27] Srinivasan P, Bahnson BJ. Molecular model of plasma PAF acetylhydrolase-lipoprotein association: insights from the structure. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010; 3: 541-57.
- [28] Liu J, Chen R, Marathe GK, Febbraio M, Zou W, et al. Circulating platelet-activating factor is primarily cleared by transport, not intravascular hydrolysis by lipoprotein-associated phospholipase A2/ PAF acetylhydrolase. *Circ Res* 2011; 108: 469-77.
- [29] Tselepis AD. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 as important determinants of Lp(a) functionality and pathophysiological role. *J Biomed Res*. 2018; 31: 13-22.
- [30] Sharma H, Mossman K, Austin RC. Fatal attractions that trigger inflammation and drive atherosclerotic disease. *Eur J Clin Invest*. 2024; 54: e14169.

- [31] Chen J, Zhang H, Li L, Zhang X, Zhao D, et al. Lp-PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2) deficiency lowers cholesterol levels and protects against atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023; 43: e11-e28.
- [32] Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1148-55.
- [33] Thompson A, Gao P, Orfei L, Watson S, Di Angelantonio E, et al.; Lp-PLA2 Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375: 1536-44.
- [34] Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA.* 2012; 307: 2499-506.
- [35] Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 1586-93.
- [36] White HD, Simes J, Stewart RA, Blankenberg S, Barnes EH, et al. 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. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000360.
- [37] O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, McCabe CH, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation.* 2006; 113: 1745-52.
- [38] Donato LJ, Meeusen JW, Callanan H, Saenger AK, Jaffe AS. Advantages of the lipoprotein-associated phospholipase A2 activity assay. *Clin Biochem.* 2016; 49: 172-5.

- [39] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45: 3754-832.
- [40] Oei HH, van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2005; 111: 570-5.
- [41] Winkler K, Winkelmann BR, Scharnagl H, Hoffmann MM, Busse Grawitz A, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity indicates angiographic coronary artery disease independently of systemic inflammation and other risk factors: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2005; 111: 980-7.
- [42] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315-81.
- [43] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019; 140: e596-e646.
- [44] Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem*. 2012; 58: 72-82.
- [45] Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Watts GF, Serban M-C, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *BMC Med*. 2017; 15: 22.

- [46] Fras Z, Tršan J, Banach M. On the present and future role of Lp-PLA2 in atherosclerosis-related cardiovascular risk prediction and management. *Arch Med Sci.* 2020; 17: 954-64.
- [47] Charniot JC, Khani-Bittar R, Albertini JP, Giral P, Cherfils C, et al. Interpretation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 132-8.
- [48] Saougos VG, Tambaki AP, Kalogirou M, Kostapanos M, Gazi IF, et al. Differential effect of hypolipidemic drugs on lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 2236-43.
- [49] Ryu SK, Mallat Z, Benessiano J, Tedgui A, Olsson AG, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Trial Investigators. Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2012; 125: 757-66.
- [50] Filippatos TD, Gazi IF, Liberopoulos EN, Athyros VG, Elisaf MS, et al. The effect of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on small dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 in obese patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2007; 193: 428-37.
- [51] Agouridis AP, Tsimihodimos V, Filippatos TD, Dimitriou AA, Tellis CC, et al. The effects of rosuvastatin alone or in combination with fenofibrate or omega 3 fatty acids on inflammation and oxidative stress in patients with mixed dyslipidemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12: 2605-11.
- [52] Awad K, Mikhailidis DP, Katsiki N, Muntner P, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effect of ezetimibe monotherapy on plasma lipoprotein(a) concentrations in patients with primary hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drugs.* 2018; 78: 453-62.
- [53] Bui QT, Wilensky RL. Darapladib. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010; 19: 161-8.
- [54] White H, Held C, Stewart R, Watson D, Harrington R, et al. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY Trial (STabilization of Atherosclerotic plaque By

Initiation of darapladib Therapy) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease. *Am Heart J.* 2010; 160: 655-61.

[55] O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Serruys P, Steg G, et al. Study design and rationale for the Stabilization of pLaques using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SOLID-TIMI 52) trial in patients after an acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011; 162: 613-9.

[56] Campos CM, Suwannasom P, Koenig W, Serruys PW, Garcia-Garcia HM. Darapladib for the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13: 33-48.

[57] Ridker PM, MacFadyen JG, Wolfert RL, Koenig W. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Clin Chem* 2012; 58: 877-86.

[58] Hassan M. STABILITY and SOLID-TIMI 52: Lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases. *Glob Cardiol Sci Pract* 2015; 2015: 6.

[59] Wallentin L, Held C, Armstrong PW, Cannon CP, Davies RY, et al; STABILITY Investigators. Lipoprotein-associated phospholipase a2 activity is a marker of risk but not a useful target for treatment in patients with stable coronary heart disease. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5: e003407.

[60] Gregson JM, Freitag DF, Surendran P, Stitzel NO, Chowdhury R, et al. Genetic invalidation of Lp-PLA2 as a therapeutic target : large-scale study of five functional Lp-PLA2-lowering alleles. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24: 492-504.

[61] Wu L, Shao P, Gao Z, Zhang S, Ma J, et al. Homocysteine and Lp-PLA2 levels: Diagnostic value in coronary heart disease. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102: e35982.

[62] Singh TP, Morris DR, Smith S, Moxon JV, Golledge J. Systematic review and meta-analysis of the association between C-reactive protein and major cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 54: 220-33.

- [63] Fatemi S, Gottsäter A, Zarrouk M, Engström G, Melander O, et al. Lp-PLA2 activity and mass and CRP are associated with incident symptomatic peripheral arterial disease. *Sci Rep.* 2019; 9: 5609.
- [64] Acosta S, Fatemi S, Zarrouk M, Gottsäter A. Novel plasma biomarkers associated with future peripheral atherosclerotic disease and abdominal aortic aneurysm – Insights from contemporary prospective studies from the Malmö Diet and Cancer Study. *Biomolecules* 2024; 14: 844.
- [65] Li X, Xu L, Xu Z. The diagnostic and prognostic performance of Lp-PLA2 in acute ischemic stroke. *Med Clin (Barc).* 2021; 156: 437-43.
- [66] Zhou F, Liu Y, Shi H, Huang Q, Zhou J. Relation between lipoprotein-associated phospholipase A(2) mass and incident ischemic stroke severity. *Neurol Sci.* 2018; 39: 1591- 6.
- [67] Sun P, Liu L, Liu C, Zhang Y, Yang Y, et al. Carotid intima-media thickness and the risk of first stroke in patients with hypertension. *Stroke.* 2020; 51: 379-86.
- [68] Shimoda S, Kitamura A, Imano H, Cui R, Muraki I, et al. Associations of carotid intima-media thickness and plaque heterogeneity with the risks of stroke subtypes and coronary artery disease in the Japanese general population : the Circulatory Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e017020.
- [69] Hua M, Chen WY, Wang LH, Zou XH, Mao LL. The value of serum Lp-PLA2 combined with MPO in the diagnosis of cerebral infarction caused by large artery atherosclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023; 232: 107899.
- [70] Liang L, Chen J, Zhang C, Luo B, Zhou T, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 with carotid intima-media thickness in acute cerebral infarction patients. *Angiology.* 2024. doi : 10.1177/00033197241233774. [à paraître]
- [71] Zhang Y, Jiang M, Gao Y, Xu Y, Zhou Y, et al. Causal effect of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity on ischemic stroke : a Mendelian randomization study. *Cerebrovasc Dis.* 2023. doi: 10.1159/000535286. [à paraître]

- [72] Bolós M, Perea JR, Avila J. Alzheimer's disease as an inflammatory disease. *Biomol Concepts*. 2017; 8: 37-43.
- [73] Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008; 57: 178-201.
- [74] Geng J, Wang L, Zhang L, Qin C, Song Y, et al. Blood-brain barrier disruption induced cognitive impairment is associated with increase of inflammatory cytokine. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10: 129.
- [75] Muramatsu R, Kuroda M, Matoba K, Lin H, Takahashi C, et al. Prostacyclin prevents pericyte loss and demyelination induced by lysophosphatidylcholine in the central nervous system. *J Biol Chem*. 2015; 290: 11515-25.
- [76] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, D'Orazio LM, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med*. 2019; 25: 270-6.
- [77] van Himbergen TM, Beiser AS, Ai M, Seshadri S, Otokozawa S, et al. Biomarkers for insulin resistance and inflammation and the risk for all-cause dementia and Alzheimer disease: results from the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2012; 69: 594-600.
- [78] Savas S, Kabaroglu C, Alpman A, Sarac F, Yalcin MA, et al. No relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2, proinflammatory cytokines, and neopterin in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2016; 77: 1-6.
- [79] van Oijen M, van der Meer IM, Hofman A, Witteman JC, Koudstaal PJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with risk of dementia. *Ann Neurol*. 2006; 59(1): 139-44.
- [80] Doody RS, Demirovic J, Ballantyne CM, Chan W, Barber R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, homocysteine, and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015; 1: 464-71.

- [81] Fitzpatrick AL, Irizarry MC, Cushman M, Jenny NS, Chi GC, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of dementia in the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2014; 235: 384-91.
- [82] Zuliani G, Marsillach J, Trentini A, Rosta V, Cervellati C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity as potential biomarker of vascular dementia. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12: 597.
- [83] Acharya NK, Levin EC, Clifford PM, Han M, Tourtellotte R, et al. Diabetes and hypercholesterolemia increase blood-brain barrier permeability and brain amyloid deposition: beneficial effects of the LpPLA2 inhibitor darapladib. *J Alzheimers Dis*. 2013; 35: 179-98.
- [84] Papakyriakou A, Demopoulos C., Stamatakis GM. Computational investigation of darapladib and rilapladib binding to platelet activating factor receptor. A possible mechanism of their involvement in atherosclerosis. *Int J Chem* 2014; 6: 50-60.
- [85] Maher-Edwards G, De'Ath J, Barnett C, Lavrov A, Lockhart A. A 24-week study to evaluate the effect of rilapladib on cognition and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2015; 1: 131-40.
- [86] Goliash G, Silbernagel G, Kleber ME, Grammer TB, Pilz S, et al. Refining long-term prediction of cardiovascular risk in diabetes - The VILDIA score. *Sci Rep*. 2017; 7: 4700.
- [87] Kotani K. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> levels correlated with the Cardio-Ankle Vascular Index in long-term type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 634.
- [88] Zhang S, Wang J, Chen S, Zhang Y, He R, et al. Serum levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 are associated with coronary atherosclerotic plaque progression in diabetic and non-diabetic patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024; 24: 251.
- [89] Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia*. 2018; 61: 29-38.

- [90] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2011; 30: 343-58.
- [91] RübSam A, Parikh S, Fort PE. Role of inflammation in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 942.
- [92] Moschos MM, Pantazis P, Gatzoufas Z, Panos GD, Gazouli M, et al. Association between platelet activating factor acetylhydrolase and diabetic retinopathy: Does inflammation affect the retinal status? *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2016; 122: 69-72.
- [93] Zhai Y, Cao X, Liu S, Shen Y. The diagnostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 in early diabetic nephropathy. *Ann Med.* 2023; 55: 2230446.
- [94] Wang YZ, Ren LJ, Ni WJ. Correlation of the combined detection of Lp-PLA2, hs-CRP and early kidney disease in type 2 diabetes. *Chin J Pract Med.* 2017; 44: 27-9.
- [95] Lehtinen L, Vainio P, Wikman H, Huhtala H, Mueller V, et al. PLA2G7 associates with hormone receptor negativity in clinical breast cancer samples and regulates epithelial-mesenchymal transition in cultured breast cancer cells. *J Pathol Clin Res.* 2017; 3: 123-38.
- [96] Stafforini DM. Diverse Functions of Plasma PAF-AH in Tumorigenesis. *Enzymes.* 2015; 38: 157-79.
- [97] Vainio P, Gupta S, Ketola K, Mirtti T, Mpindi J-P, et al. Arachidonic acid pathway members PLA2G7, HPGD, EPHX2, and CYP4F8 identified as putative novel therapeutic targets in prostate cancer. *Am J Pathol.* 2011; 178: 525-36.
- [98] Vainio P, Lehtinen L, Mirtti T, Hilvo M, Seppänen-Laakso T, et al. Phospholipase PLA2G7, associated with aggressive prostate cancer, promotes prostate cancer cell migration and invasion and is inhibited by statins. *Oncotarget.* 2011; 2: 1176-90.
- [99] Alinezhad S, Väänänen RM, Mattsson J, Li Y, Tallgrén T, et al. Validation of Novel Biomarkers for Prostate Cancer Progression by the Combination of Bioinformatics, Clinical and Functional Studies. *PLoS One.* 2016; 11: e0155901.

- [100] Xu C, Reichert EC, Nakano T, Lohse M, Gardner AA, et al. Deficiency of phospholipase A2 group 7 decreases intestinal polyposis and colon tumorigenesis in Apc(Min/+) mice. *Cancer Res.* 2013; 73: 2806-16.
- [101] Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, et al. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol.* 2018; 12: 1313-23.
- [102] Durlach V, Bonnefont-Rousselot D, Boccara F, Varret M, Di-Filippo Charcosset M, et al. Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA). *Arch Cardiovasc Dis.* 2021; 114: 828-47.
- [103] Hung MY, Witztum JL, Tsimikas S. New therapeutic targets for calcific aortic valve stenosis: the lipoprotein(a)-lipoprotein-associated phospholipase A2-oxidized phospholipid axis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 478-80.
- [104] Perrot N, Thériault S, Rigade S, Chen HY, Dina C, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, genetics and calcific aortic valve stenosis in humans. *Heart.* 2020; 106: 1407-12.
- [105] Mangili A, Ahmad R, Wolfert RL, Kuvin J, Polak JF, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, a novel cardiovascular inflammatory marker, in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 893-900.
- [106] Gofton C, Upendran Y, Zheng M-H, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol.* 2023; 29 Suppl : 17–31.
- [107] Colak Y, Senates E, Ozturk O, Doganay HL, Coskunpinar E, et al. Association of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 level with nonalcoholic fatty liver disease. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012; 10: 103-9.
- [108] Liu Z, Li H, Zheng Y, Gao Z, Cong L, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase a2 with the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a result from the APAC Study. *Sci Rep.* 2018; 8: 10127.

- [109] Han MS, Park SY, Shinzawa K, Kim S, Chung KW, et al. Lysophosphatidylcholine as a death effector in the lipoapoptosis of hepatocytes. *J Lipid Res.* 2008; 49: 84-97.
- [110] Kheirandish-Gozal L, Philby MF, Qiao Z, Khalyfa A, Gozal D. endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea is associated with elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 plasma activity levels. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e004923.
- [111] Fabris M, Cifù A, Pistis C, Siega-Ducaton M, Fontana DE, et al. Exploring the plasmatic platelet-activating factor acetylhydrolase activity in patients with anti-phospholipid antibodies. *Auto Immun Highlights.* 2017; 8: 5.
- [112] Södergren A, Karp K, Bengtsson C, Möller B, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Is lipoprotein-associated phospholipase A2 a link between inflammation and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 673018.
- [113] Gao Q, He G-L, Zhang L, Bai H, Liu X-H, et al. Activity and distribution of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase in women with gestational diabetes mellitus and their neonates. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32: 634-42.
- [114] Zhang R, Liu Q, Liu H, Bai H, Zhang Y, et al. Effects of apoC1 genotypes on the hormonal levels, metabolic profile and PAF-AH activity in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Lipids Health Dis.* 2018; 17: 77.
- [115] Casas JP, Ninio E, Panayiotou A, Palmén J, Cooper JA, et al. PLA2G7 genotype, lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and coronary heart disease risk in 10 494 cases and 15 624 controls of European Ancestry. *Circulation.* 2010; 121: 2284-93.
- [116] Polfus LM, Gibbs RA, Boerwinkle E. Coronary heart disease and genetic variants with low phospholipase A2 activity. *N Engl J Med.* 2015; 372: 295-6.
- [117] Fanola CL, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Lukas MA, et al. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: observations from the SOLID-TIMI 52 (Stabilization of Plaque Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52) trial. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e005637.

- [118] Guimarães PO, Granger CB, Stebbins A, Chiswell K, Held C, et al. Sex differences in clinical characteristics, psychosocial factors, and outcomes among patients with stable coronary heart disease: insights from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) trial. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e006695.
- [119] Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, et al.; STABILITY Investigators. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and c-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) trial. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e005077.
- [120] Jackisch L, Kumsaiyai W, Moore JD, Al-Daghri N, Kyrou I, et al. Differential expression of Lp-PLA2 in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids. *Diabetologia.* 2018; 61: 1155-66.
- [121] Horimatsu T, Kim HW, Weintraub NL. The role of perivascular adipose tissue in non-atherosclerotic vascular disease. *Front Physiol.* 2017; 8: 969.
- [122] Heriansyah T, Siswanto BB, Santoso A, Sargowo D, Aulanni'am A. The effect of darapladip on lipid profile, insulin, ox-LDL serum level and PVAT thickness at atherogenesis development in DM type 2 rat model. *Int J PharmTech Res.* 2016; 9: 1-8.
- [123] Cao Y, Stafforini DM, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Expression of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is transcriptionally regulated by mediators of inflammation. *J Biol Chem.* 1998; 273: 4012-20.

## **Légende de la figure**

Figure 1. Implication de la Lp-PLA<sub>2</sub> liée aux LDL en pathologie vasculaire et pistes de recherche pour une meilleure compréhension de sa pertinence en tant que biomarqueur et/ou cible thérapeutique (d'après Bonnefont-Rousselot et al. [6]).

LDL : lipoprotéine de basse densité ; Lp-PLA<sub>2</sub> : phospholipase A<sub>2</sub> associée aux lipoprotéines

Les représentations schématiques des lipoprotéines sont issues du service Medical Art, mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution 4.0, France.

## **Figure caption**

Figure 1. Implication of LDL-linked Lp-PLA<sub>2</sub> in vascular diseases and ways of research to better understand its relevance as a biomarker and/or therapeutic target. (adapted from Bonnefont-Rousselot et al. [6]).

LDL : low density lipoprotein ; Lp-PLA<sub>2</sub> : lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>

The schematic representations of lipoproteins come from the Medical Art Service, made available under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 license, France.