



PCSK9 : What else?

# De la génétique au concept thérapeutique

Pr Denis Angoulvant



Service de Cardiologie – USCI  
Hôpital Trousseau  
CHRU de Tours  
EA4245 « T2I »  
Université de Tours

## Déclaration des liens d'intérêts 2018 - Pr D Angoulvant

1- Au cours des 3 années précédentes j'ai été rémunéré pour des actions de communication et/ou d'expertise par les sociétés suivantes :

Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Pfizer, MSD, Novartis, Sanofi, Daiichi Sankyo, Servier, Lilly

2- Au cours des 3 années précédentes mon équipe de recherche a reçu des financements des sociétés suivantes :

Abbott, Boston Scientific

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

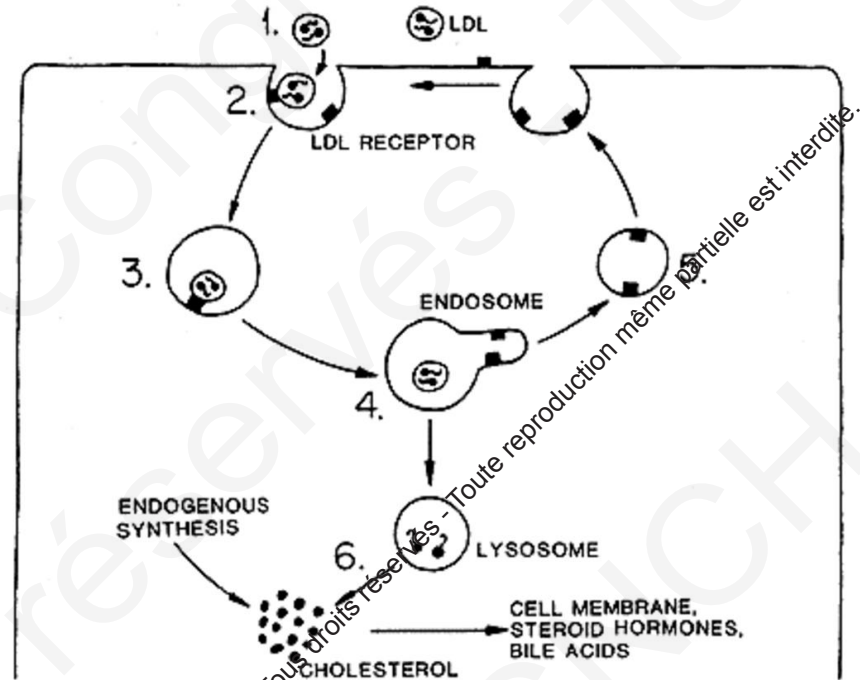
## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985



Michael S. Brown  
Prize share: 1/2



Joseph L. Goldstein  
Prize share: 1/2



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985 was awarded jointly to Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein "for their discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism"



# L'hypercholestérolémie familiale (HF)

- Maladie autosomique dominante, monogénique <sup>1,2</sup>
- Forte pénétrance (90-95%)
- HF homozygote (rare: 1/300 000)
- HF hétérozygote : une des maladies génétiques les + fréquentes, mais peu diagnostiquée

## Prévalence

Initialement estimée à 1/500 naissances, en fait environ 2 fois plus fréquente (1/200 à 1/250) <sup>3</sup>

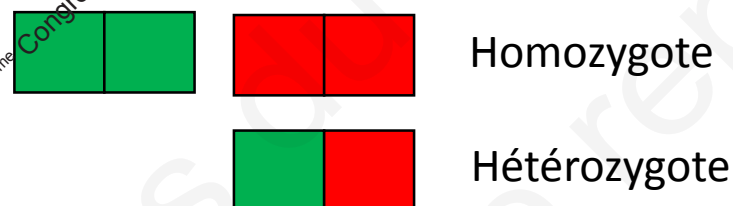
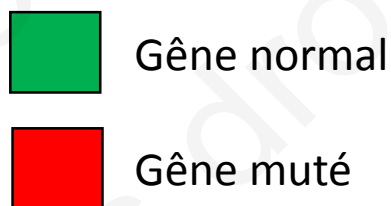
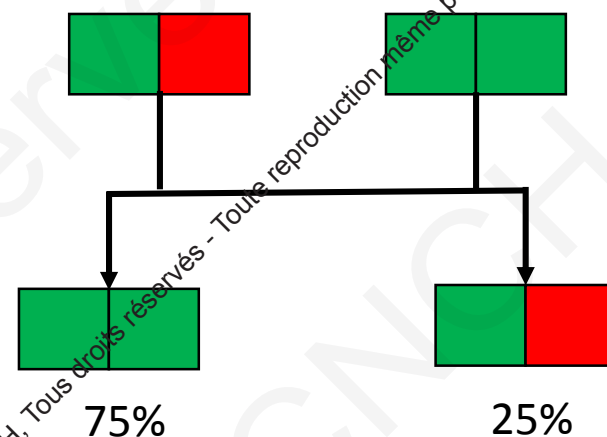
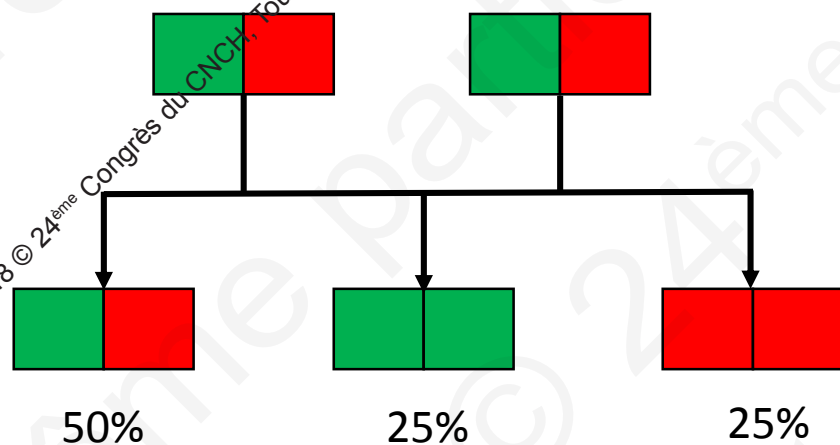


- élévation chronique du LDL-cholestérol depuis la naissance +++
- A distinguer de l'hypercholestérolémie IIa polygénique



## L'hypercholestérolémie familiale se présente sous deux formes de gravité différente.

1. L'hypercholestérolémie familiale **hétérozygote** (1/200 à 1/500)
2. La forme **homozygote** est beaucoup plus rare touchant en France probablement 200 à 400 cas seulement

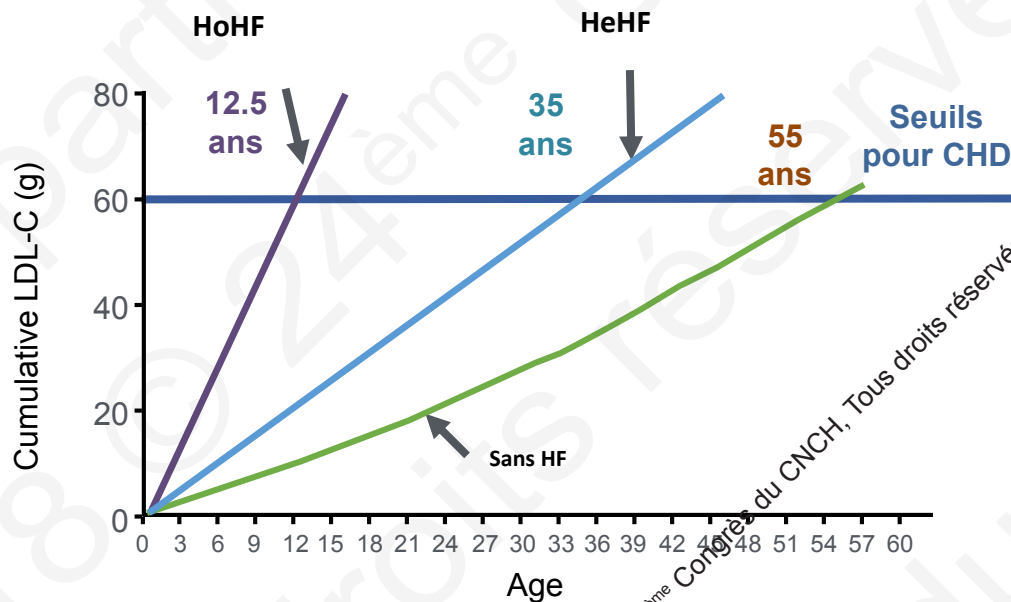




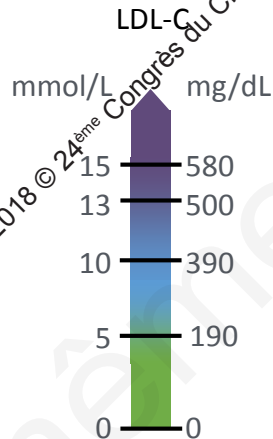
# Survenue de maladies coronariennes : Les seuils de LDL-C sont atteints très tôt chez les patients HF

Seuil pour maladie coronarienne atteint à :

- Avant 40 ans pour HeHF
- Avant 20 ans pour HoHF
- > 70 ans chez individus sains



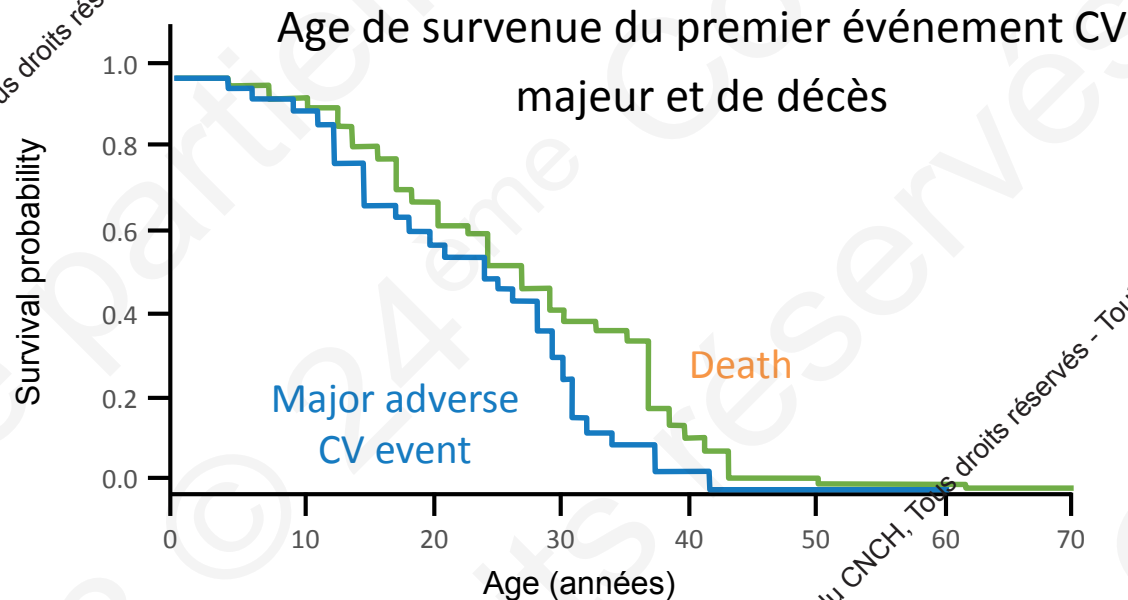
- Femmes
- Hommes
- Tabac
- Hypertension
- Diabetes
- ↑TG, ↑Lp(a), ↓HDL-C





# L'hypercholestérolémie familiale homozygote est rare et très sévère

Prévalence de HoHF (estimée) allant de 1/1 000 000 à 1/160 000



Cuchel et al. Eur Heart J 2014;35:2146–2157. 2. Raal et al. Circulation 2011;124:2202–2207.  
Raal et al. Atherosclerosis 2012;223:262–268.



## Le diagnostic de HF est à évoquer dans l'une des circonstances suivantes :

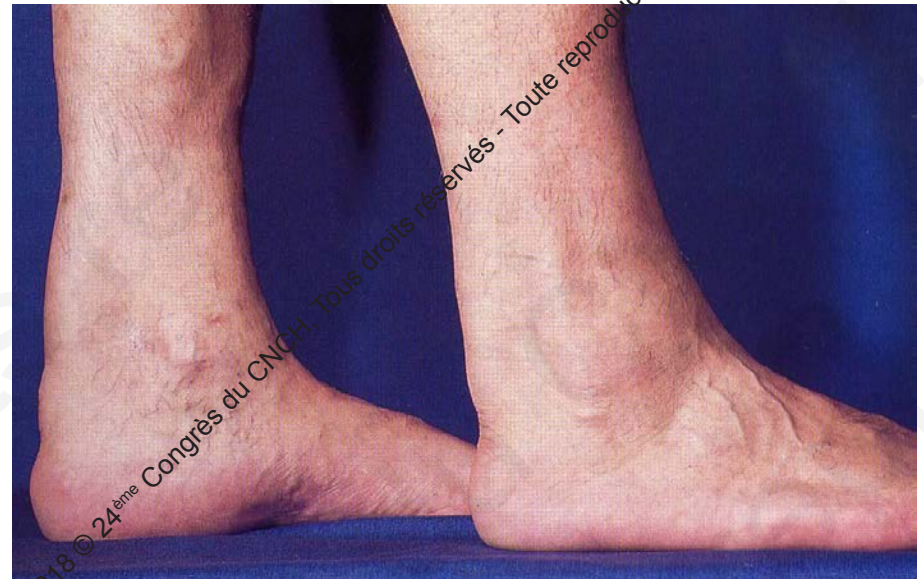
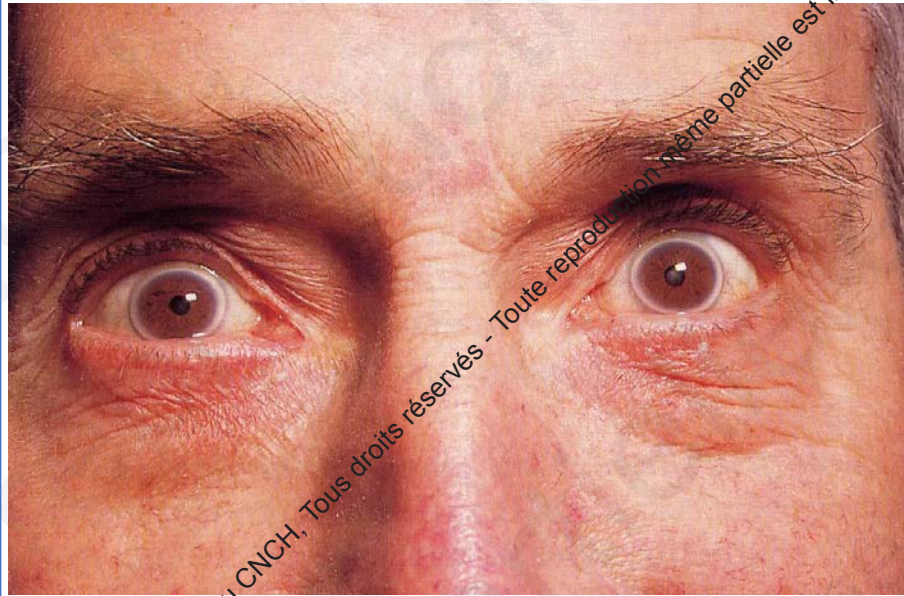
- ☑ Concentrations élevées de LDL-C
  - > 1,9 g/l chez l'adulte
  - > 1,6 g/l chez l'enfant/adolescent
- ☑ Parents porteurs de HF
- ☑ Présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (surtout xanthomes tendineux)
- ☑ Notion d'accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux

**Sans traitement  
médicamenteux**





# Arc cornéen (Gérontoxon avant 40 ans)



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.





# Hypercholestérolémie Familiale : Score DLCN (Dutch Lipid Clinical Network)

Par exemple

Si xanthomes tendineux et LDL-C >190 mg/dl, => un score = 8  
(un diagnostic certain diagnosis de HeHF)



## DIAGNOSTIC

- Certain si score > 8
- Probable si score 6 – 8
- Possible si score 3 – 5

Critères pour établir un score (à chaque critère correspond un nombre de points)		Points
<b>Antécédents familiaux</b>		
· Parent au premier degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)		1
· Parent au premier degré avec LDL-C > 95° percentile		1
· Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen		2
· Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95° percentile		2
<b>Antécédents personnels</b>		
· Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)		2
· Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée		1
<b>Signes cliniques</b>		
· Xanthomes tendineux		6
· Arc cornéen avant 45 ans		4
<b>Données biologiques</b>		
· LDL-cholestérol	> 3.30 g/l (8.5 mmol/l)	8
· LDL-cholestérol	2.50 – 3.29 g/l (6.5 – 8.4 mmol/l)	5
· LDL-cholestérol	1.90 – 2.49 g/l (5.0 – 6.4 mmol/l)	3
· LDL-cholestérol	1.55 – 1.89 g/l (4.0 – 4.9 mmol/l)	1
<b>Analyses génétiques</b>		
· Mutation causale identifiée		8



# Risque de maladie coronarienne chez des patients HeHF non traités

Etude Copenhagen General Population, n = 69 016

- Diagnostic de HeHF réalisé avec le **score de la Dutch Lipid Clinic** (*sans les critères xanthomes tendineux ou arc cornéen*).
- Par comparaison à la population générale sans HF et non traitée par hypolipémiants, les patients avec HF certaine ou probable sont à très haut risque coronarien.

HF non traitées OR\* : 13.2 (IC 95% 10.0 - 17.4)

HF traitées OR\* : 10.3 (IC 95% 7.8 - 13.8)

\*OR odd ratio ajusté pour âge, sexe, IMC, HTA, syndrome métabolique diabète, et tabac



Le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale est un **diagnostic génétique** à la recherche des mutations responsables de cette anomalie. Les gènes responsables de l'hypercholestérolémie familiale sont en rapport avec le métabolisme du LDL-cholestérol.

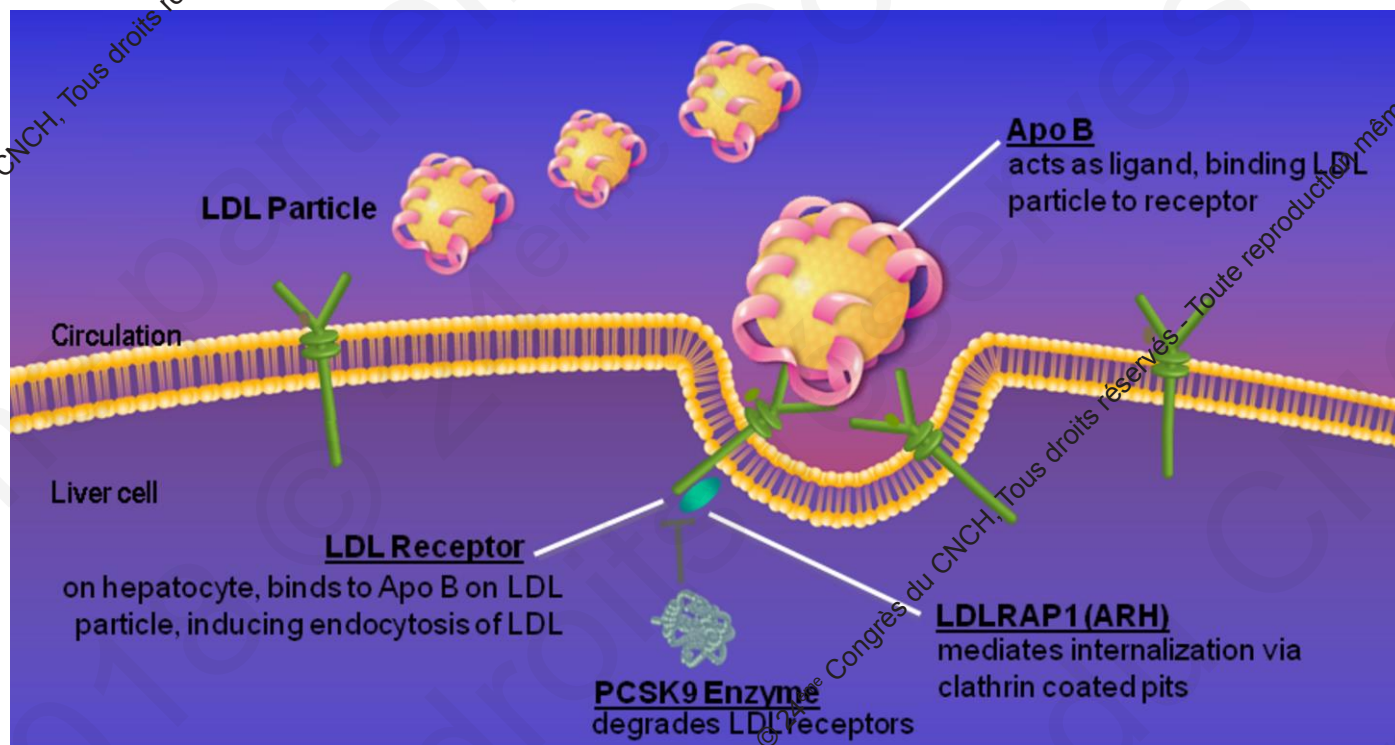
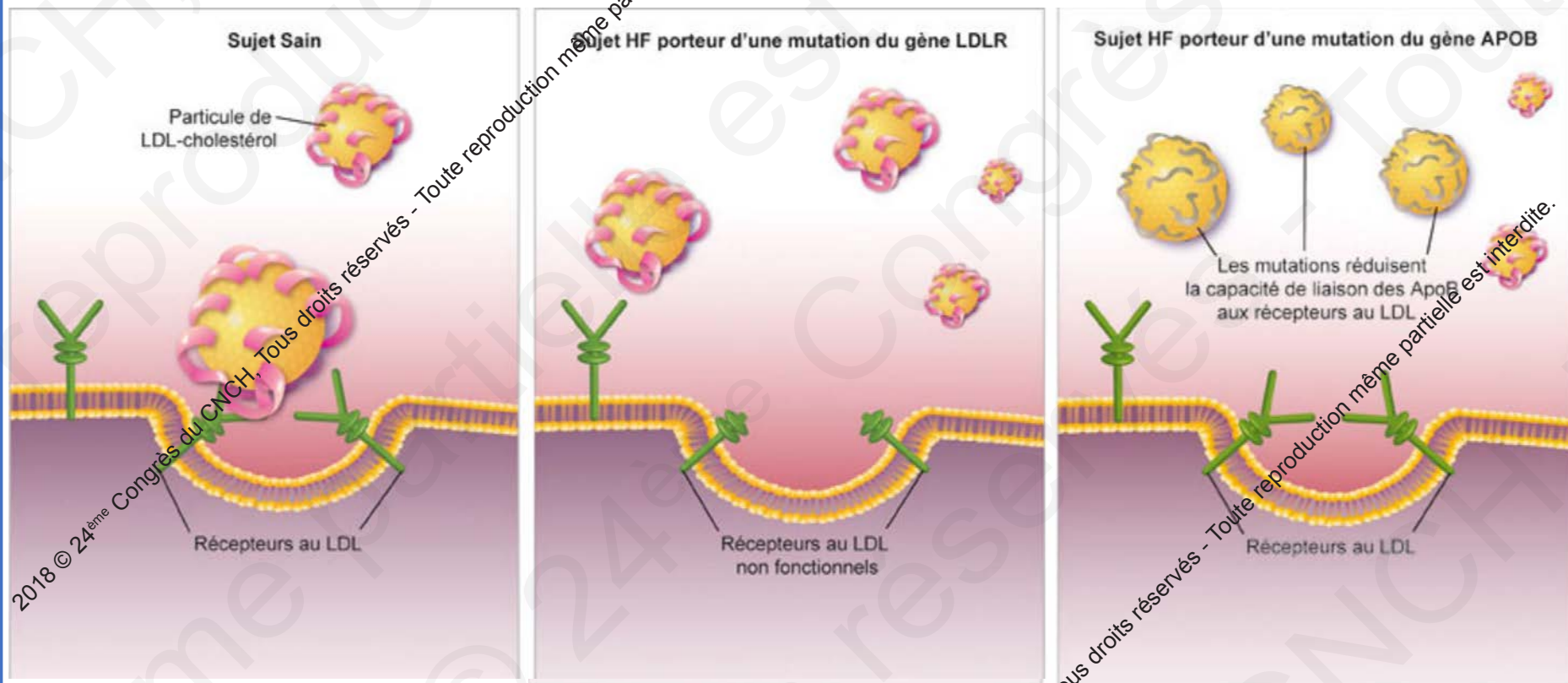


Image reproduced from [http://www.dls.ym.edu.tw/ol\\_biology2010tranet/Endocytosis.html](http://www.dls.ym.edu.tw/ol_biology2010tranet/Endocytosis.html).

1. De Castro-Oros I, et al. *Appl Clin Genet*. 2010;3:53-64.



Mutation du gène du récepteur au LDL (74%)

Mutation du gène de l'Apo B (7%)

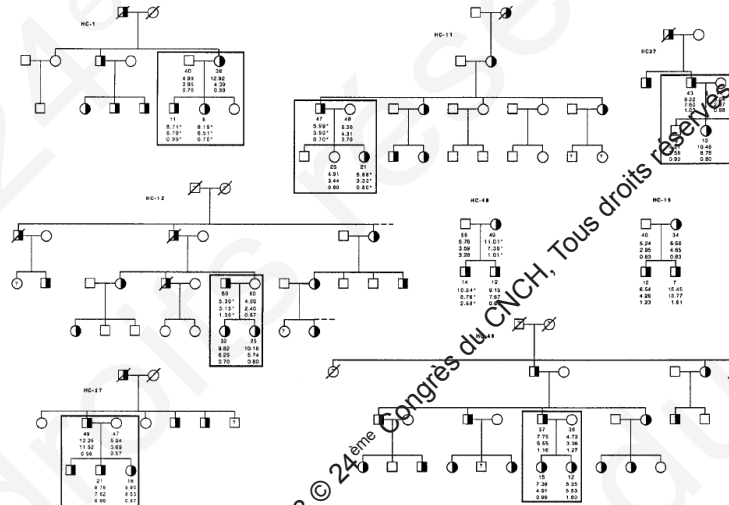
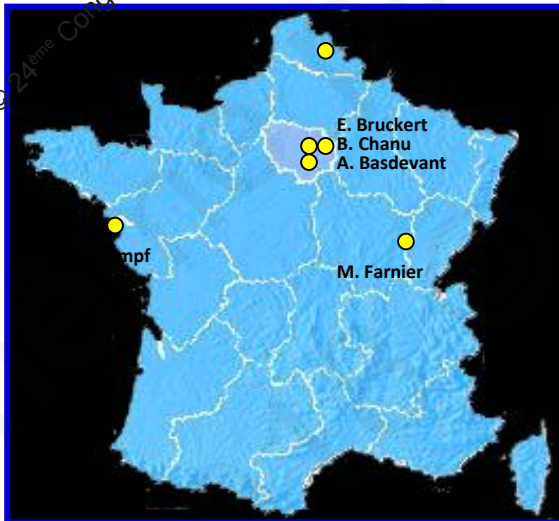


# La découverte de PCSK9

Réseau de recherche français des HF  
(Prof. C. Boileau)

Recrutement et analyses génétiques de familles avec  
hypercholestérolémie autosomique dominante

Années 1990







# La découverte de PCSK9

*Réseau de recherche français des HF  
(Prof. C. Boileau)*

Recrutement et analyses génétiques de familles avec  
hypercholestérolémie autosomique dominante

Mise en évidence de familles avec HF non liée à  
mutations LDL-C et ApoB

→ *autres gènes impliqués ?*

Gène FH 3 localisé en 1p34.1-p32





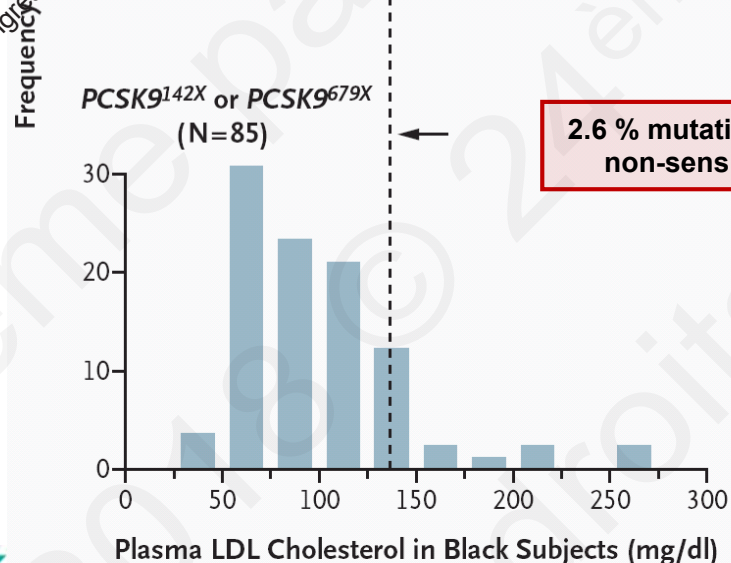
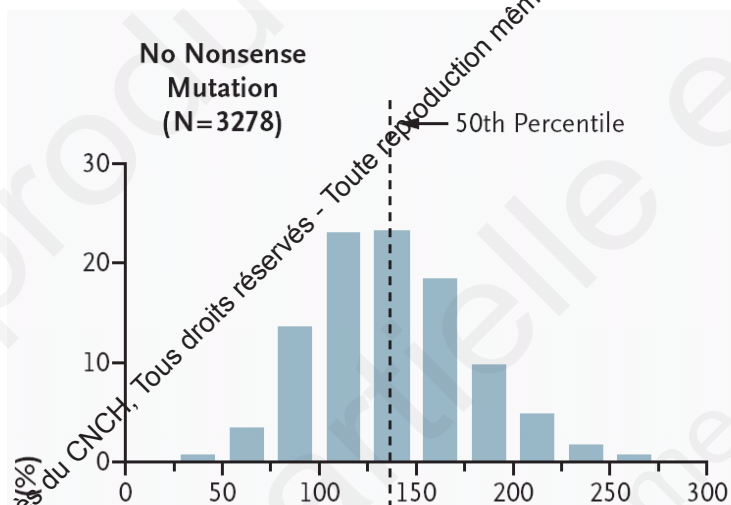
## Mutations gain-de-fonction (GOF) de PCSK9 : Phénotype Clinique

**L'HF liée à des mutations GOF de PCSK9 conduit à un phénotype similaire à ceux rencontrés pour les mutations dans les gènes LDL-R et ApoB**

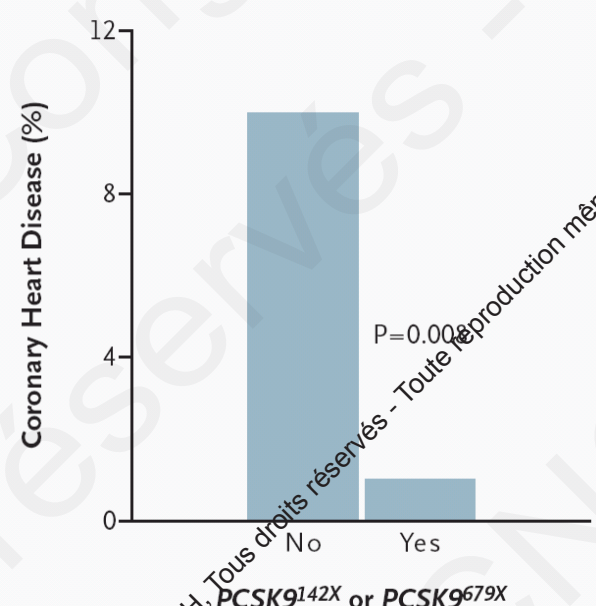
- Les signes cliniques pathognomoniques de la FH
- Maladie coronaire très fréquente
- IDM prématuré
- Risque accru d'atteinte carotidienne et d'AVC



## Mutations LOF de PCSK9 : phénotype clinique



28 % Réduction du LDL-C  
88 % Réduction du risque de maladie coronaire

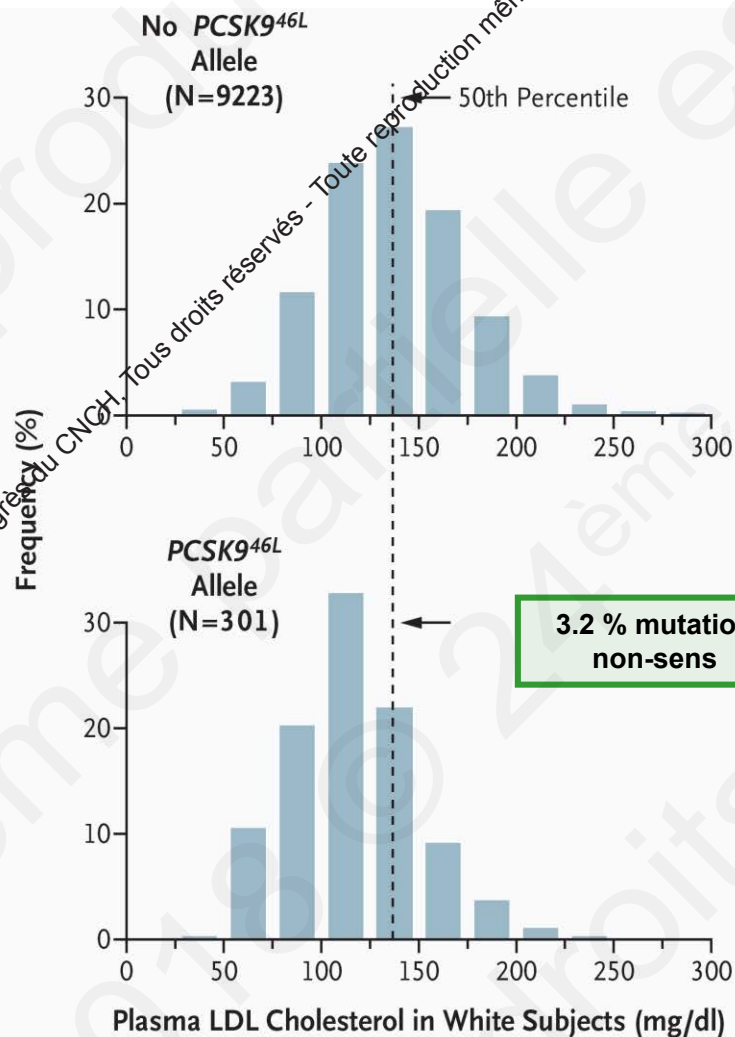


Sujets Noirs

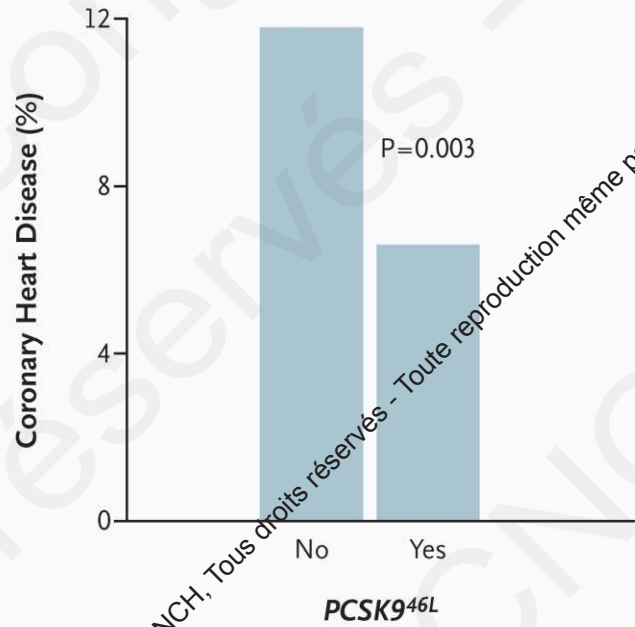
Cohen NEJM 2006; 354: 1264-72



## Mutations LOF de PCSK9 : phénotype clinique



**15 % Réduction de LDL-C  
47 % Réduction du risque de  
maladie coronaire**



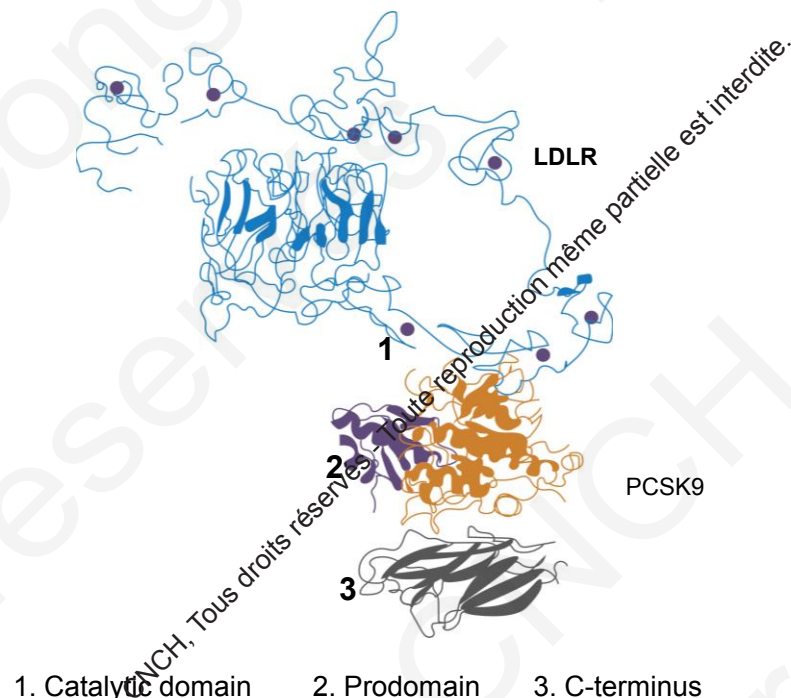
Sujets Blancs

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



## PCSK9

- Une sérine proprotéine convertase<sup>1</sup>
- Exprimé dans les hépatocytes, les cellules mésenchymateuses du rein, l'iléon intestinal et l'épithélium du colon, le SNC<sup>2</sup>
- Régule les LDL-R hépatiques, qui lient et intériorisent les particules de LDL<sup>3</sup>

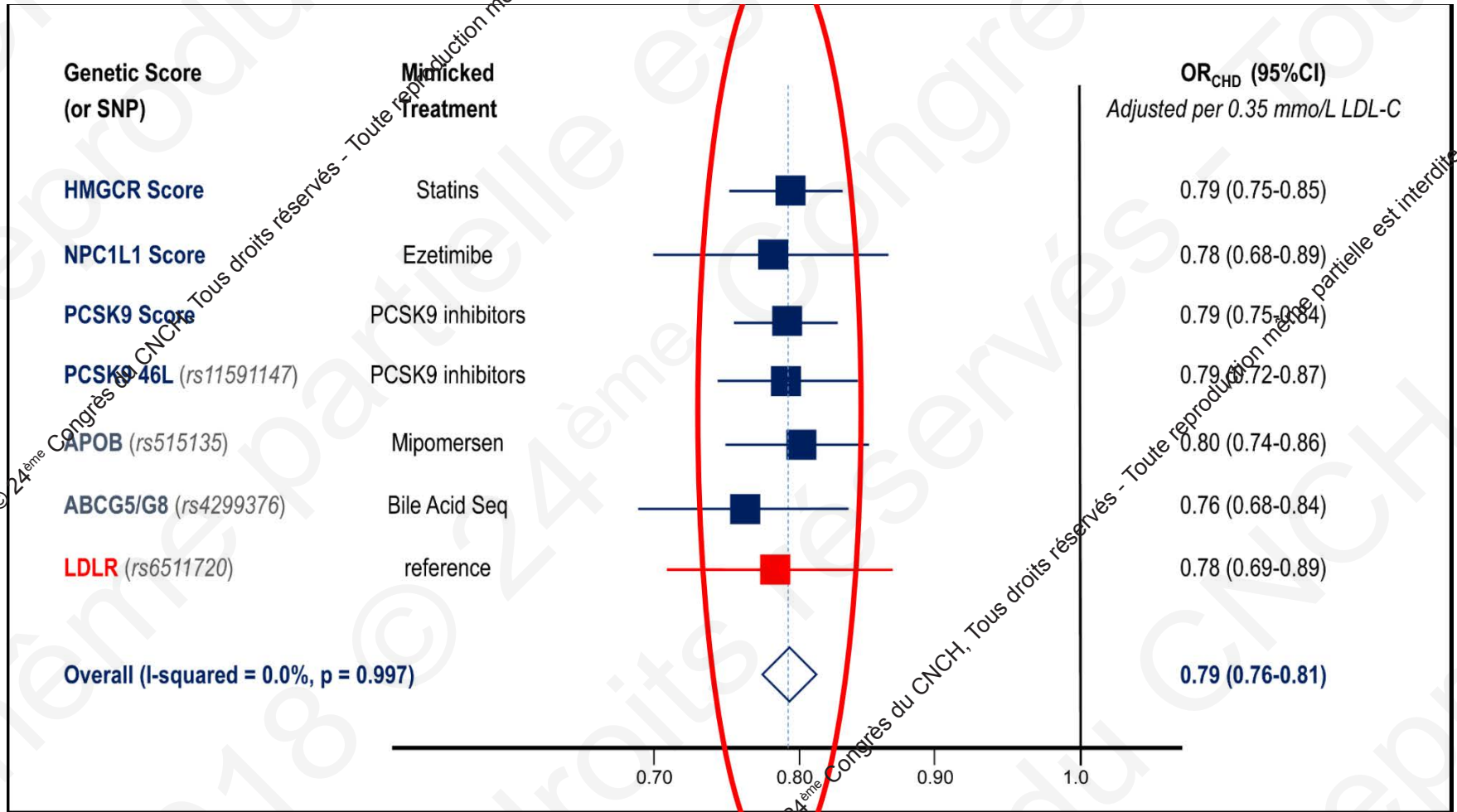


1. Abifadel et al. *Hum Mutat* 2009;30:520–529.  
2. Seidah et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:928–933.  
3. Horton et al. *J Lipid Res* 2009;50:S172–S177.

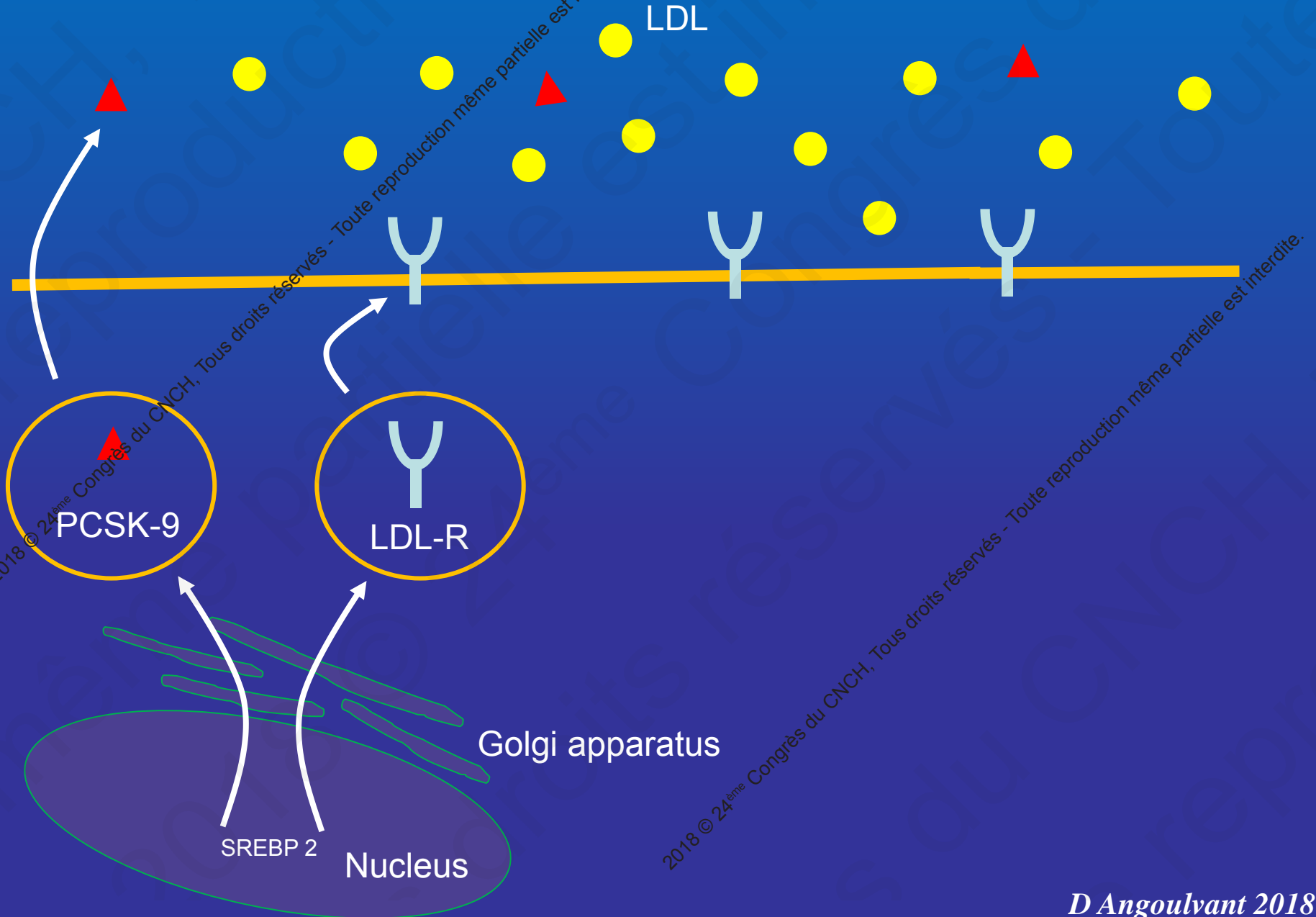




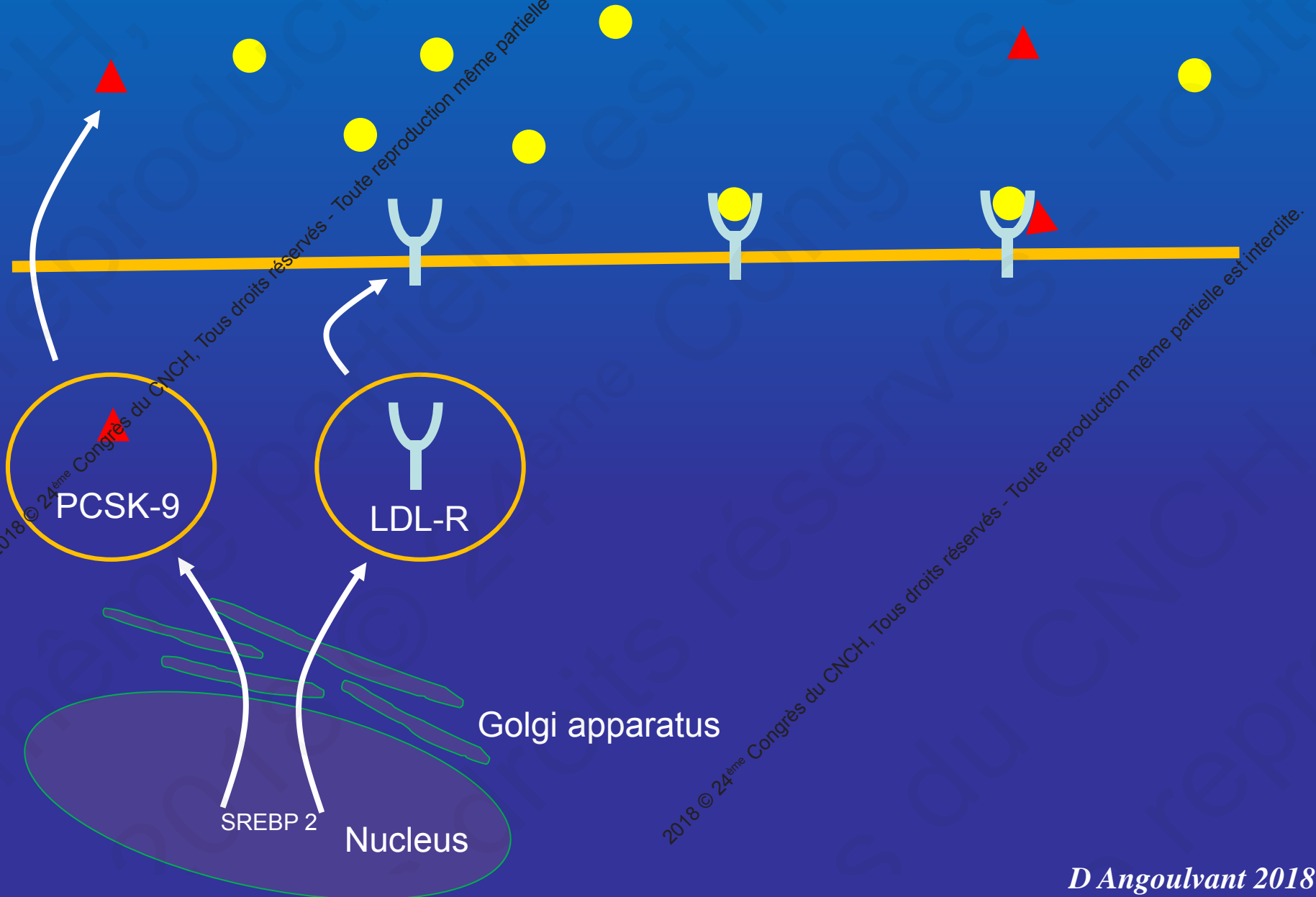
# Randomisation mendélienne



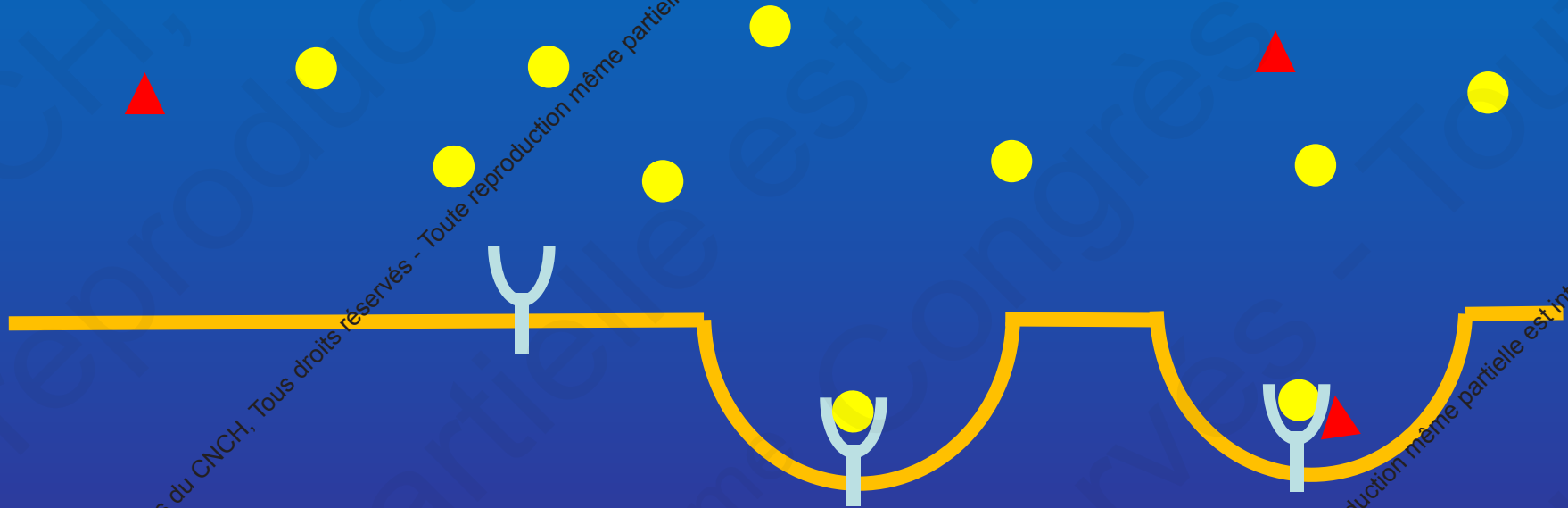
# PCSK-9 Function



# PCSK-9 Function



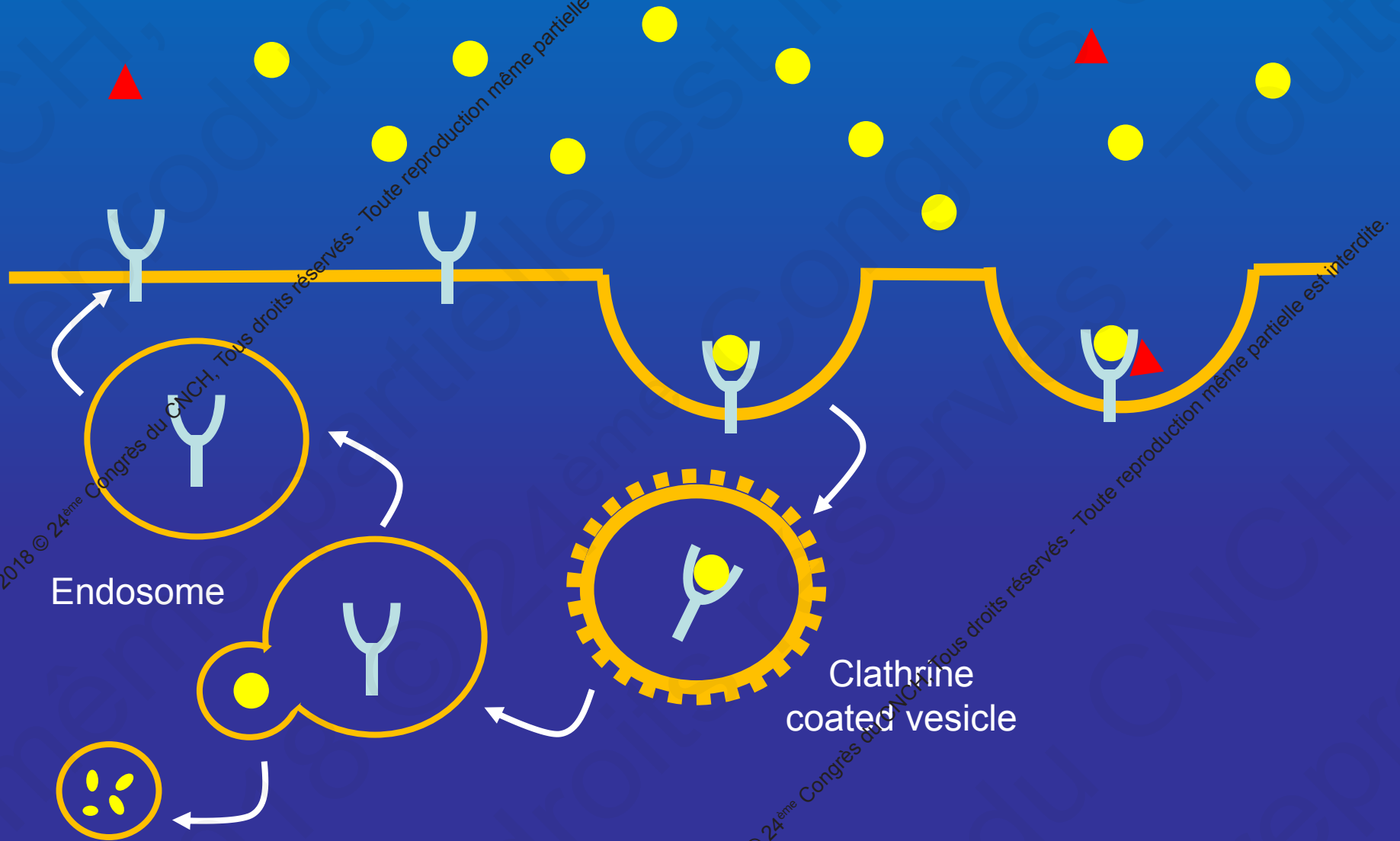
# PCSK-9 Function



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

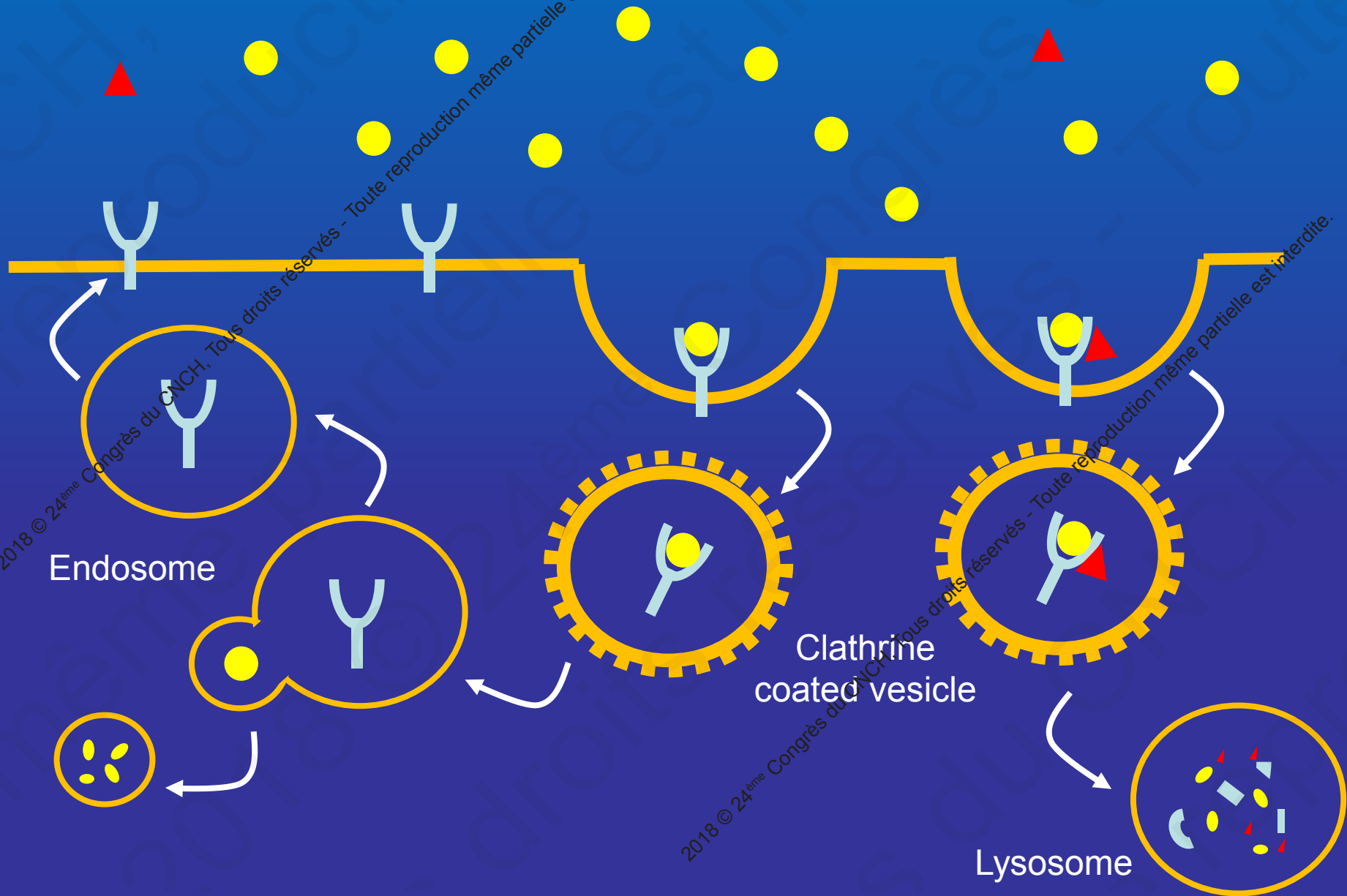
2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# PCSK-9 Function



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# PCSK-9 Function



2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

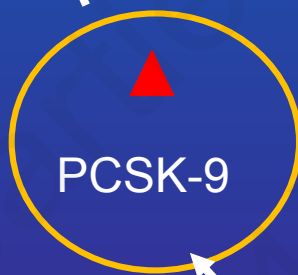
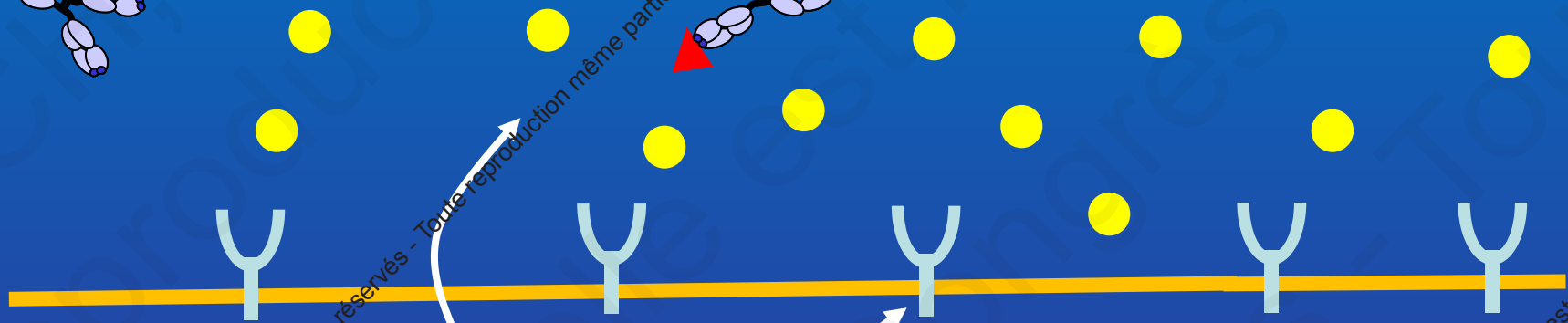
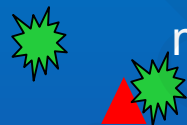
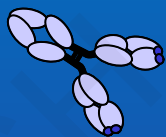
2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# Stratégies d'inhibition de PCSK-9

Anticorps monoclonaux thérapeutiques

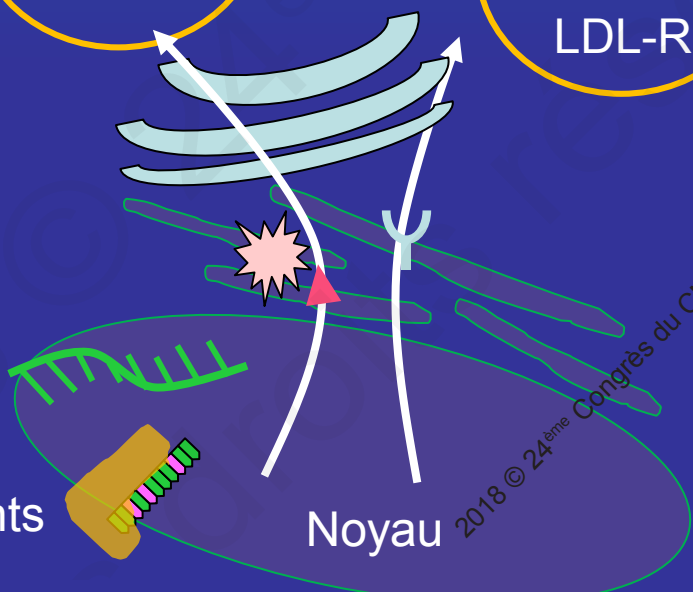
Petit peptides mimétiques EGF-A



Petites molécules inhibitrices de la maturation dans le RE

Oligo nucléotides antisens

ARN interférants



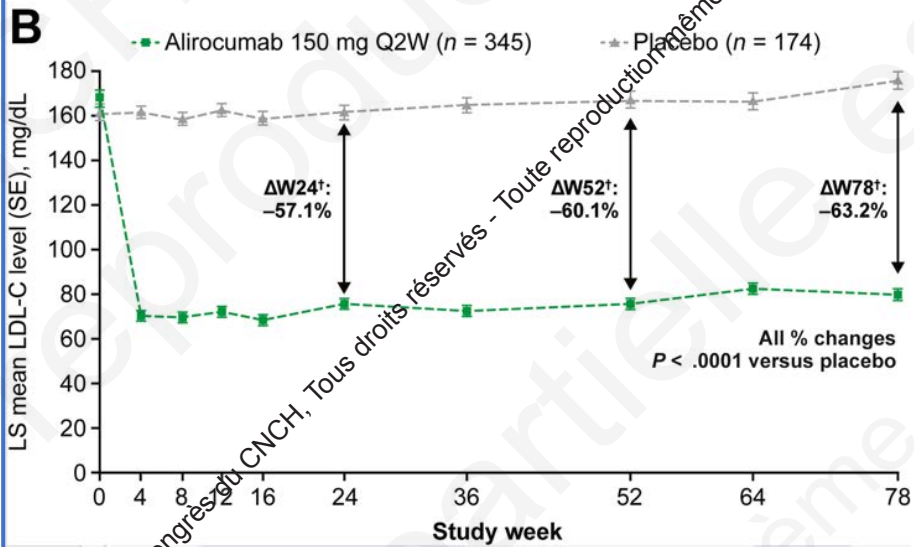
Noyau

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

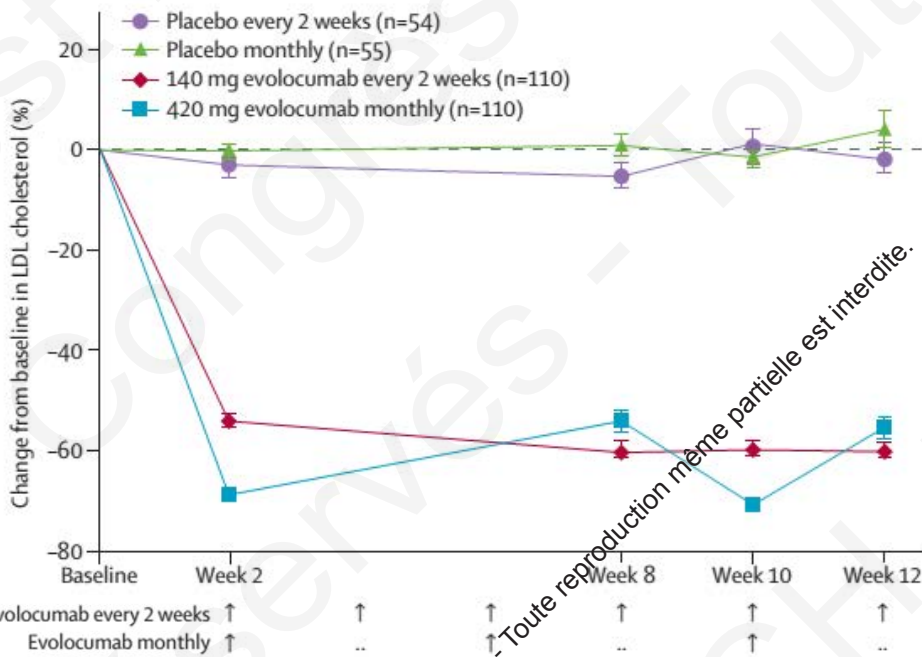
# Anti PCSK9 et hypercholestérolémie familiale : un nouvel espoir

## Alirocumab in HeFH

JP Kastelein, et al. J Clin Lipidol 2017

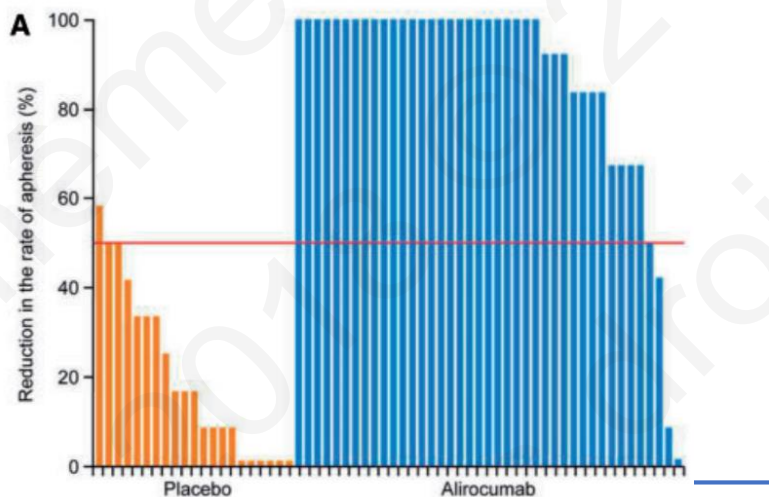


## Evolocumab in HeFH (Rutherford)



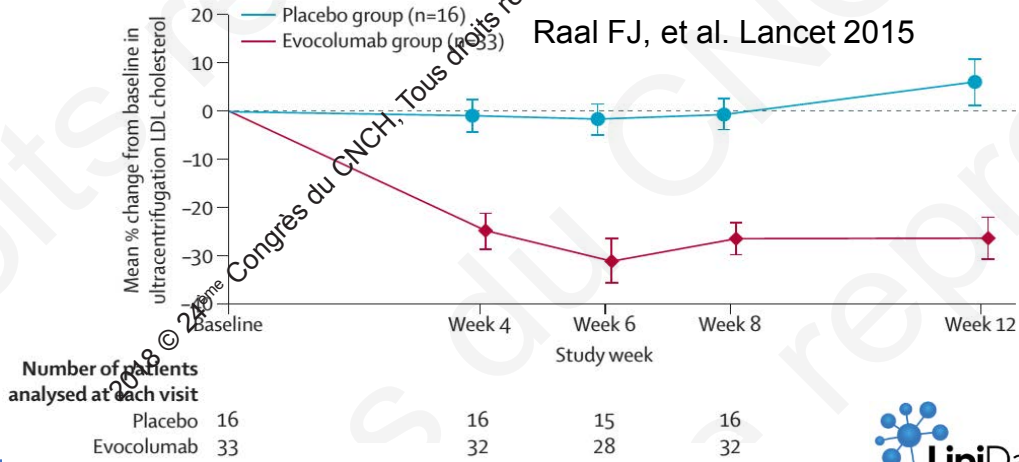
## Alirocumab if FH+apheresis (ESCAPE)

P Moriarty, et al. Eur Heart J 2016

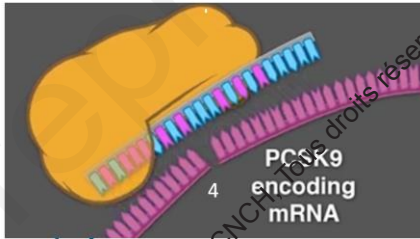
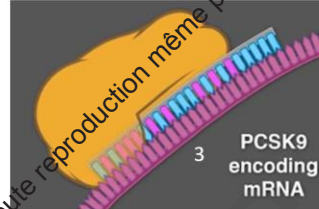
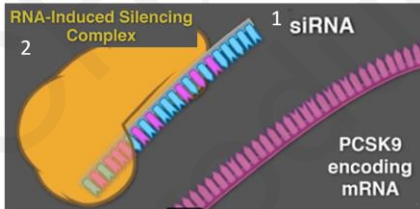


## Evolocumab in HoFH (TESLA-b)

Raal FJ, et al. Lancet 2015

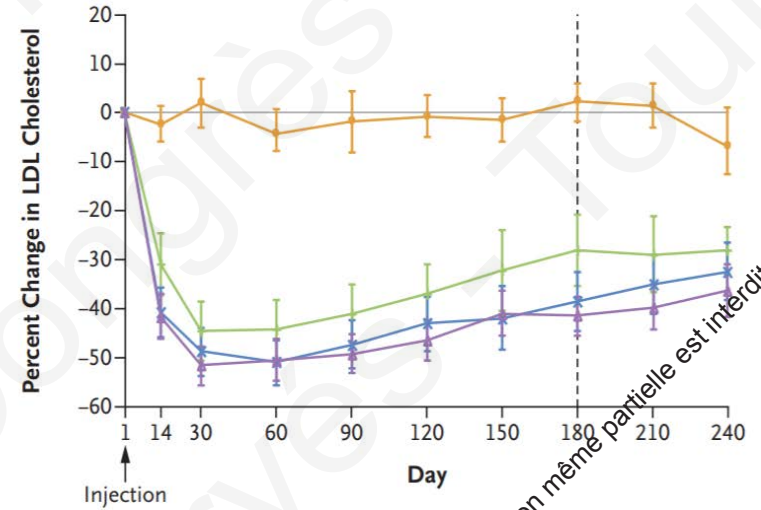


## ARN interférant: Inclisiran



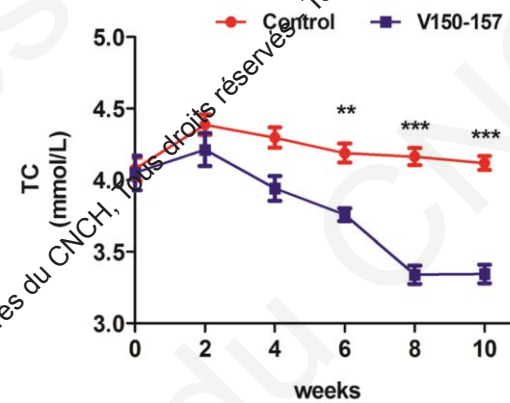
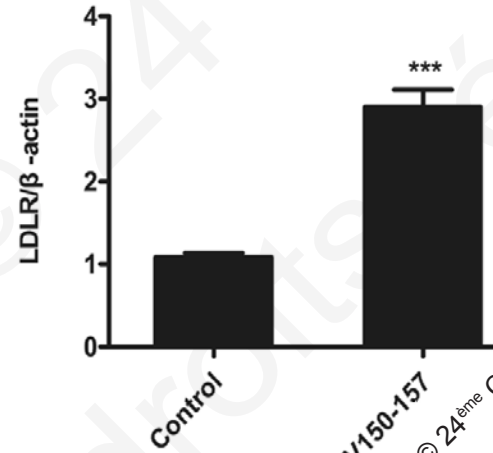
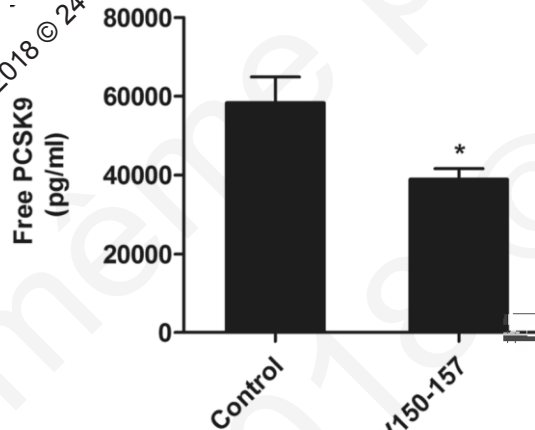
1. Petit ARN interférant ciblant PCSK9
2. Accroché à un complexe interférant
3. Se fixe sur l' mRNA de PCSK9
4. Entraînant cassure et dégradation
5. Réduisant la synthèse de PCSK9

Changes in LDL Cholesterol Levels with the Single-Dose Regimen



K K. Ray et al. NEJM 2017

## Vaccin anti PCSK9 (modèle murin)

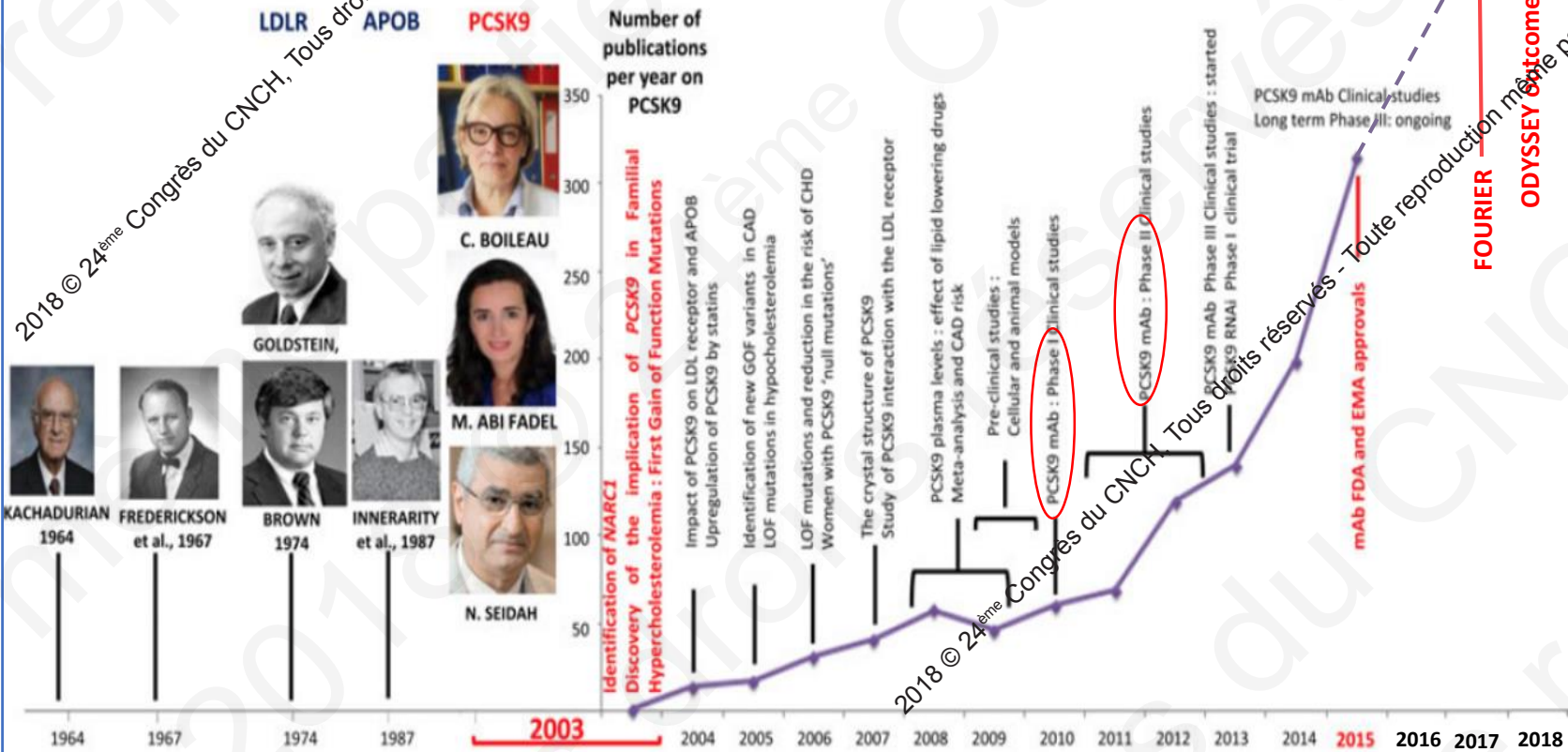


Y Pan et al. Nat scientific Report 2017

## Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia

Marianne Abifadel<sup>1,2</sup>, Mathilde Varret<sup>1</sup>, Jean-Pierre Rabès<sup>1,3</sup>, Delphine Allard<sup>1</sup>, Khadija Ouguerram<sup>4</sup>, Martine Devillers<sup>1</sup>, Corinne Cruaud<sup>5</sup>, Suzanne Benjannet<sup>6</sup>, Louise Wickham<sup>6</sup>, Danièle Erlich<sup>1</sup>, Aurélie Derré<sup>1</sup>, Ludovic Villéger<sup>1</sup>, Michel Farnier<sup>7</sup>, Isabel Beucler<sup>8</sup>, Eric Bruckert<sup>9</sup>, Jean Chambaz<sup>10</sup>, Bernard Chanu<sup>11</sup>, Jean-Michel Lecerf<sup>12</sup>, Gerald Luc<sup>12</sup>, Philippe Moulin<sup>13</sup>, Jean Weissenbach<sup>5</sup>, Annick Prat<sup>6</sup>, Michel Krempf<sup>4</sup>, Claudine Junien<sup>1,3</sup>, Nabil G Seidah<sup>6</sup> & Catherine Boileau<sup>1,3</sup>

VOLUME 34 | NUMBER 2 | JUNE 2003 NATURE GENETICS







Merci

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2018 © 24<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.