

L'hypercholestérolémie familiale : pourquoi tous les endocrinologues devraient connaître le gène PCSK9

PAR PHILIP W. CONNELLY, PH.D

L'hypercholestérolémie est une cause établie de maladies cardiovasculaires. Le présent numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* présentent les données ayant mené à la découverte des anomalies de la capture cellulaire du cholestérol qui ont été décrites pour la première fois dans ce trouble. En outre, il résume les toutes dernières recommandations concernant l'identification de l'hypercholestérolémie familiale et examine les données sur le rôle de PCSK9 dans le métabolisme du cholestérol découvert tout récemment.

La découverte du récepteur des LDL

Pour un étudiant faisant des recherches sur les lipoprotéines, la période de 1974 à 1984 fut passionnante. Des syndromes familiaux causant des anomalies lipoprotéiniques furent cliniquement décrits et de nouveaux outils furent utilisés pour résoudre les énigmes des causes moléculaires et génétiques de ces anomalies. D'une perspective cardiovasculaire, l'anomalie lipoprotéinique la plus importante était le syndrome d'hypercholestérolémie familiale (HF)¹. Grâce au nouvel outil que représentait la culture cellulaire, on découvrit que les fibroblastes cutanés de patients atteints des formes les plus sévères d'HF étaient incapables de réguler l'enzyme cinétiquement limitante de la synthèse du cholestérol, à savoir la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase. Cette anomalie est exprimée lorsque le cholestérol exogène est délivré sous la forme de lipoprotéines de basse densité (LDL), mais non lorsque le cholestérol est délivré dissout dans l'éthanol. Cette importante distinction a axé la recherche sur la capture du cholestérol-LDL (C-LDL) comme source de l'anomalie des fibroblastes. Ces découvertes faites par Michael Brown et Joseph Goldstein² ont fait progresser à grands pas ce domaine de la recherche, en particulier après que Wolfgang Schneider et David Russell les ont rejoints à Dallas par le biais de l'Université de Colombie-Britannique. En 1982, en utilisant une approche biochimique, Schneider purifia (à partir de glandes surrénales bovines) la molécule responsable de la capture avec une haute affinité des LDL par les fibroblastes cutanés, un récepteur cellulaire appelé justement le récepteur des LDL³. D'autres, incluant le groupe de Robert Mahley à la Gladstone Foundation à San Francisco, reconnurent que ce récepteur avait également une haute affinité pour les lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine (apo) E et désignèrent le récepteur, l'apoB, le récepteur E⁴. Ultérieurement, Russell apporta une contribution fondamentale aux études sur le clonage et la mutagenèse du récepteur des LDL⁵.

On notera que la découverte du récepteur des LDL mena à des découvertes plus fondamentales sur un procédé appelé l'endocytose médiée par des récepteurs. On découvrit ainsi un itinéraire pour le récepteur des LDL. Ce dernier subit de nombreux cycles dans un processus vésiculaire sur la face externe de la membrane cellulaire, délivrant les LDL pour leur dégradation et leur utilisation par la cellule. Bien que ce procédé ait été découvert par l'étude des fibroblastes cutanés, les cycles d'entrée et de sortie des LDL sont fondamentaux et universels dans la biologie cellulaire et sont essentiels dans des organes aussi divers que le foie et les glandes surrénales.

Brown et Goldstein reçurent un Prix international de la Fondation Gairdner en 1981 et le Prix Nobel en physiologie ou médecine en 1985⁶, pour leurs découvertes révélant les parties distinctes du récepteur des LDL et la cartographie des domaines fonctionnels essentiels. Ils orientèrent ensuite leurs recherches sur le cœur du sujet, c'est-à-dire comment une



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

ANDREW ADVANI, MD, PHD
GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication.

cellule détecte t-elle l'équilibre entre le cholestérol et la nécessité de capture ou de synthèse de cette molécule centrale dans le métabolisme cellulaire ? Il en résulta la découverte d'un système régulateur remarquable qui impliquait la retenue des protéines de détection de la concentration intracellulaire de cholestérol, c'est-à-dire les protéines de liaison à l'élément de régulation des stérols (SREBPs) 1a, 1c et 2, dans la structure cellulaire appelée le réticulum endoplasmique (RE)^{7,8}. Les protéines SREBP1 et SREBP2 sont des protéines de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui sont libérées du RE par un processus en 2 étapes nécessitant des protéases. La transformation de la SREBP2 sur la membrane liée à une forme soluble est accrue lorsque le cholestérol est en faible concentration. La SREBP2 est également connue comme étant la principale protéine régulant l'expression du récepteur des LDL et la biosynthèse du cholestérol⁷.

Hypercholestérolémie familiale

L'HF classique est caractérisée par une élévation isolée du C-LDL plasmatique et des manifestations cutanées visibles à l'examen physique telles que des xanthomes et un épaississement du tendon d'Achille. La forme homozygote est rare et sans équivoque, celle-ci étant caractérisée par un taux extrêmement élevé de C-LDL pouvant atteindre 20 mmol/L. La forme hétérozygote est subtile, avec une large gamme de tableaux cliniques. Par conséquent, des critères objectifs nécessitent la comparaison avec une population de référence qui tient compte des effets de l'âge et du sexe. Les sujets atteints d'HF hétérozygote auront un taux constant de C-LDL > 95^e percentile. Cependant, seuls 4 % des sujets dans la population générale ayant un taux de C-LDL > 95^e percentile souffriront d'HF⁹. Dans le cadre du projet *Make Early Diagnosis Prevent Early Disease*¹⁰, une série de critères ont été proposés, fondés sur les patients qui souffraient d'HF génétiquement prouvée, qui étaient plus restreints pour identifier un cas de référence et légèrement plus larges pour identifier les membres de la famille souffrant de ce trouble. Les recommandations concernant la détection de l'HF ont récemment été mises à jour (tableau 1)¹¹.

Initialement, les études génétiques sur le récepteur des LDL ont permis de prévoir que quelques mutations seraient la cause chez la majorité des sujets affectés et par conséquent, un test génétique serait une approche diagnostique pratique. Le gène du récepteur des LDL (*LDLR*) est situé sur le chromosome 19q. Bien que l'HF dans certaines populations, telles que les Canadiens-français, ait révélé un petit nombre de personnes qui portaient l'anomalie génétique que l'on pouvait attribuer à un petit nombre de mutations inactivantes, cela n'était pas le cas dans la population générale. Une base de données sur les mutations génétiques du *LDLR* qui ont été décrites chez des patients atteints d'HF a déjà répertorié plus de 1 000 mutations indépendantes¹⁰. Certes, ces mutations n'ont toutes été vérifiées au niveau fonctionnel. Cependant, il est évident qu'aucun test génétique n'a de valeur pratique pour identifier l'HF.

Tableau 1 : Recommandations/définitions de NICE pour identifier l'hypercholestérolémie familiale¹¹

Hypercholestérolémie familiale définie :

- CT > 6,7 mmol/L
- ou**
- C-LDL > 4,0 mmol/L chez un enfant âgé < 16 ans
- ou**
- CT > 7,5 mmol/L ou C-LDL > 4,9 mmol/L chez un adulte (taux avant le traitement ou taux le plus élevé lors du traitement)

et au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Xanthomes tendineux chez un patient ou un parent du premier degré (parent, frère ou soeur ou enfant) ou du deuxième degré (grand-parent, oncle ou tante)
- Manifestation au niveau de l'ADN d'une mutation du récepteur des LDL, anomalie familiale de l'apo B-100 ou mutation de PCSK9.

Hypercholestérolémie familiale possible :

- CT > 6,7 mmol/L
- ou**
- C-LDL > 4,0 mmol/L chez un enfant âgé de < 16 ans
- ou**
- CT > 7,5 mmol/L ou C-LDL > 4,9 mmol/L chez un adulte (taux avant le traitement ou taux le plus élevé lors du traitement)

et au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- Antécédents familiaux d'infarctus du myocarde : < 50 ans chez un parent du deuxième degré ou < 60 ans chez un parent du premier degré
- Antécédents familiaux de CT élevé : > 7,5 mmol/L chez un parent adulte de premier ou de deuxième degré ou > 6,7 mmol/L chez un enfant ou un frère ou une soeur âgés < 16 ans.

NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence; CT = cholestérol total; C-LDL = cholestérol des lipoprotéines de basse densité; ADN = acide désoxyribonucléique; apo = apolipoprotéine. Reproduit de Minhas R et coll. *Heart*. 2009;95(7):584-587, avec la permission de BMJ Publishing Group Ltd. Copyright © 2009.

Les auteurs d'études génétiques antérieures sur l'HF ont pu utiliser les informations sur la localisation chromosomique du gène pour identifier des familles dans lesquelles il n'y a pas eu de ségrégation phénotypique du chromosome 19q. Des études génétiques ont permis d'identifier la cause de l'hypercholestérolémie comme étant une mutation de l'apoB100, le ligand du LDLR. On remarquera que pour une protéine aussi grande (> 4500 acides aminés), la défektivité familiale de l'apoB est principalement due à une mutation du résidu d'acide aminé 3500, soit la mutation Arginine 3500 ≥ Glutamine (dans les populations européennes)¹³ soit la mutation Arginine 3500 ≥ Tryptophan (dans les populations chinoises)¹⁴. Dans la population danoise, la fréquence de la mutation Arg 3500 ≥ Gln est de 1/1 000, mais l'hypercholestérolémie est variable¹⁵. Par conséquent, bien que cette mutation puisse être aussi néfaste que les mutations du *LDLR*, en général, elle a une plus faible pénétrance et par conséquent, elle a un plus faible impact que prévu au niveau de la population.

Les deux loci génétiques, *LDLR* et *APOB*, étaient principalement responsables de l'HF et pourtant, quelques cas sont demeurés non résolus. En général, ces cas n'ont pas pu faire l'objet de recherches en raison de la nécessité d'avoir une généalogie informative, c'est-à-dire un nombre suffi-

sant de sujets affectés et non affectés – dans laquelle les loci génétiques connus pourraient être exclus. À cette époque, une forme récessive d'hypercholestérolémie fut identifiée. Cette forme récessive était causée par les mutations d'une protéine « adaptatrice » qui était nécessaire pour l'itinéraire vésiculaire du LDLR¹⁵. Il est intéressant de noter que cette protéine adaptatrice (*Autosomal recessive hypercholesterolemia* nommée ARH ou protéine adaptatrice du LDLR nommée LDLRAP1) n'est pas exprimée dans les fibroblastes cutanés¹⁶. Les premières études du syndrome familial utilisées transformèrent les lymphocytes pour identifier cette nouvelle composante de la voie du LDLR¹⁷ et n'indiquaient pas qu'un facteur causal majeur n'avait pas encore été décrit.

PCSK9 : Inconnu, il est devenu une vedette

Cette vue changea complètement avec une étude génétique et la description de l'HF à caractère autosomique dominant, qui identifia une mutation dans un gène codant une sérine protéase, la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9)¹⁸. Au moment de sa découverte initiale en 2003, on connaissait si peu de la fonction de cette protéase que l'on ne savait pas précisément si la mutation était une mutation *gain* ou *perte* de fonction. Cependant, Nabil Seidah et Michel Chrétien¹⁹, deux Canadiens qui comptent parmi les experts dans le monde dans le domaine des proprotéines convertases, fournirent des informations essentielles sur la fonction de PCSK9. La même année, Horton, Brown et Goldstein utilisèrent des modèles de souris transgénique et knockout pour manipuler l'expression de SREBP2. Dans une application initiale de l'analyse par microarray de l'expression hépatique du gène, ils combinèrent les résultats de 3 états expérimentaux en utilisant leur logique pour identifier 33 gènes comme les principales cibles de SREBP2²⁰. L'une de ces cibles était le gène *PCSK9*, et *PCSK9* fut donc établi comme le gène qui était activé de concert avec le LDLR et la HMG-CoA réductase. Dès lors, les connaissances de la fonction du gène *PCSK9* augmentèrent en flèche, ce qui démontre la valeur d'une base de connaissances provenant de découvertes en sciences fondamentales.

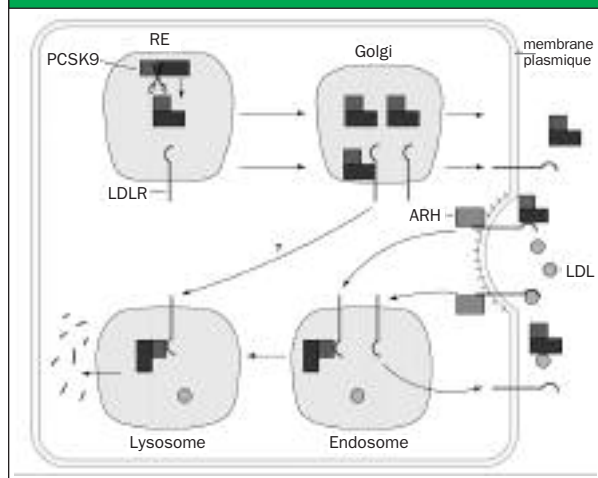
Détermination de la fonction de PCSK9

Nous examinons ci-dessous certaines des découvertes les plus récentes qui ont fait le jour sur la fonction de PCSK9.

Expression tissulaire sélective : PCSK9 ne fut pas identifiée dans des études détaillées sur les fibroblastes cutanés, car elle n'est pas exprimée dans les fibroblastes cutanés. En fait, son expression est la plus marquée dans le foie, les reins, l'intestin et les neurones¹⁹.

PCSK9 supprime l'expression fonctionnelle du LDLR : L'étude de Maxwell et Breslow²¹, dans laquelle les auteurs utilisaient un système d'expression adénoviral pour surexprimer la protéine PCSK9 chez des souris, a permis de comprendre comment la protéine PCSK9 augmentait le taux de C-LDL. Cette expression supprimait le LDLR hépatique et augmentait le taux de cholestérol des lipoprotéines. Lagace et coll.²² se sont penchés sur la question

Figure 1. PCSK9 subit une transformation autocatalytique dans le réticulum endoplasmique (RE)²³



La PCSK9 et le récepteur de LDL (LDLR) sont transités du RE vers le Golgi, puis vers la membrane plasmique. On ne sait pas précisément si la PCSK9 et le LDLR interagissent à ce stade. La PCSK9 est sécrétée et se lie au LDLR, entrant possiblement en compétition avec les LDL circulants. Les complexes PCSK9/LDLR et LDL/LDLR sont internalisés dans l'endosome. Les LDL se dissocient du LDLR, permettant au LDLR de retourner à la membrane plasmique. Le complexe PCSK9/LDLR demeure et est délivré avec les LDL au lysosome. PCSK9 = proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9; ARH = hypercholestérolémie autosomique-récessive (protéine adaptatrice). Reproduit de Horton JD et coll. *Trends Biochem Sci.* 2007;32(2):71-77, avec la permission de Elsevier. Copyright © 2007.

de savoir si la protéine PCSK9 pouvait agir de l'extérieur des hépatocytes par le biais d'une expérience classique de parabiose, en reliant la circulation d'une souris sur-exprimant la protéine PCSK9 avec celle d'une souris dont on a inactivé la PCSK9. Le foie de la souris dont on a inactivé le gène a répondu à la PCSK9 circulante en supprimant la fonction du LDLR. La compréhension actuelle des fonctions de la PCSK9 est illustrée à la figure 1 et décrite en détail ci-dessous.

Le PCSK9 est une proprotéinase qui est autocatalytique :

La forme proprotéinique de PCSK9 est autocatalytique et il semble qu'elle soit active dans le RE. Le peptide libéré par le clivage protéolytique est lié par la protéine PCSK9 restante, ce qui donne un complexe enzyme/peptide inactif pouvant se lier au LDLR avec une forte affinité. On ne sait pas précisément si cette liaison a lieu dans la cellule avant la sécrétion de la protéine PCSK9. Cependant, la forme sécrétée se lie au domaine semblable au facteur de croissance épidermique (EGF) du LDLR et empêche apparemment les LDL de se lier au récepteur. Lorsque le complexe PCSK9/peptide est lié au LDLR, le récepteur est internalisé. Alors que les LDL se dissocient du récepteur au stade de la vésicule endosomique acide, la PCSK9 demeure fortement liée au LDLR et le complexe est ensuite délivré au lysosome. La PCSK9 entrave donc l'itinéraire du LDLR et par un mécanisme post-translational, entraîne l'expression réduite du LDLR.

L'expérience naturelle initiale – une mutation du gène *PCSK9* – est inestimable pour comprendre un domaine fonctionnel important de PCSK9. Les mutations qui entraînent une augmentation du taux de C-LDL dans un schéma dominant sont des mutations de gain de fonction,

car le gène *PCSK9* mutant est présent sous une forme qui se lie avec une haute affinité au LDLR et supprime son retour.

Dans quelle mesure le gène *PCSK9* est important s'il est une rare cause d'HF ? L'un des faits intéressants au sujet des anomalies du LDLR est que le « bon » allèle chez un hétérozygote n'est pas naturellement surexprimé et par conséquent, ne compense pas le « mauvais » allèle. Inversement, 2 « bonnes » copies du *LDLR* ont un effet maximal qui est déterminé par d'autres facteurs. Jusqu'à présent, aucune molécule responsable de la surexpression du LDLR n'a été décrite et on ne connaît donc pas l'effet bénéfique naturel de la surexpression.

Il existe des mutations de gain et de perte de fonction du gène *PCSK9*^{24,25}. Les troncations-mutations de perte de fonction ont été découvertes chez des sujets de race noire. La fréquence des allèles du gène *PCSK9*^{142X} et *PCSK9*^{679X} parmi les participants de race noire dans l'étude ARIC (*Atherosclerosis Research in Communities*) était de 0,8 % et de 1,8 %, respectivement. Un autre polymorphisme prévalent, le *PCSK9*^{46L}, a été identifié chez 3,2 % des sujets de race blanche. Ces mutations offraient la possibilité de répondre à deux questions :

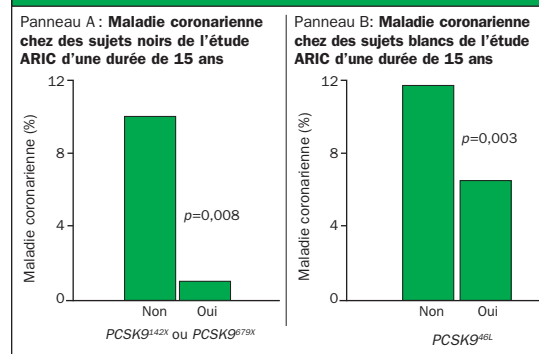
- Est-ce qu'une perte de fonction du gène *PCSK9* affecterait le C-LDL ?
- Est-ce qu'elle affecterait l'incidence de l'infarctus du myocarde ?

L'étude observationnelle de mutations naturelles a été nommée la « randomisation mendélienne ». La réponse à ces deux questions est « oui ». La perte de fonction hétérozygote ou homozygote entraîne la baisse du taux de C-LDL. Chez les rares porteurs homozygotes ou porteurs²⁵ hétérozygotes composés²⁵, le taux de C-LDL est d'environ 0,4 mmol/L. En outre, l'incidence de la cardiopathie est plus faible chez les porteurs hétérozygotes de mutations de perte de fonction (figure 2). On notera que l'incidence semble être plus faible que l'on ne l'aurait prédit sur la base du C-LDL mesuré.

Cholestérol-années

Les cholestérol-années sont mieux associées à la présence de plaques d'athérosclérose calcifiées et à la sténose carotidienne que ne le sont les mesures du cholestérol ou les facteurs de risque lors d'un seul point d'évaluation. Les données portant sur des sujets atteints d'HF présentant une élévation du taux de C-LDL de degrés de sévérité différents concordent avec le concept selon lequel l'exposition cumulative au C-LDL est un facteur contribuant aux maladies cardiovasculaires. D'après des données observationnelles chez des sujets atteints d'HF hétérozygotes, il est évident que la randomisation mendélienne n'est représentée qu'avant l'âge de 20 ans^{28,29}. Ainsi, les facteurs génétiques qui augmentent ou réduisent le taux de C-LDL de façon précoce et constante dans le

Figure 2. Les variations du gène *PCSK9* offrent une protection contre les maladies coronariennes²⁴



Chez les sujets de race **noire**, les taux plasmatiques de C-LDL étaient moins élevés chez ceux qui étaient porteurs d'une mutation du gène *PCSK9* (81% inférieurs au 50^e percentile) et chez ceux porteurs d'une mutation, le taux de maladie coronarienne était significativement moins élevé. Chez les sujets de race **blanche**, une mutation différente a également entraîné une baisse du taux de C-LDL, mais à un degré moindre qu'avec les allèles identifiés chez les sujets noirs pendant la période de l'étude. Cependant, on a noté une baisse significative du taux de maladie coronarienne pendant cette période par rapport aux valeurs initiales.

ARIC = *Atherosclerosis Research in Communities*.

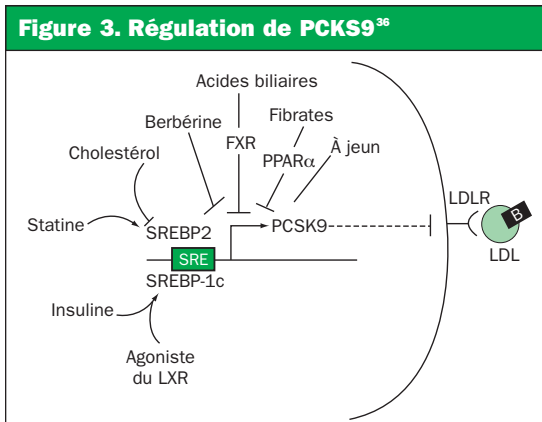
Reproduit de Cohen JC et coll. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-1272. Copyright©2006, Massachusetts Medical Society. Tous droits réservés.

temps devraient affecter proportionnellement l'incidence des maladies cardiovasculaires. Les expériences sur le gène *PCSK9* appuient ce concept.

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, l'hétérogénéité fonctionnelle génétique et *in vitro* parmi les mutations du *LDLR* n'est pas un facteur prédominant dans la détermination du taux de C-LDL ou des maladies coronariennes chez des adultes atteints d'HF hétérozygote²⁹. Koeijvoets et coll.³⁰ indiquent que « des facteurs additionnels contribuent davantage au fardeau de l'HF que l'hétérogénéité du locus du récepteur LDL ». Ainsi, parmi les sujets porteurs de mutations du *LDLR*, l'hétérogénéité du tableau clinique, de la réponse au traitement et de l'issue de la maladie est principalement due à d'autres facteurs génétiques et facteurs non génétiques environnementaux. Abifadel et coll.³¹, étudiant l'HF au Liban, fournit des preuves que l'un de ces gènes est *PCSK9*.

Lignes directrices pour le traitement de l'HF hétérozygote

Ironiquement, le développement de médicaments hypocholestérolémiants fut motivé initialement par la nécessité de traiter les patients atteints d'HF hétérozygote³². Pourtant, il n'y avait aucune donnée provenant d'études randomisées pour guider le traitement dans ce groupe. Dans une analyse des données d'un registre portant sur 3382 sujets atteints d'HF hétérozygote (46 580 personnes-années) au Royaume-Uni²⁹, on a constaté une réduction de 37 % de la mortalité par maladie coronarienne comparativement aux événements avant et après le 1^{er} janvier 1992. Cette date a été choisie pour délimiter approxi-



L'expression de PCSK9 est régulée négativement par le cholestérol et positivement par les statines par le biais du SREBP-2. Les SRE de la PCSK9 ont été isolés à -336 bp du site de début de la transcription. L'insuline ou l'agoniste du LXR TO901317, active le PCSK9 par le biais de la liaison du SRE au SREBP-1c. La PCSK9 est transcriptionnellement réprimée par le jeûne, les agonistes du PPAR α (fibrates), les acides biliaires et l'agoniste du FXR GW4064, et un composé naturel – la berbérine. *In vitro*, ces composés préviennent la régulation positive de la PCSK9 par les statines et potentialisent l'effet positif des statines sur la capture cellulaire du LDLR (noir) et des LDL (vert clair).

FXR = récepteur X farnésioïde; PPAR α = récepteur α activé par les proliférateurs de peroxyosomes; SREBP = protéine de liaison aux éléments régulateurs du stérol; LXR = récepteur X hépatique.

Reproduit de Costet P et coll. *Trends Biochem Sci.* 2008;33(9):426-434, avec la permission de Elsevier. Copyright © 2008.

mativement la période avant et après l'utilisation générale des statines pour traiter l'hypercholestérolémie. Le *National Institute for Healthcare and Clinical Excellence (NICE)*^{11,28} recommanda que les sujets atteints d'HF hétérozygote âgés de 20 à 60 ans soient traités par une intervention intensive (simvastatine 80 mg, atorvastatine 80 mg ou rosuvastatine 40 mg). L'interprétation des données sur l'efficacité du traitement des sujets âgés de plus de 60 ans porte à confusion, car le taux significatif de mortalité avant l'âge de 60 ans signifie que les survivants en bonne santé sont surreprésentés dans le groupe d'âge ≥ 60 ans. Ce groupe inclut des sujets présentant des facteurs de risque moins nombreux, mais il inclut également des sujets présentant des facteurs qui peuvent contre-carrer activement les effets néfastes d'un taux élevé de C-LDL.

La population pédiatrique présente un défi particulier en ce qui concerne l'identification de la maladie et l'initiation d'un traitement. Actuellement, le moyen d'identification le plus efficace est l'examen en cascade qui consiste en la recherche du phénotype d'HF chez les membres de la famille de proposants connus¹¹. Des protocoles d'accord ont été publiés récemment sur le choix du traitement et du moment d'interventions^{33,34}.

Régulation pharmacologique de PCSK9

Il apparaît clairement que le gène *PCSK9* est une cible de choix pour le développement de nouvelles thérapies visant à réduire le taux de cholestérol³⁵. Le mécanisme à la base de sa régulation présente des difficultés et des possibilités, telles que :

- Tout traitement réduisant le taux de cholestérol et augmentant l'action de SREBP2 augmentera l'expression de PCSK9 et neutralisera les effets bénéfiques observés en induisant l'expression du LDLR. Par conséquent, l'induction de PCSK9 peut limiter l'effet bénéfique d'une statine et peut expliquer en partie la réponse plateau obtenue à des doses croissantes de statine.
- Une deuxième difficulté est qu'il peut être difficile de cibler sélectivement le mécanisme qui contribue à la transformation de PCSK9 et à sa liaison au LDLR. La protéine PCSK9 fait partie d'une famille de protéases apparentées et il est donc plus difficile de la cibler avec une petite molécule thérapeutique comparativement à la HMG-CoA réductase.
- En outre, la régulation de l'expression de PCSK9 peut ne pas se faire exclusivement par le biais du SREBP2 répondant au changement du taux de cholestérol. En fait, la PCSK9 peut être la cible de multiples molécules régulatrices, incluant le récepteur alpha activé par les proliférateurs des peroxyosomes, le récepteur X farnésioïde, l'insuline et le récepteur X hépatique (figure 3)^{36,37}. En outre, la régulation de l'expression de PCSK9 peut être réalisée par de nouveaux agents thérapeutiques, par exemple les petits acides ribonucléiques interférants (ARNsi) qui ciblent l'ARN messager³⁸. Étant donné qu'une quantité de PCSK9 à moitié normale ne représente pas un risque pour la santé, on peut être optimiste sur le fait que la suppression partielle à long terme de PCSK9 aurait un rapport risque/bénéfice favorable.

Le Dr Connelly est chercheur salarié au Keenan Research Centre of the Li Ka Shing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital et membre des Départements de médecine et de médecine laboratoire et de pathologie à l'Université de Toronto, Toronto, Ontario.

Références :

1. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 1964;37:402-407.
2. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-438.
3. Schneider WJ, Beisiegel U, Goldstein JL, Brown MS. Purification of the low density lipoprotein receptor, an acidic glycoprotein of 164,000 molecular weight. *J Biol Chem.* 1982;257(5):2664-2673.
4. Schneider WJ, Kovanen PT, Brown MS, et coll. Familial dysbetalipoproteinemia. Abnormal binding of mutant apoprotein E to low density lipoprotein receptors of human fibroblasts and membranes from liver and adrenal of rats, rabbits, and cows. *J Clin Invest.* 1981;68(4):1075-1085.
5. Russell DW, Yamamoto T, Schneider WJ, Slaughter CJ, Brown MS, Goldstein JL. cDNA cloning of the bovine low density lipoprotein receptor: feedback regulation of a receptor mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983; 80(24):7501-7505.
6. Brown MS, Goldstein JL. A Receptor-Mediated Pathway For Cholesterol Homeostasis. Nobel Lecture, 9 décembre 1985. Disponible à : http://nobel-prize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/brown-goldstein-lecture.pdf. Date de consultation : 22 avril 2009.
7. Briggs MR, Yokoyama C, Wang X, Brown MS, Goldstein JL. Nuclear protein that binds sterol regulatory element of low density lipoprotein receptor promoter. I. Identification of the protein and delineation of its target nucleotide sequence. *J Biol Chem.* 1993;268(19):14490-14496.
8. Brown MS, Goldstein JL. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. *J Lipid Res.* 2009;50:S15-S27.
9. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et coll. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol.* 1993;72(2):171-176.

10. Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths: a research project and a nonprofit organization funded to register and help treat people with inherited cholesterol disorders. Disponible à : <http://www.medped.org>. Date de consultation : 22 avril 2009.
11. Minhas R, Humphries SE, Qureshi N, Neil HA. Controversies in familial hypercholesterolaemia: recommendations of the NICE Guideline Development Group for the identification and management of familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2009;95(7):584-587.
12. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbard CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet*. 2008;72(Pt 4):485-498. Database available at: http://www.ucl.ac.uk/ldlr/Current/index.php?select_db=LDLR. Date de consultation : 21 avril 2009.
13. Gaffney D, Reid JM, Cameron IM, et coll. Independent mutations at codon 3500 of the apolipoprotein B gene are associated with hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(8):1025-1029.
14. Tai DY, Pan JP, Lee-Chen GJ. Identification and haplotype analysis of apolipoprotein B-100 Arg3500-->Trp mutation in hyperlipidemic Chinese. *Clin Chem*. 1998;44(8 Pt 1):1659-1665.
15. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4(4):214-225.
16. Garcia CK, Wilund K, Arca M, et coll. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001; 292(5520):1394-1398.
17. Norman D, Sun XM, Bourbon M, Knight BL, Naoumova RP, Soutar AK. Characterization of a novel cellular defect in patients with phenotypic homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. 1999;104(5):619-628.
18. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et coll. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-156.
19. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et coll. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(3): 928-933.
20. Horton JD, Shah NA, Warrington JA, et coll. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(21):12027-12032.
21. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(18):7100-7105.
22. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et coll. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. *J Clin Invest*. 2006;116(11):2995-3005.
23. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2007;32(2):71-77.
24. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-1272.
25. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et coll. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet*. 2006;79(3):514-523.
26. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1996;77(8):575-580.
27. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, et coll. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997;337(8):516-522.
28. Neil A, Humphries SE. Statins and familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 2009;338:a3041.
29. Neil A, Cooper J, Betteridge J, et coll. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008; 29(21):2625-2633.
30. Koeijvoets KC, Wiegman A, Rodenburg J, Defesche JC, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Effect of low-density lipoprotein receptor mutation on lipoproteins and cardiovascular disease risk: a parent-offspring study. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):93-99.
31. Abifadel M, Rabes JP, Jambart S, et coll. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Lebanon: Spectrum of LDLR mutations and role of PCSK9 as a modifier gene. *Hum Mutat*. 2009; Mar 24. Epub ahead of print.
32. Durrington P. NICE guidance for identification and treatment of familial hypercholesterolemia: Commentary 2. *Heart*. 2009;95(7):589-591.
33. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et coll. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007;115(14):1948-1967.
34. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198-208.
35. Seidah NG. PCSK9 as a therapeutic target of dyslipidemia. *Expert Opin Ther Targets*. 2009;13(1):19-28.
36. Costet P, Krempf M, Cariou B. PCSK9 and LDL cholesterol: unravelling the target to design the bullet. *Trends Biochem Sci*. 2008;33(9):426-434.
37. Kourimate S, Le MC, Langhi C, et coll. Dual mechanisms for the fibrin-mediated repression of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Biol Chem*. 2008; 283(15):9666-9673.
38. Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, et coll. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(33):11915-11920.

Réunions scientifiques à venir

9 au 12 septembre 2009

8^e Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Pediatric Endocrinology

New York, NY

Renseignements : Pauline Bertrand, ESPE Secretariat, UK
Tél. : 44-0-01-454-642-208

Fax : 44-0-1-454-642-222

Site web : <http://www.lwpes-espe2009.org/secondary.cfm?section=Welcome>

3 au 4 octobre 2009

Endocrinology 2009: New and Future Therapies for Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease

Monterey, CA

Renseignements : Tél. : 916-734-5390/866-263-4338/
866-CME-4EDU

Courriel : cmereg@ucdavis.edu

17 au 18 octobre 2009

Annual Professional Conference of the Canadian Society of Endocrinology & Metabolism

Montréal, Québec, Canada

Renseignements : Site web : <http://www.endo-metab.ca>

18 au 22 octobre 2009

International Diabetes Federation (IDF) 2009: 20^e World Diabetes Conference

Montréal, Québec, Canada

Renseignements : Site web : <http://www.worlddiabetes-congress.org/>

Courriel : wdc@idf.org

Le Dr Connelly déclare qu'il n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à

Boehringer Ingelheim et sanofi-aventis

© 2009 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. [™]*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.