

LNTS

Laboratory for Vascular Translational Science



 **Inserm**

U 1148
(ex U698)



PCSK9

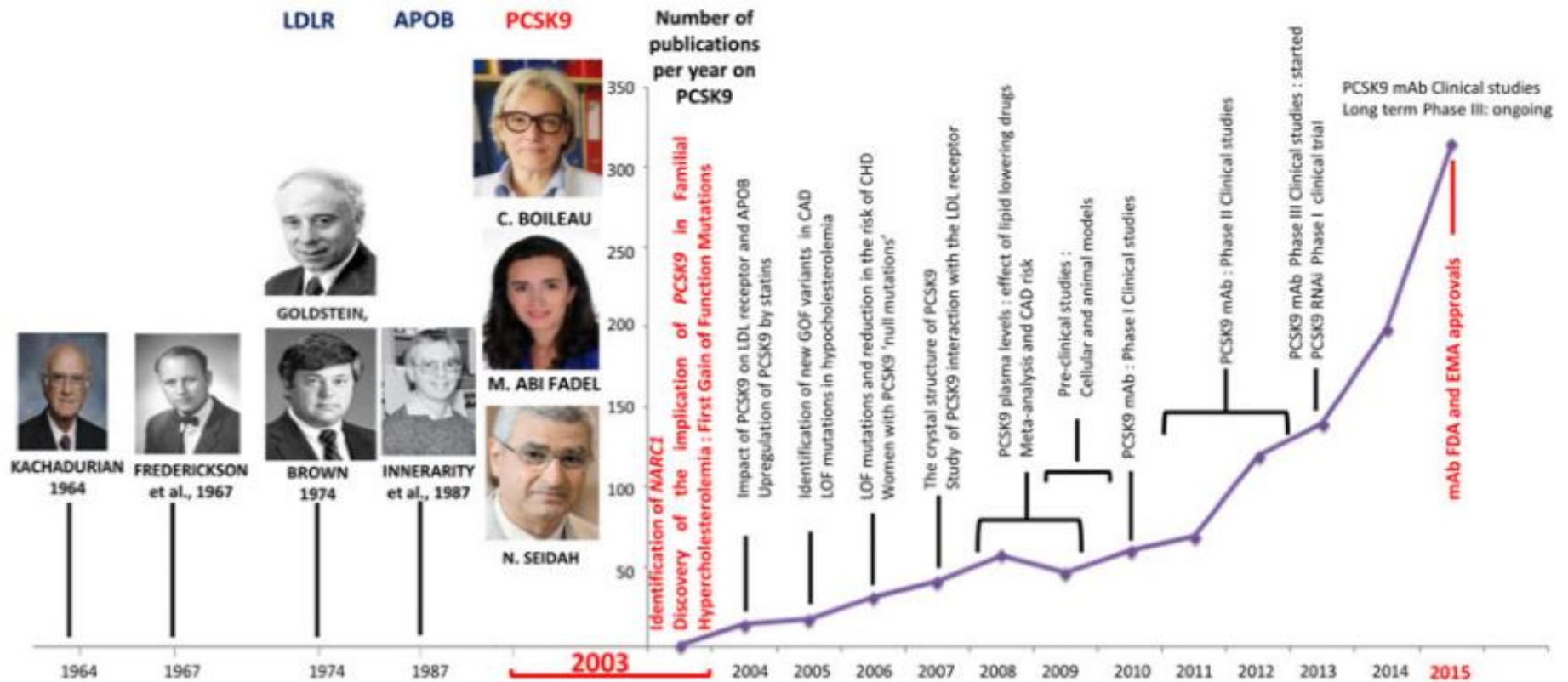
Mathilde Varret

13 mai 2017

6^{èmes} Journées Médicales SOLFED



The PCSK9 story



LNTS

Laboratory for Vascular Translational Science



Inserm

U 1148
(ex U698)

UNIVERSITÉ
PARIS
DIDEROT
PARIS 7



UNIVERSITÉ PARIS 13
NORD

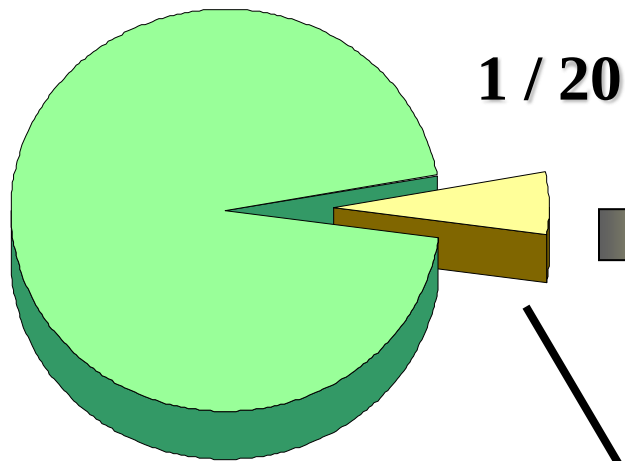
PCSK9

La découverte



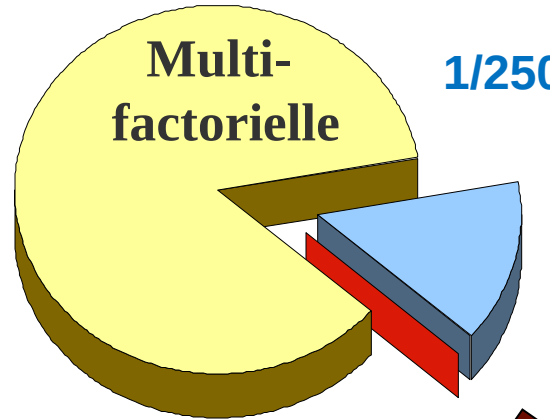
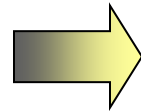
Les Hypercholestérolémies

Population générale



Facteur de
risque majeur

Diabète →
Hypertension →
Tabagisme →



Monogéniques

Récessive

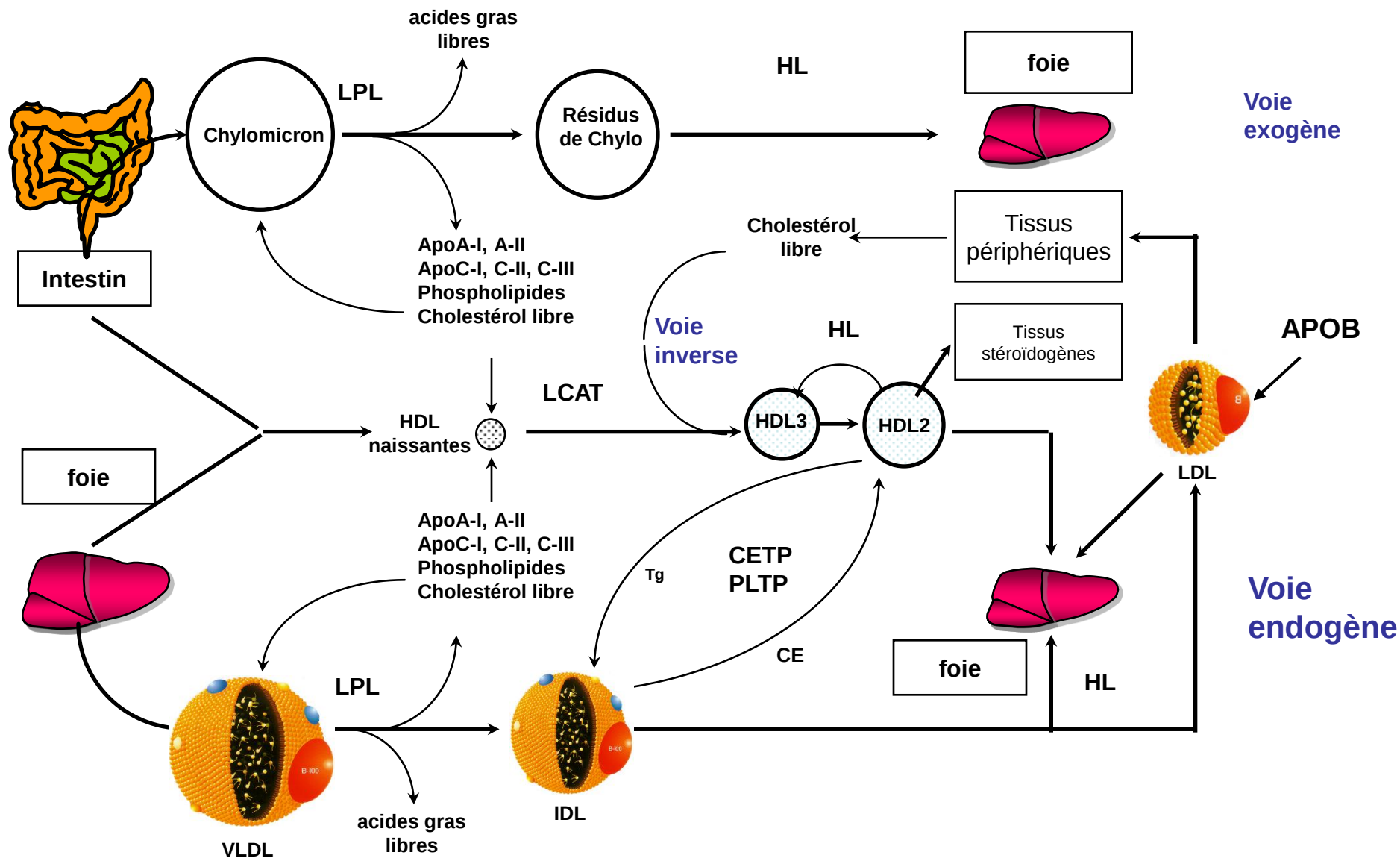


ATHEROSCLEROSE
1^{ère} cause de morbidité et de
mortalité



HF : hyper LDLémie

Métabolisme des lipoprotéines





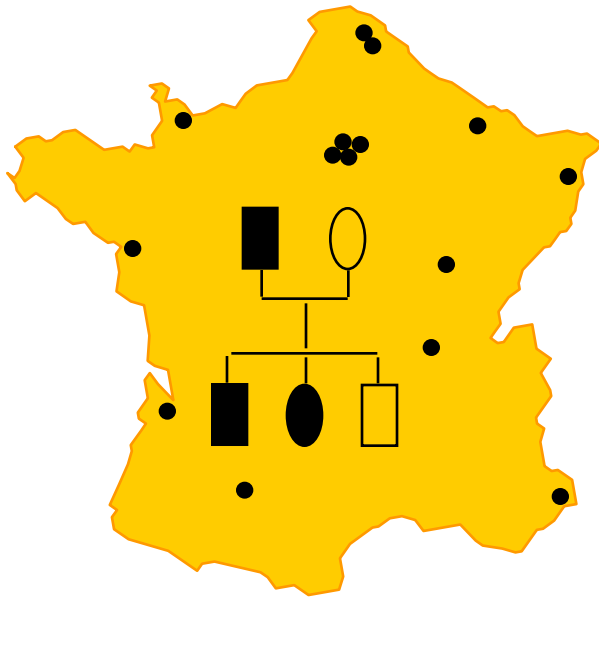
CRITERES D'INCLUSION

total - C > 95th percentile

LDL - C > 1.9 g/l - 1.6 g/l

Xanthomes

MCV



33 familles (252 individus)

LDLR
67 %

APOB
14 %

Non-LDLR
Non-APOB
19 %

$p = 1.8 \cdot 10^{-24}$



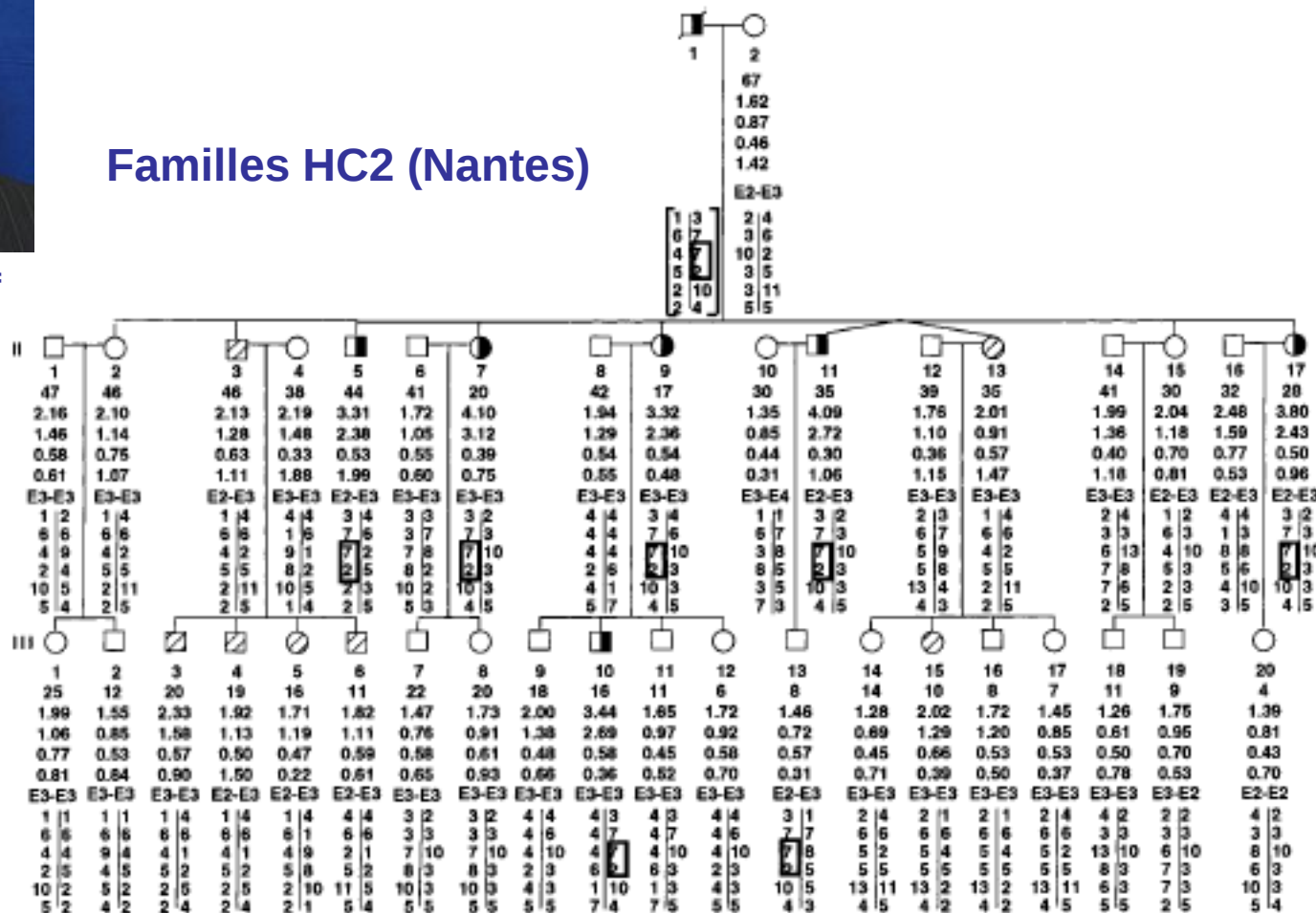
Analyse familiale « tour de génome »



M. Krempf

« Le gène FH3 est localisé en 1p34.1-p32 »

Familles HC2 (Nantes)



C. Boileau



J-P. Rabès

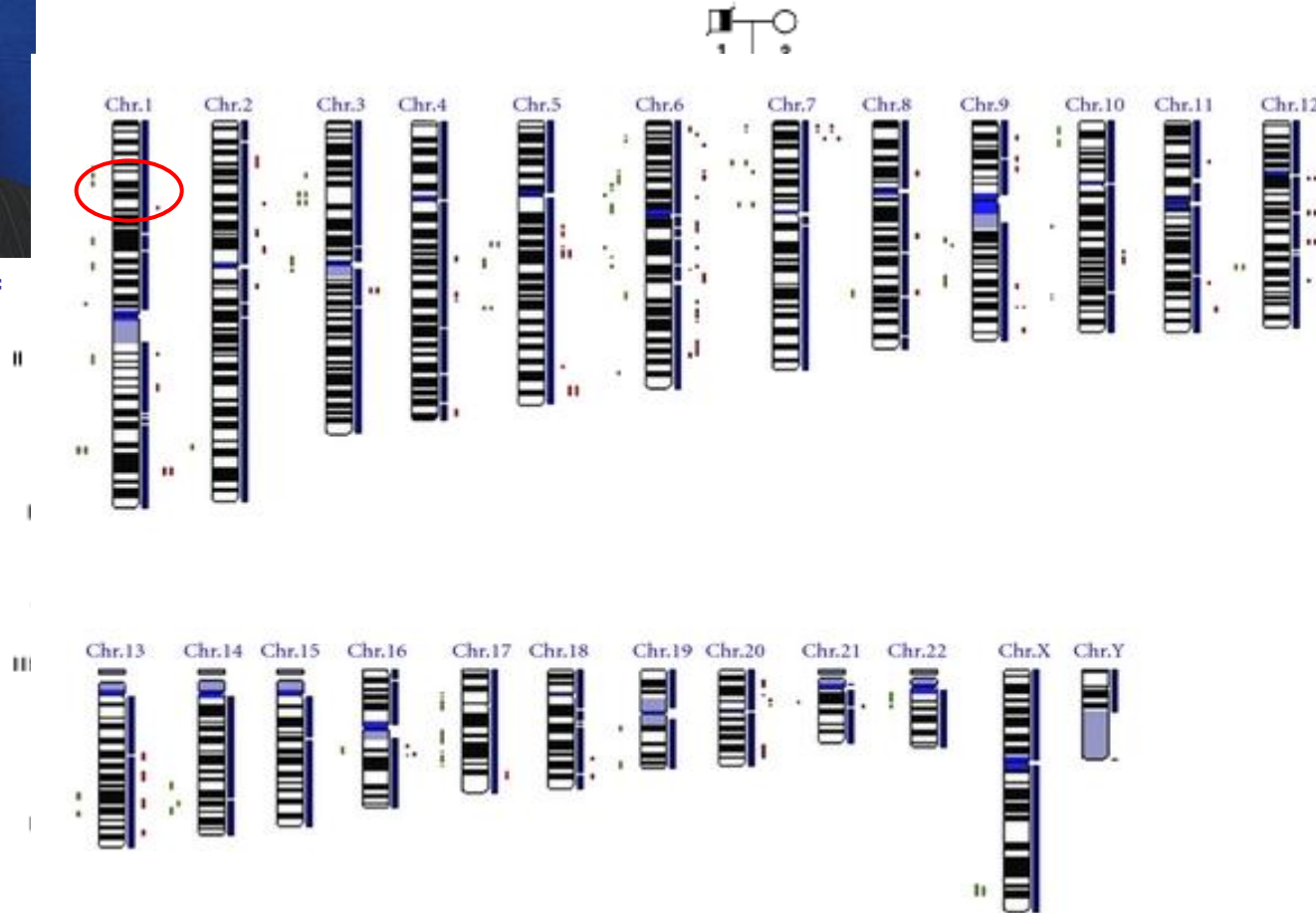


Analyse familiale « tour de génome »



M. Krempf

« Le gène FH3 est localisé en 1p34.1-p32 »



C. Boileau



J-P. Rabès



Analyse familiale « tour de génome »

« Une 2^{ème} famille FH3 »

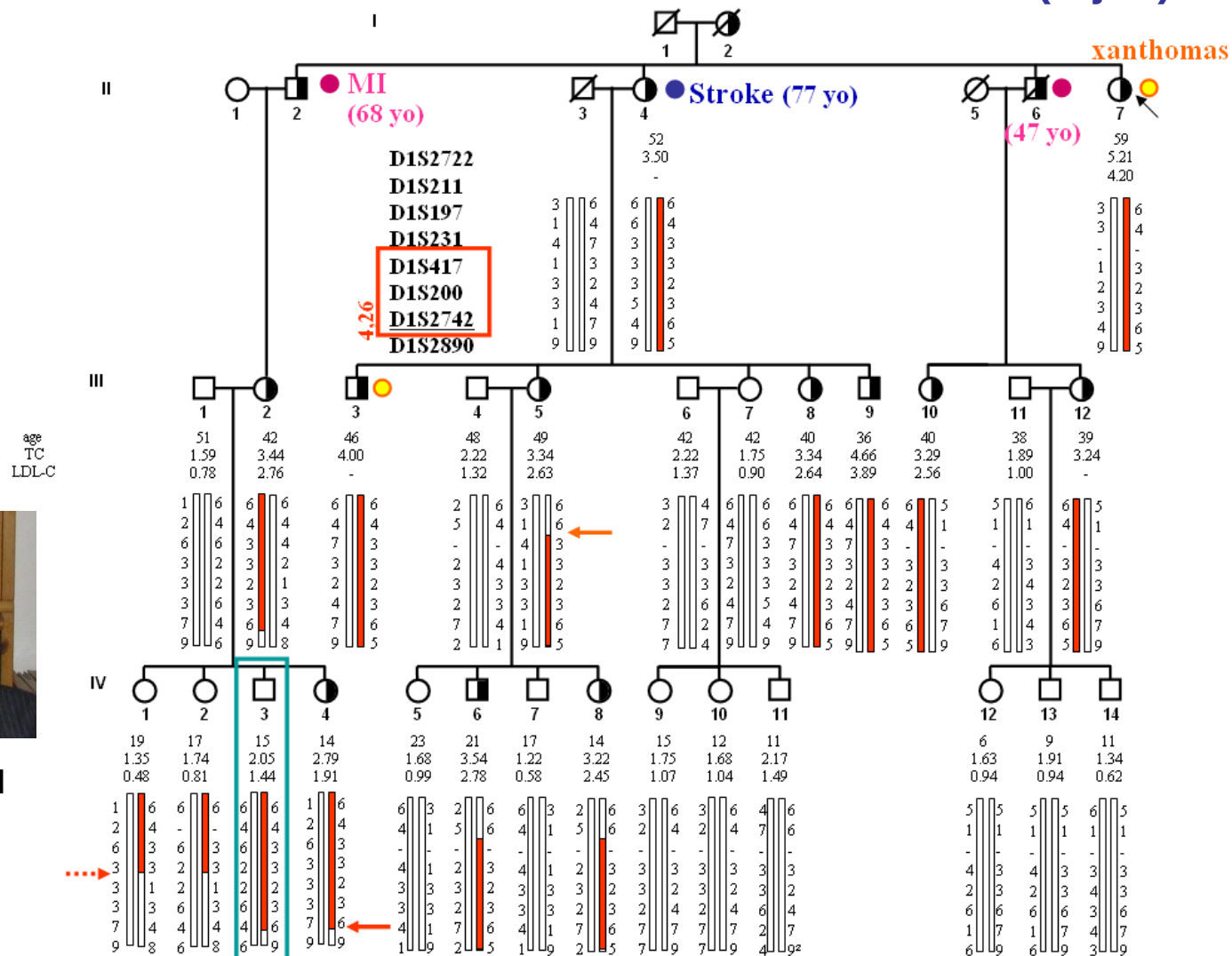
Famille HC92 (Dijon)



M. Farnier



M. Abi Fadel

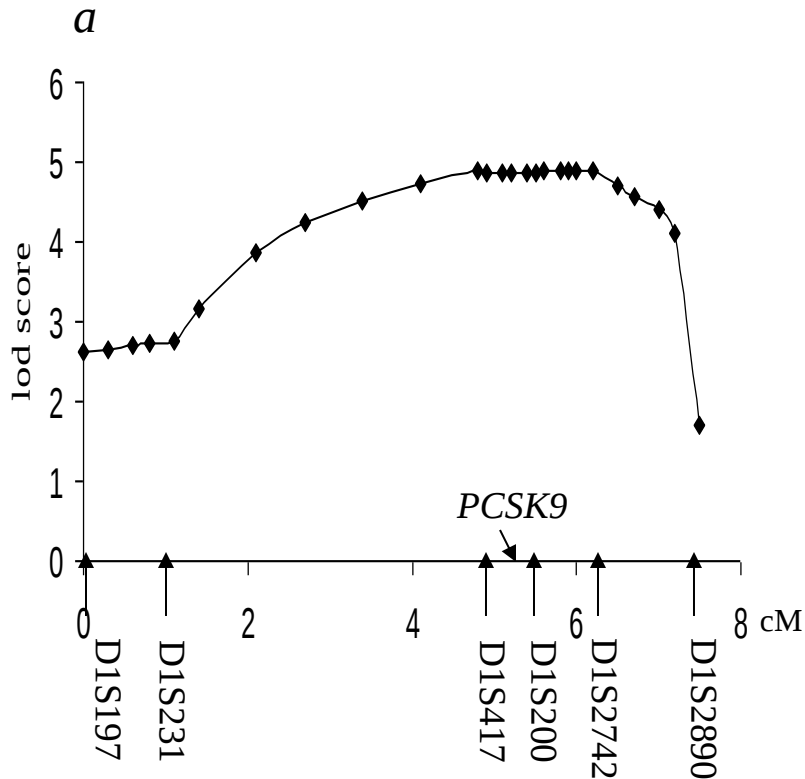


└─┘ pénétrance incomplète



PCSK9 et HF : mutations gain de fonction

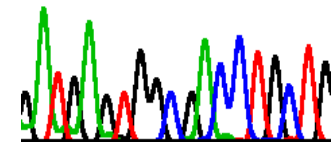
La localisation en 1p32



Les deux premières mutations

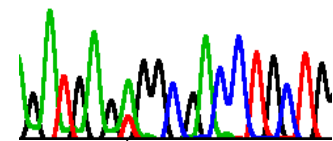
3'ATGAGTGGCGACCTGCTG

contrôle



5'GATGAGAGGGCGACCTGCTG

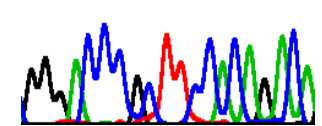
HC2/HC92



c. 381T>A
(p.Ser127Arg)

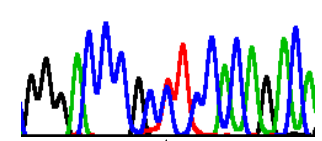
GGGACCCGCTTCCACAGACA

contrôle



GGGACCCGCTTCCACAGACA

HC60



c. 646T>C
(p. Phe216Leu)

LNTS

Laboratory for Vascular Translational Science



Inserm

U 1148
(ex U698)

UNIVERSITÉ
PARIS
DIDEROT
PARIS 7



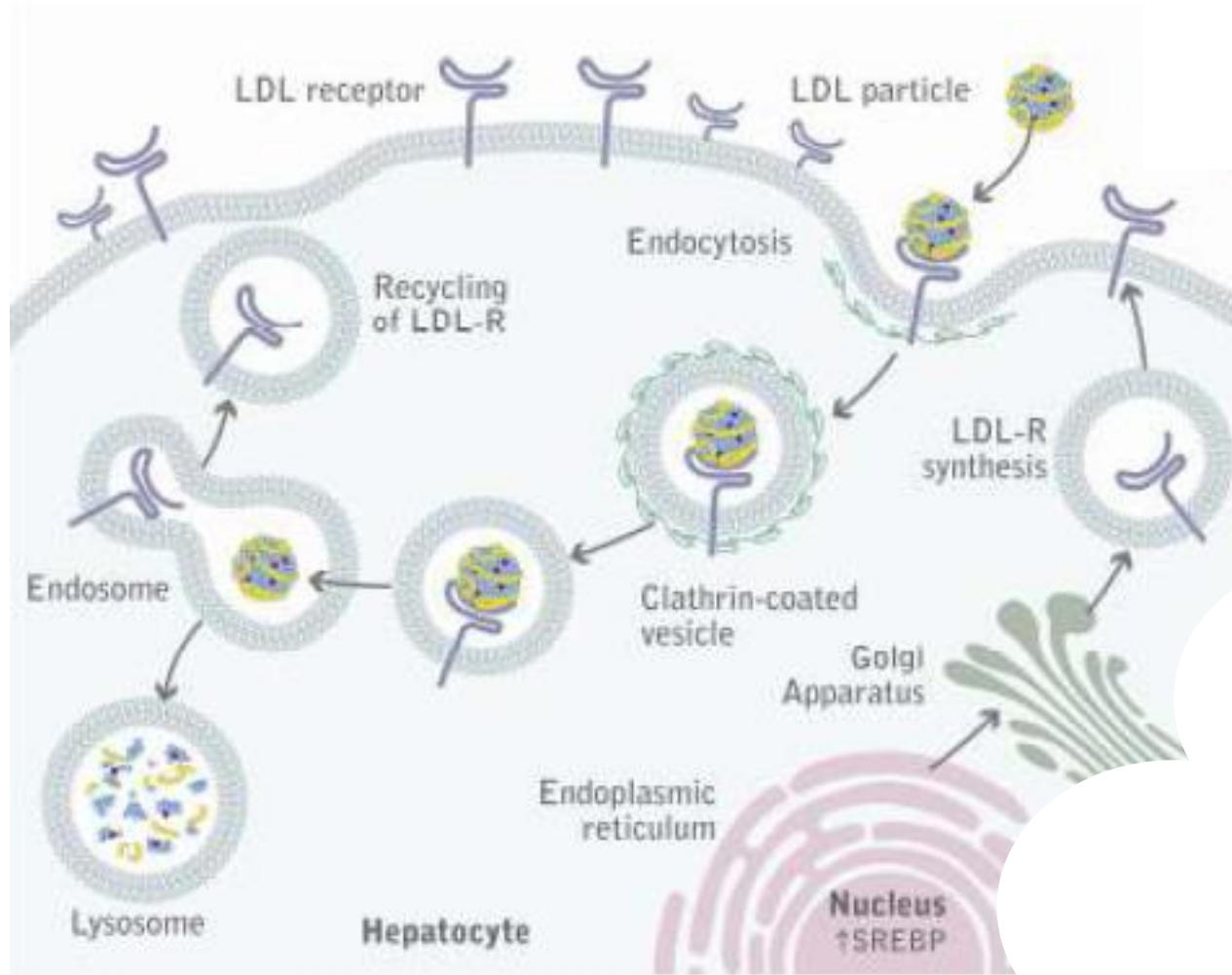
UNIVERSITÉ **PARIS 13**
NORD

PCSK9

Rôles

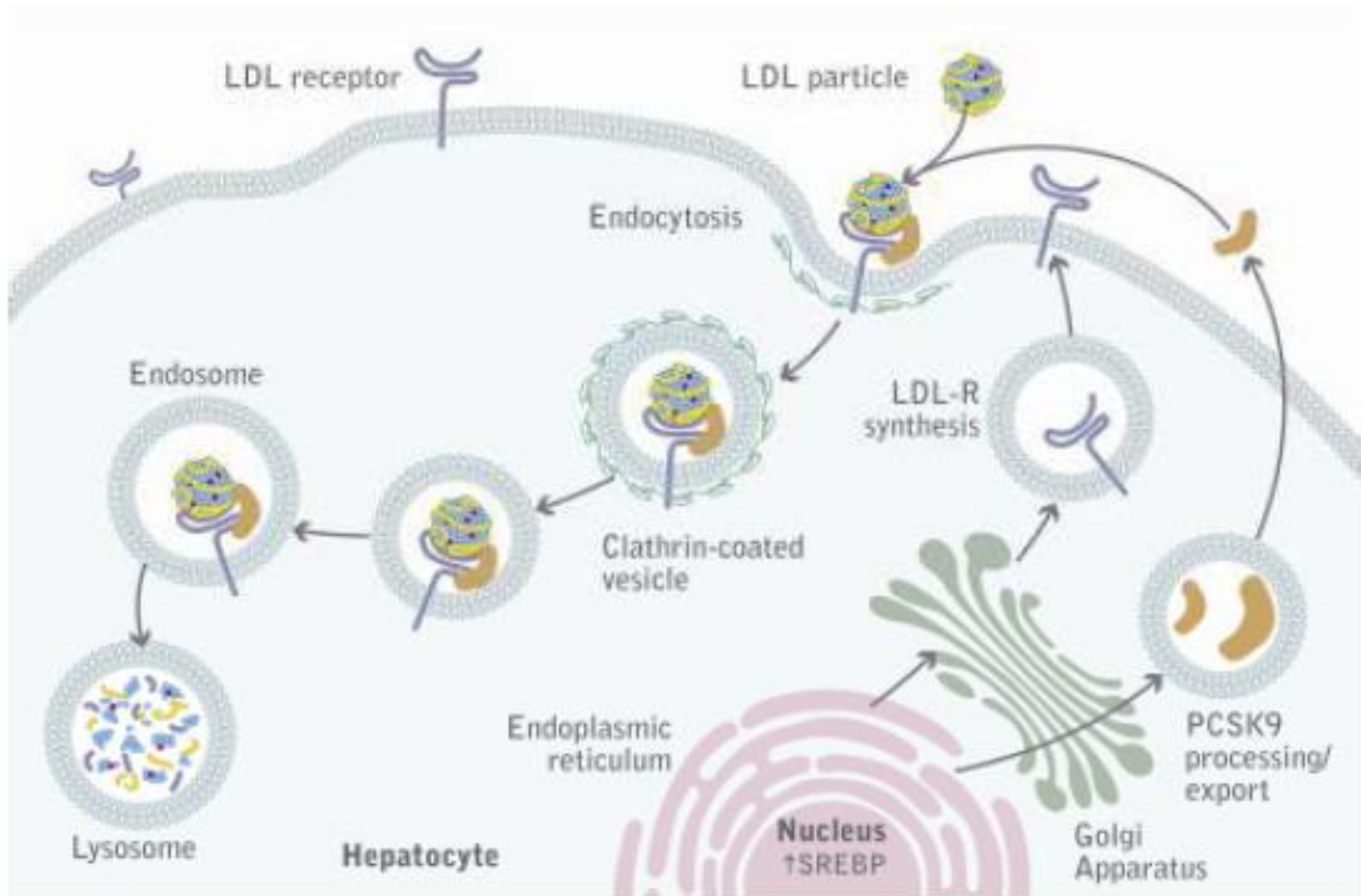


Recyclage du récepteur des LDL



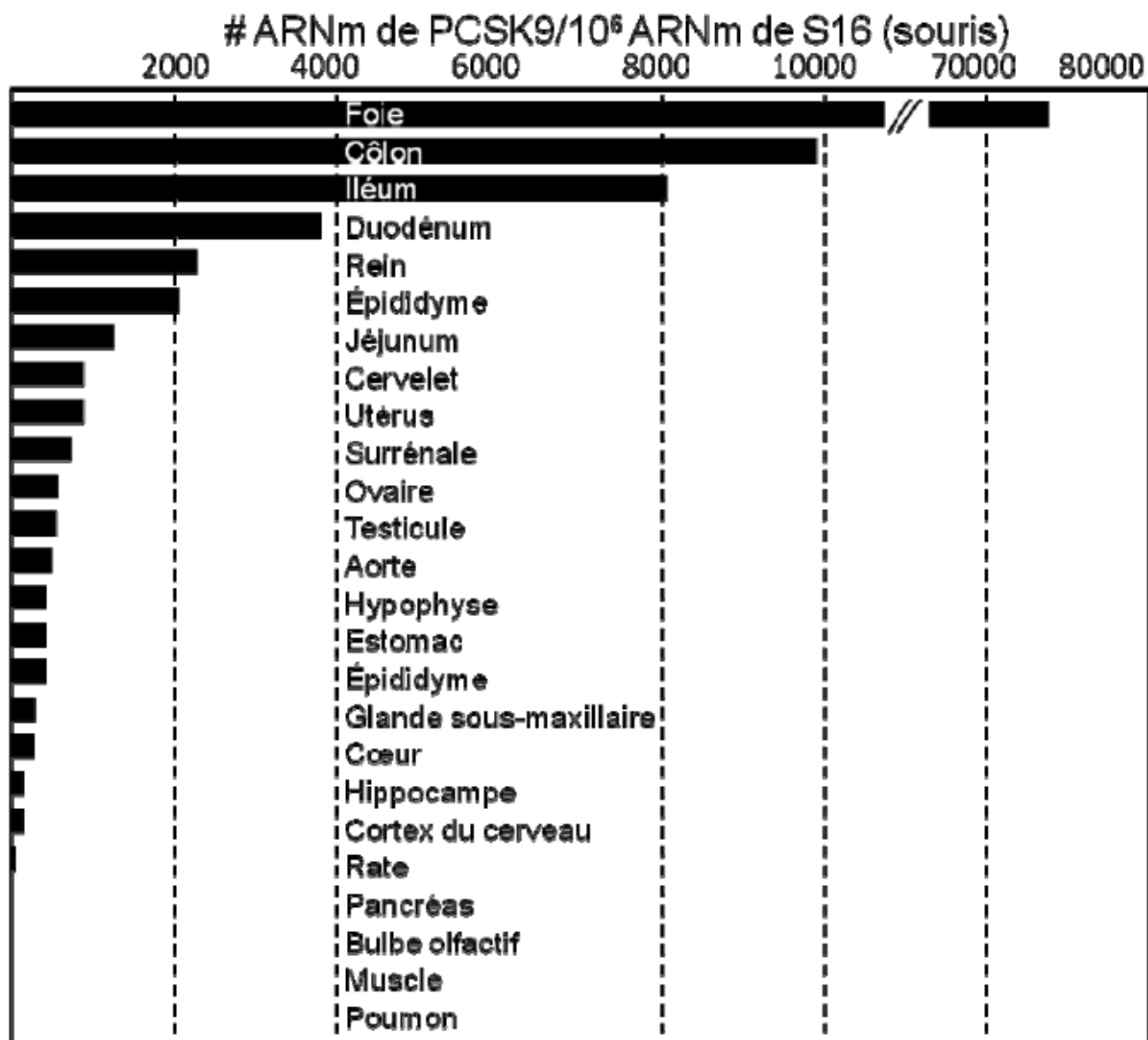


PCSK9 dégrade le récepteur des LDL



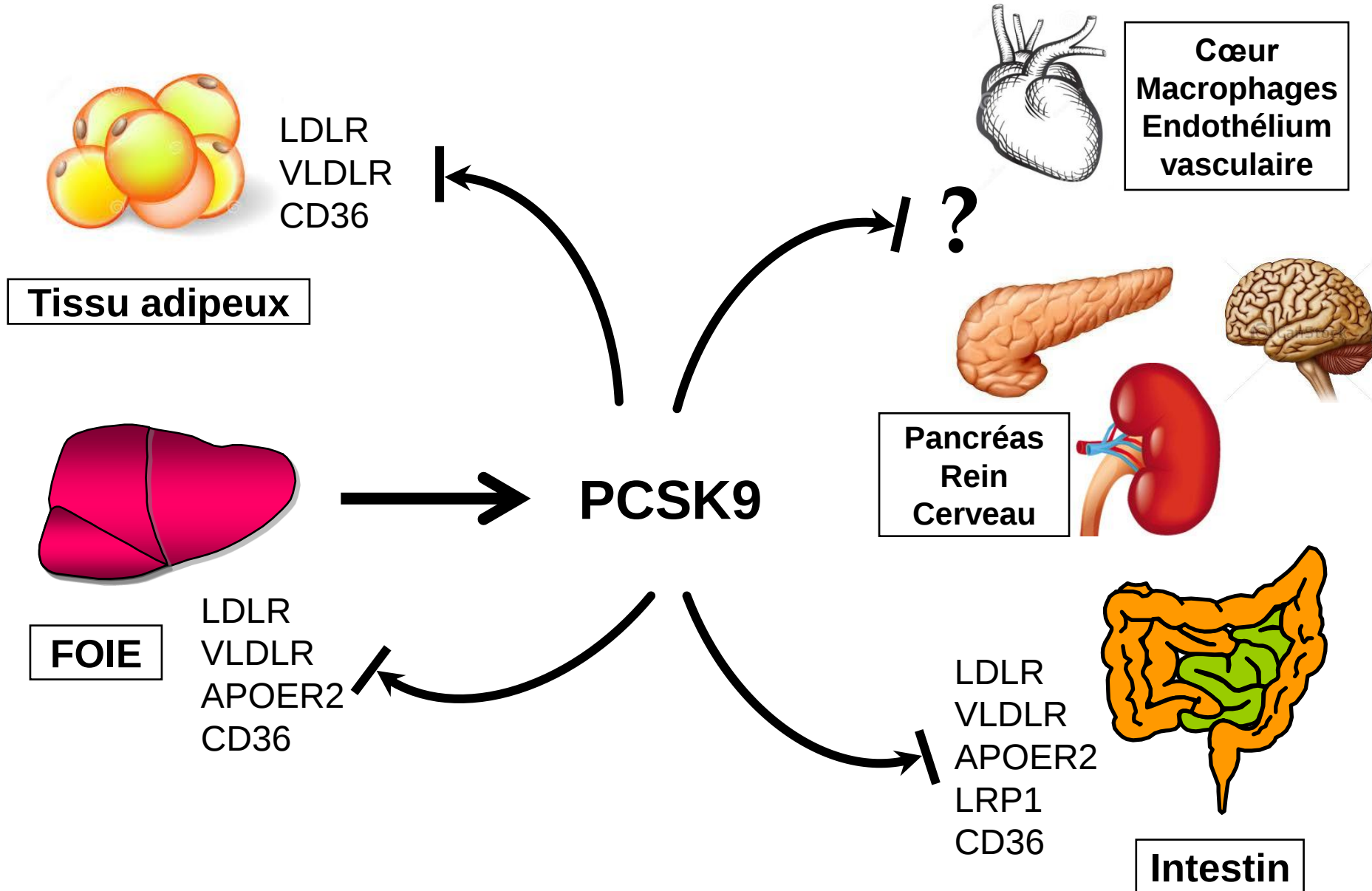


PCSK9 : tissus d'expression



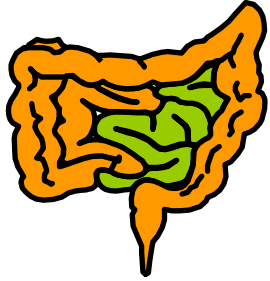


PCSK9 circulant



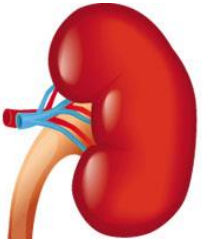


PCSK9 extra-hépatique



Souris PCSK9 -/-

- ✓ Absorption du cholestérol normale
- ✓ Diminution du pic postprandial de TG via catabolisme accéléré des chylomicrons
- ✓ TICE (trans-intestinal cholesterol excretion) augmenté (via LDLR)



Souris PCSK9 -/-

- ✓ pression sanguine normale
- ✓ balance sodique normale

Sujets avec maladie rénale chronique, non diabétiques, sans statines

- ✓ eGFR normal



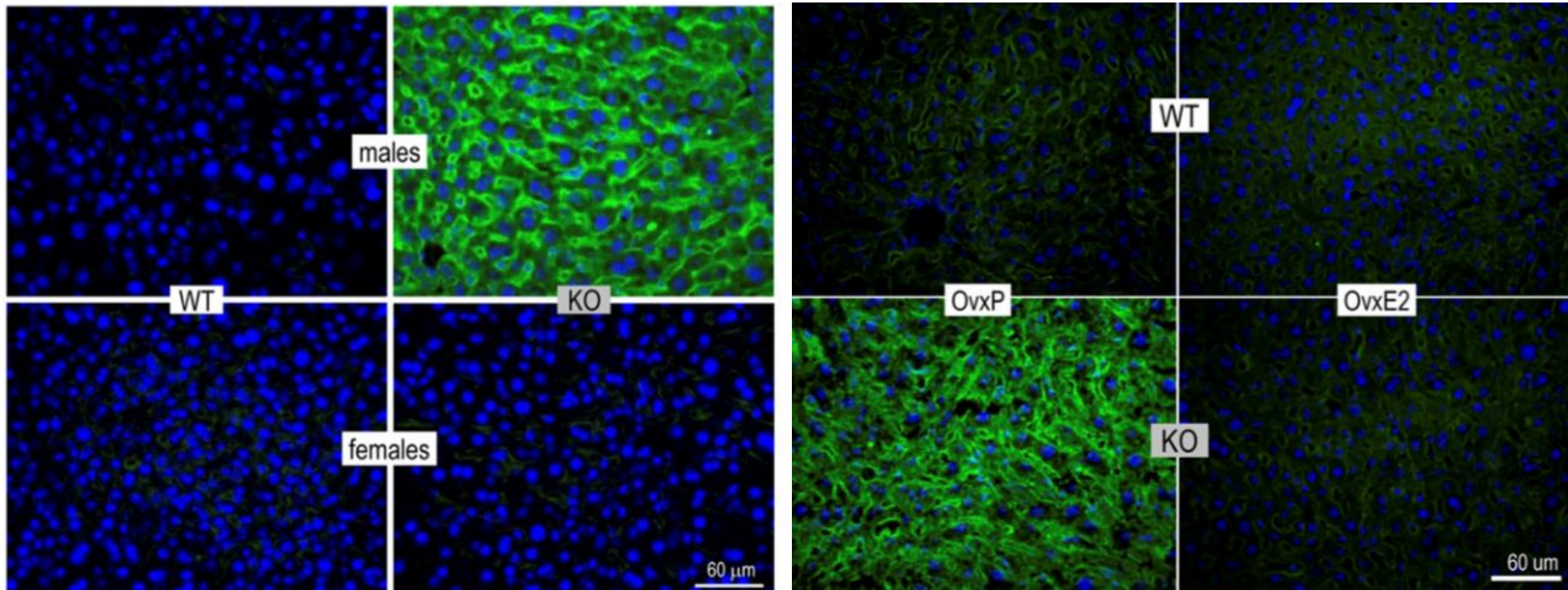
Souris PCSK9 -/-

- ✓ Augmentation du LDLR
mécanisme intracellulaire ?



PCSK9 : régulation sexe dépendante?

Souris PCSK9 -/- LDLR dans le foie



Sans PCSK9 : augmentation du LDLR en surface dans le foie et le pancréas chez les mâles et non les femelles

augmentation du LDLR dans l'enterocyte et du VLDLR dans l'adipocyte chez les femelles et non les mâles

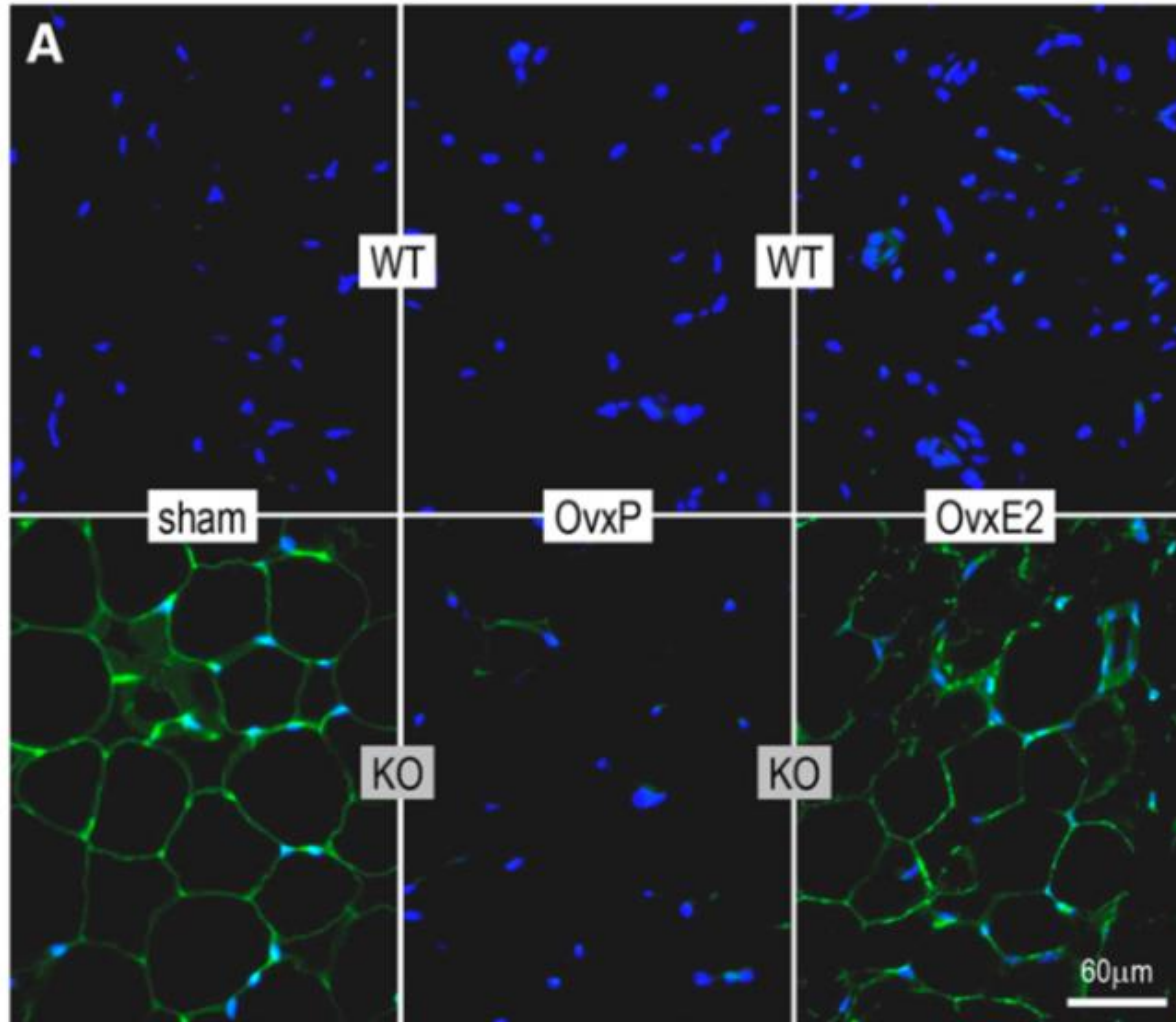
Dysmorphisme sexuel
régulé par l'oestradiol

Robstova et al. 2015



PCSK9 : régulation sexe dépendante?

Souris PCSK9 -/- VLDLR dans le tissu adipeux périgonadique





PCSK9 : régulation sexe dépendante?

- ✓ Pas encore de données pour dire que, en absence de PCSK9, la régulation du LDLR médiée par l'oestradiol existe aussi chez l'homme.
- ✓ Ce qui pourrait suggérer un impact moins important des anti-PCSK9 pour diminuer le cholestérol LDL chez les femmes préménopausées.



PCSK9 et Lp(a)

Le rôle du LDLR dans la clearance de la Lp(a) est controversé.

Les anti-PCSK9 réduisent le taux de Lp(a) circulant d'environ 30%:

- Pas d'augmentation de la clearance

- Diminution de la sécrétion



PCSK9 et septicémie

Maladie complexe: inflammation et coagulation systémique principalement en réponse à une infection bactérienne.

Souris LDLR-/- avec modélisation de choc septique ont une mortalité augmentée.

Le LDLR joue un rôle dans la septicémie via la clearance des liposaccharides toxiques (LPS).

Les sujets infectés porteurs d'un variant perde de fonction de PCSK9 ont moins de LPS circulants.

Les anti-PCSK9 pourraient protéger de la septicémie.



PCSK9 et diabète

Rôle de PCSK9 dans l'homéostasie glucidique controversé:

- ✓ Pas de corrélation entre le variant perte de fonction de PCSK9 R46L et la glycémie l'HbA1C (cohorte DESIR).
- ✓ Pas d'association en ce variant et l'incidence de diabète.
- ✓ Pas de différence de glycémie entre des patients traités par alirocumab versus ezetimibe seule (ODYSSEY trials).
- ✓ Taux de PCSK9 plus élevés chez des patients diabétiques.
- ✓ Le pancréas exprime PCSK9, ne le sécrète pas mais le LDLR est augmenté chez les souris PCSK9-/-
Mécanisme intracellulaire?

LNTS

Laboratory for Vascular Translational Science



Inserm

U 1148
(ex U698)

UNIVERSITÉ
PARIS
DIDEROT
PARIS 7



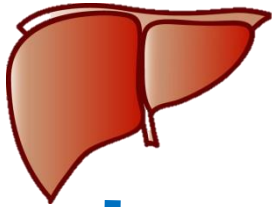
UNIVERSITÉ PARIS 13
NORD

PCSK9

Régulation



PCSK9 circulant: régulation



**Taux de PCSK9
circulant**



Augmente PCSK9

- Depletion en cholestérol
- Cholestyramine
- Sterol regulatory element-binding protein 2
- Statines
- Insuline

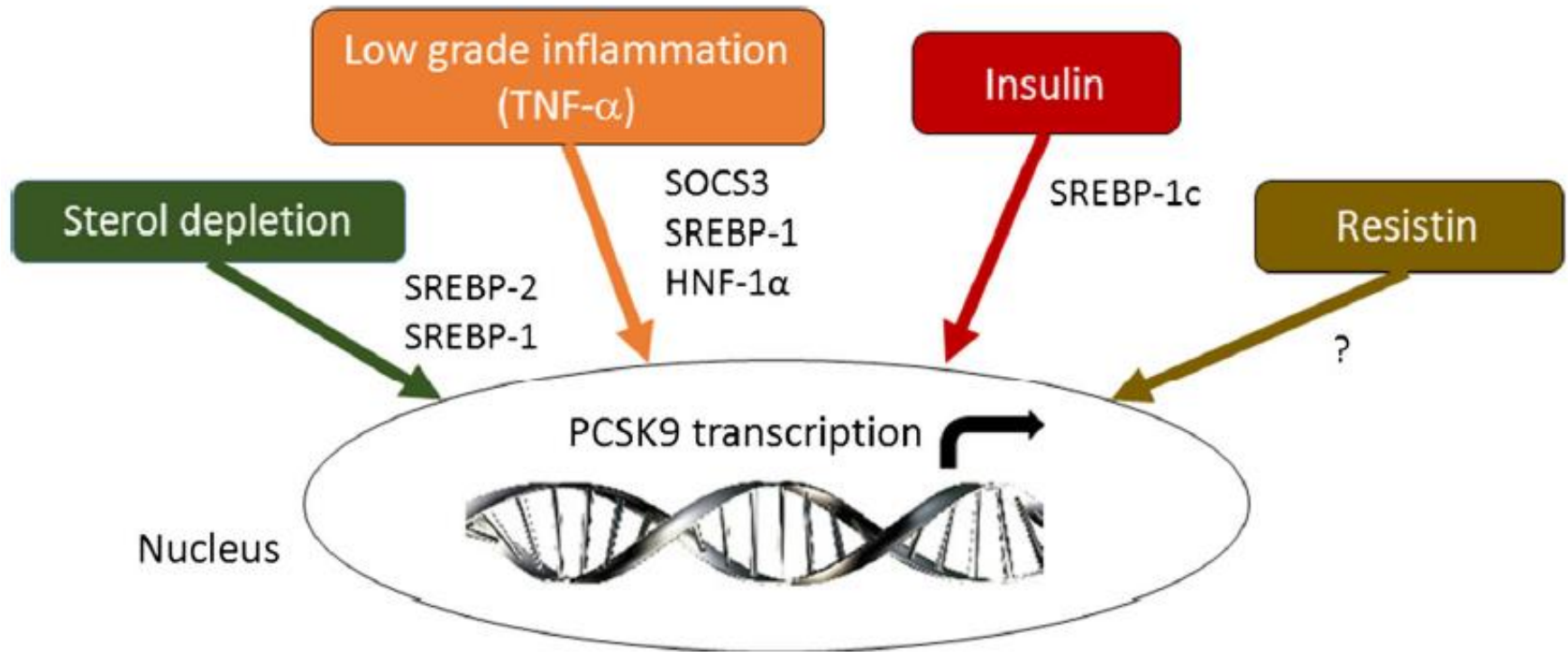


Diminue PCSK9

- Régime
- Cholestérol cellulaire
- Jeûne prolongé
- Acides biliaires
- Oestradiol
- Fibartes
- Glucagon



Expression du gène PCSK9: régulation



LNTS

Laboratory for Vascular Translational Science



 **Inserm**

U 1148
(ex U698)



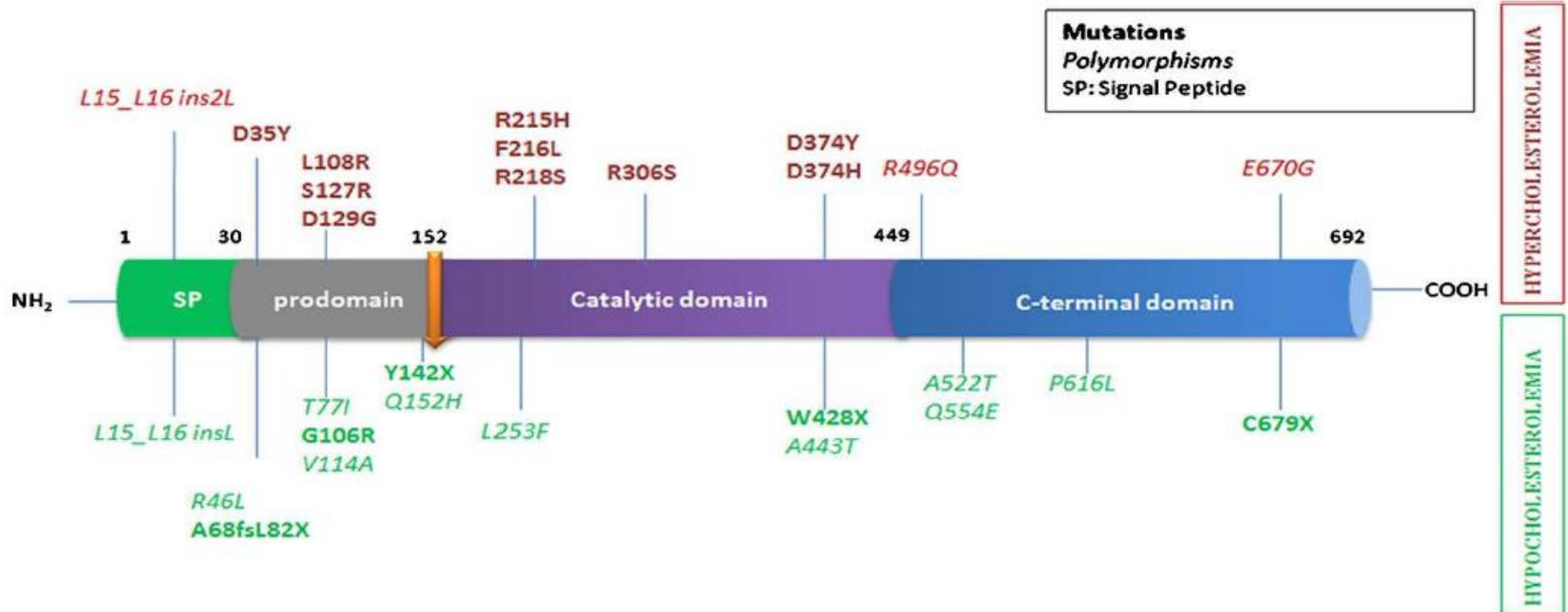
PCSK9

Cible thérapeutique



Différentes mutations de PCSK9

Gain de fonction

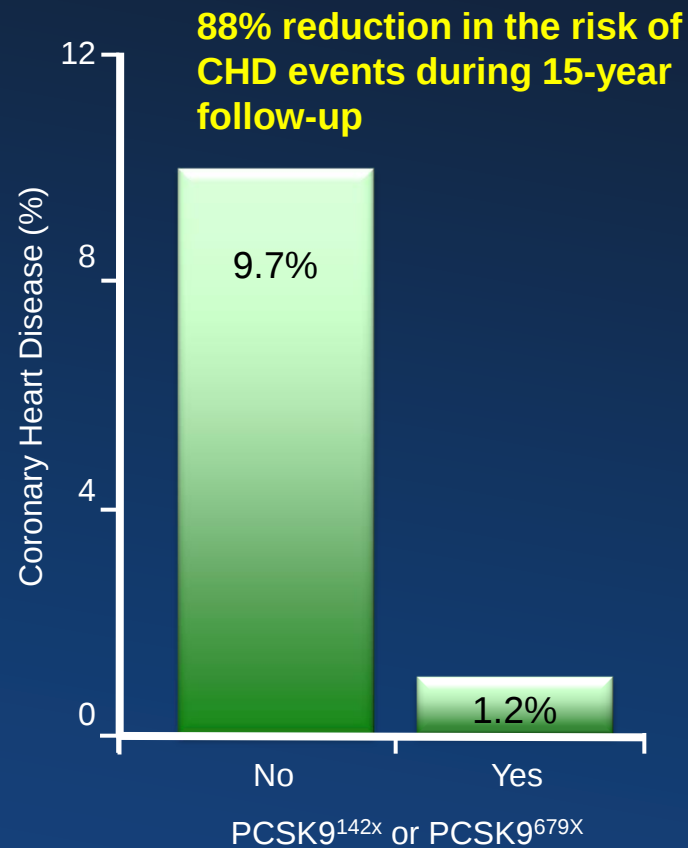
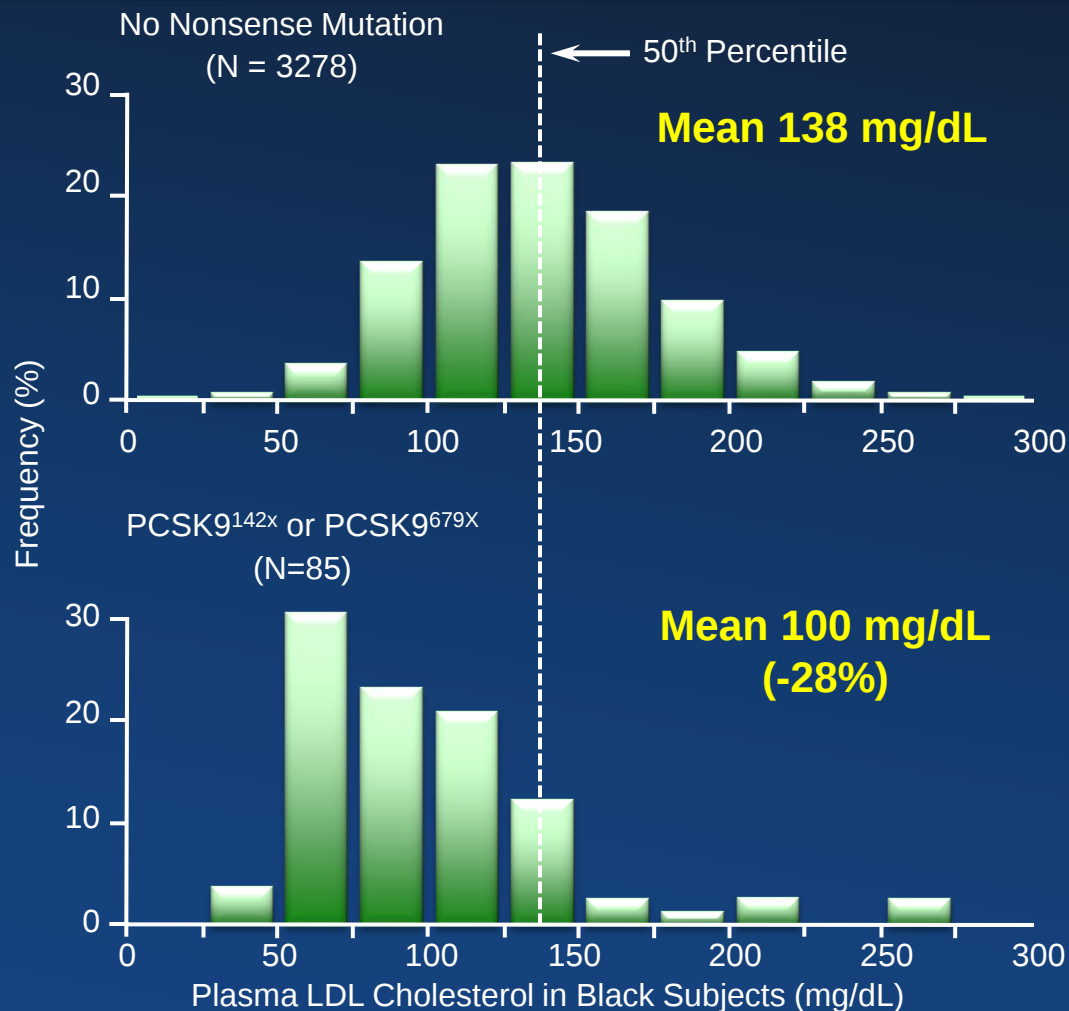


Perte de fonction

Cohen et al.
Nat Genet, 2005



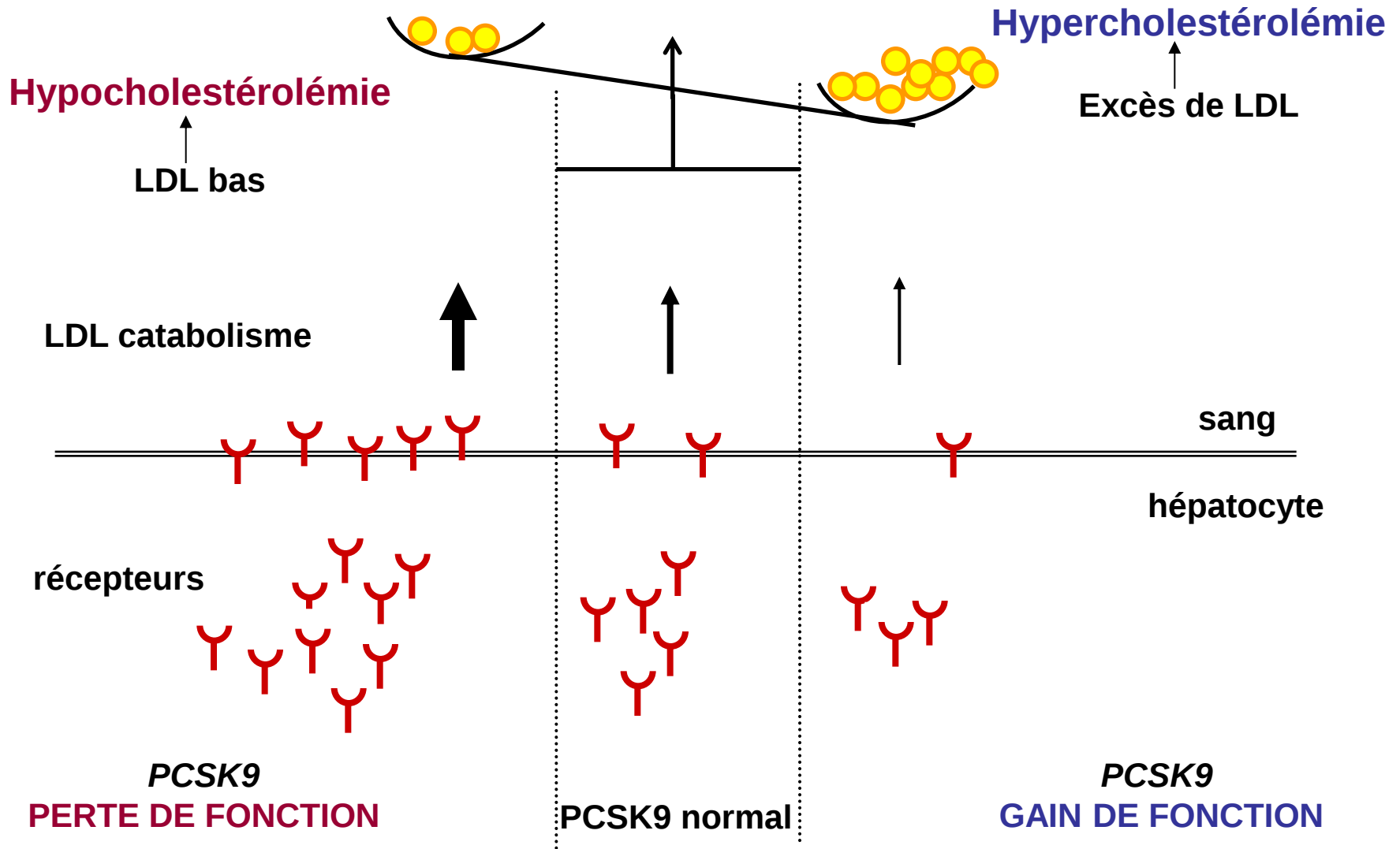
Loss-of-Function PCSK9 Mutations Are Associated with Low LDL-C and Low Prevalence of CHD Events



Adapted from Cohen JC. N Engl J Med 2006;354:1264-72
ARIC=Atherosclerosis Risk in the Community

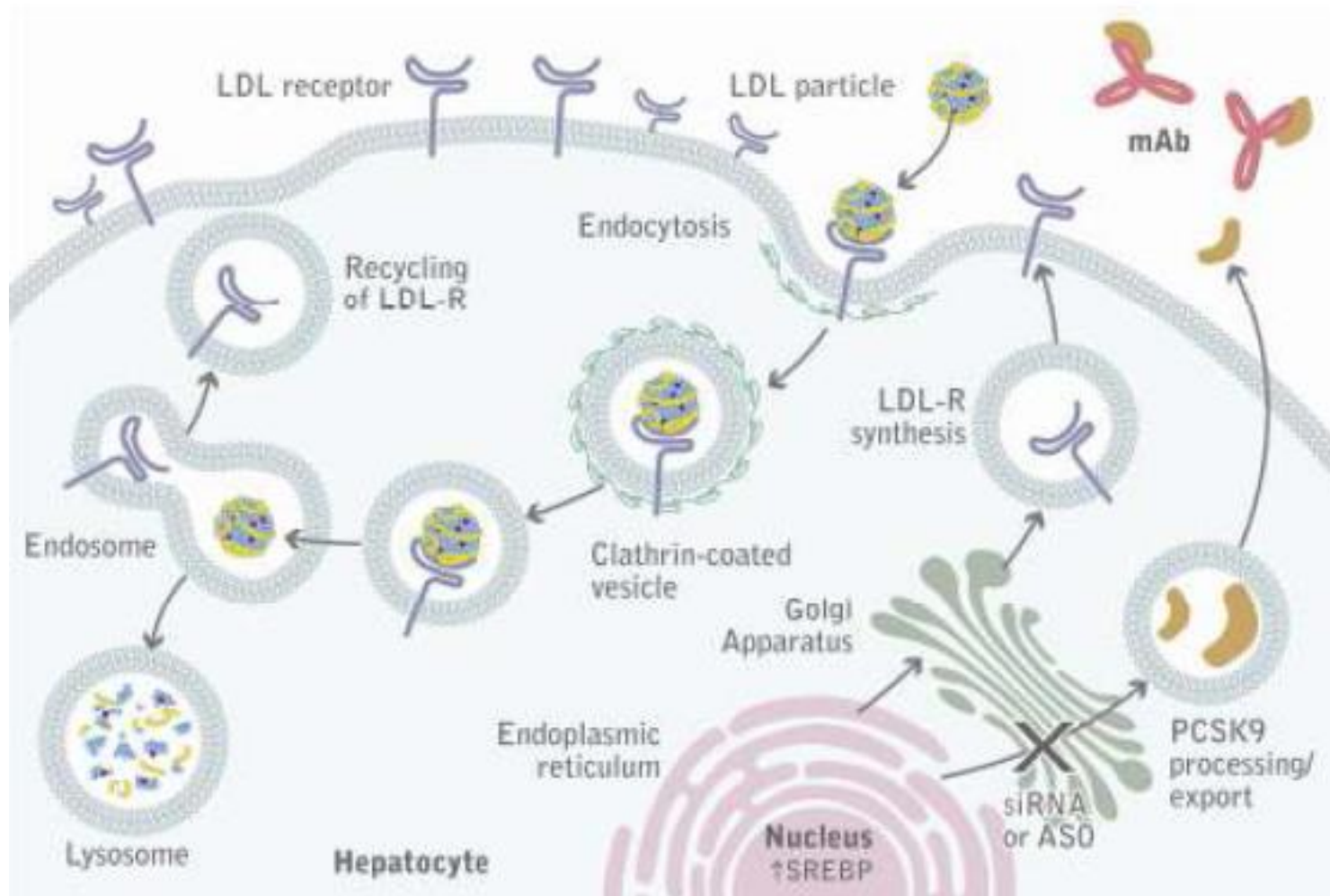


Le double jeu de PCSK9





PCSK9 : cible thérapeutique





Anti-PCSK9 : diminution du LDL

Efficacité de l'Evolocumab, Repatha (AMGEN) *Essais cliniques de phase III (2014)*

Dose	Essai	Population	N	Durée	Réduction LDL
140 mg Q2W	LAPLACE-2	Hypercholestérolémie	2 067	12 w	- 63 % avec statines
	GAUSS-2	Intolérants aux statines	307	12 w	- 63 % vs placebo, -37 % vs ezetimibe
	MENDEL-2	Hypercholestérolémie	614	12 w	- 55 % vs placebo, -38 % vs ezetimibe
	RUTHERFORD -2	Hétérozygotes FH	331	12 w	- 59 % vs placebo
420 mg Q4W	LAPLACE-2	Hypercholestérolémie	2 067	12 w	- 75 % avec statines
	GAUSS-2	Intolérants aux statines	307	12 w	- 75 % vs placebo, -39 % vs ezetimibe
	MENDEL-2	Hypercholestérolémie	614	12 w	- 57 % vs placebo, -40 % vs ezetimibe
	RUTHERFORD -2	Hétérozygotes FH	331	12 w	- 66 % vs placebo
	DESCARTES	Hyperlipidémies	901	52 w	- 56 % vs régime
	TESLA-B	Homozygotes FH	49	12 w	- 30,9 % vs placebo



Anti-PCSK9 : diminution du LDL

Effacité de l'Alirocumab, Praluent (Sanofi/Regeneron) *Essais cliniques de phase III (2014)*

Dose	Essai	Population	N	Durée	Réduction LDL
75 mg Q2W	ODYSSEY-COMBO II	Fort risque CV	707	104 w	- 51 % vs placebo, -30 % vs ezetimibe
	ODYSSEY-FH I	Hétérozygotes FH	486	78 w	-58 % vs ezetimibe
	ODYSSEY-FH II	Hétérozygotes FH	249	78 w	-51 % vs ezetimibe

	Alirocumab N = 1 550	Placebo N = 788	P value
événements cardiovasculaires indésirables majeurs*	1,7	3,3	0,02

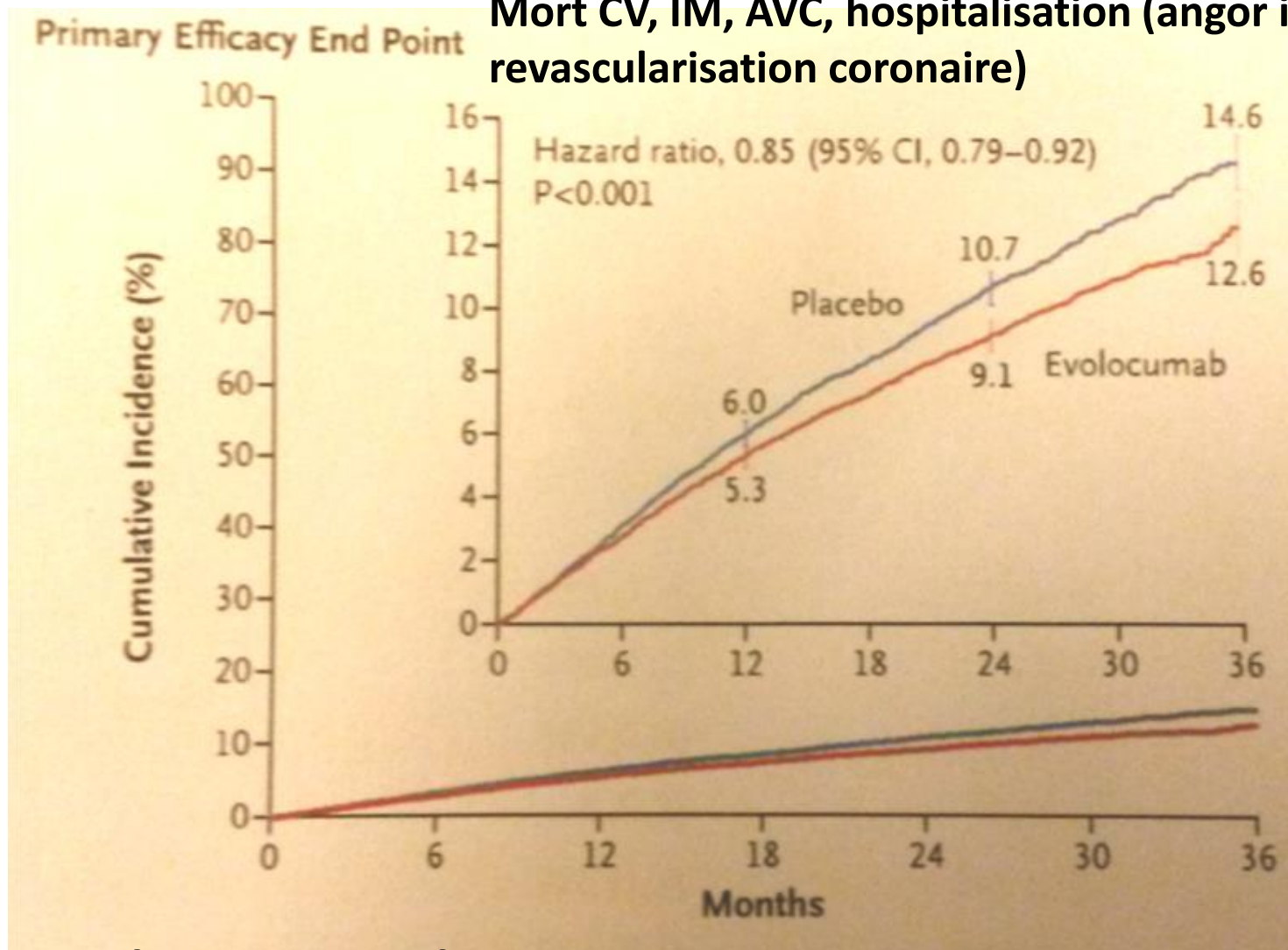
* Mort CV, IM, AVC, angor



Anti-PCSK9 et risque CV

Evolocumab, Repatha (AMGEN) : étude *FOURIER* (27 564 sujets)

Mort CV, IM, AVC, hospitalisation (angor instable, revascularisation coronaire)



Diminution du risque CV de 15%

Sabatine et al. 2017

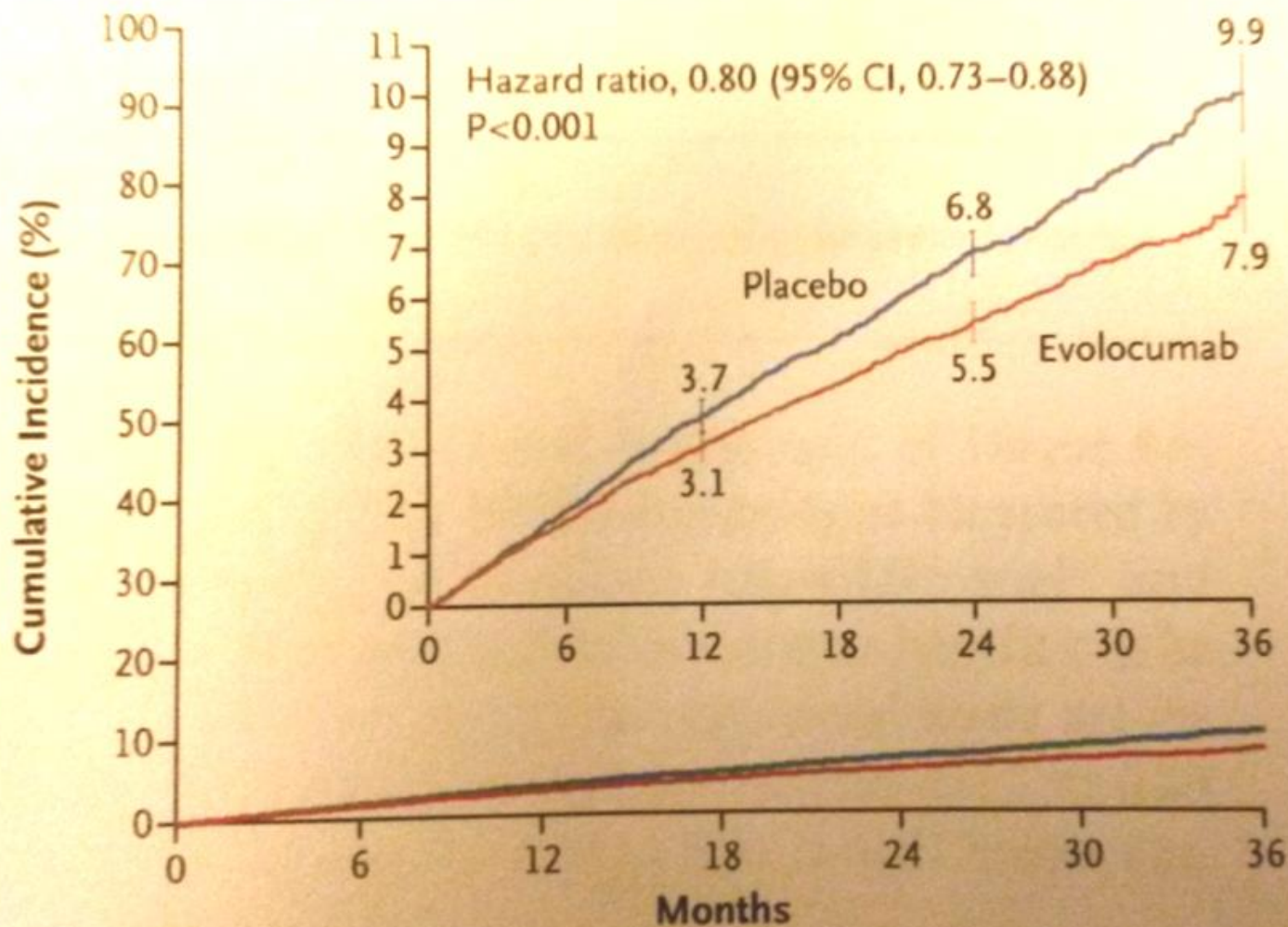


Anti-PCSK9 et risque CV

Evolocumab, Repatha (AMGEN) : étude *FOURIER* (27 564 sujets)

Key Secondary Efficacy End Point

Mort CV, IM, AVC



Diminution du risque CV de 20%

Sabatine et al. 2017



Hypercholestérolémie familiale

Environ 13 millions HeFH dans le monde
fréquence historique de 1/500



possible vraie fréquence de 1/200

« FH is underdiagnosed and undertreated »*

**Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Nordestgaard et al., Eur Heart J, 2013*