



PCSK9 : la nouvelle arme anti-cholestérol

Bertrand Cariou, CHU de Nantes. Institut du Thorax, Nantes
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

Les PCSK9 (Proprotéin Convertase Subtilisin/kexin type 9) est un exemple de recherche translationnelle accélérée, avec moins de 10 années écoulées entre sa découverte en 2003 (1) et les premiers essais thérapeutiques avec les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 en 2012 (2).

II Une découverte génétique

PCSK9 est le 9^{ème} membre de la famille des proconvertases (PCs) qui sont des sérines protéases impliquées dans la maturation des peptides. PCSK9, initialement dénommé NARC-1 (Neural Apoptosis-Regulated Convertase-1), a été clonée en 2003 par le groupe de Nabil Seidah à partir d'une banque d'ADNc issue de neurones en culture primaire en apoptose (3). Dans le même temps, l'équipe de Catherine Boileau identifiait PCSK9 comme étant le 3^{ème} gène impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante (FH) (1). En effet, des mutations « gains de fonction » de PCSK9 ont été retrouvées chez 2 familles françaises avec une FH. Il faut néanmoins préciser qu'en France les mutations de PCSK9 sont rares et ne sont responsables que de 0,7% des cas de FH, contre 73,9% pour le récepteur au LDL (LDLR) et 6,6% pour l'apolipoprotéine B (ApoB) (4).

Le tournant dans le développement de PCSK9 comme cible potentielle dans le traitement de l'hypercholestérolémie a été la démonstration en 2006 que des variants génétiques « perte de fonction de PCSK9 » étaient associés à une baisse de 15 à 28% du LDL-cholestérol (LDL-C) et à une diminution de la survenue des événements cardiovasculaires à 15 ans de 47 à 88% selon les ethnies (5). Cette étude pivot démontrait clairement que l'inhibition de PCSK9 était à la fois bénéfique sur le plan cardiovasculaire et apparemment sans danger. En effet, les patients porteurs de ces mutations n'ont pas de pathologie particulière. Il faut néanmoins souligner que ces variants sont très majoritairement présents à l'état hétérozygote, avec uniquement 3 cas de patients déficients complets rapportés dans la littérature.

|| Un mode d'action principalement hépatique

La fonction de PCSK9 a été rapidement élucidée après son clonage (6). PCSK9 est principalement exprimée au niveau du foie, mais aussi de l'intestin, du rein, des cellules musculaires lisses et du cerveau. PCSK9 subit un autoclivage dans le réticulum endoplasmique, progresse dans le golgi et est finalement sécrétée dans le sang. Contrairement aux prodomaines des autres proconvertases qui peuvent être à nouveau clivés à distance du site de synthèse de l'enzyme, libérant ainsi leur activité enzymatique, les études de cristallographie démontrent que le prodomaine de PCSK9 demeure lié à la protéine, une fois celle-ci sécrétée dans le plasma (Figure 1). Ainsi, mis à part elle-même, il n'est pas connu d'autre substrat à PCSK9. La principale activité biologique reconnue de PCSK9 est de dégrader le LDLR de manière post-transcriptionnelle.

En l'absence de PCSK9, la lipoprotéine LDL, riche en cholestérol, se lie au LDLR via l'ApoB et l'ensemble est endocytosé dans l'hépatocyte. Alors que la particule de LDL est orientée vers les lysosomes où ses composants sont métabolisés ou recyclés, le LDLR est redirigé vers la surface de l'hépatocyte pour lier et épurer une nouvelle particule de LDL. Le LDLR peut être ainsi recyclé cent cinquante fois. PCSK9 circulante interrompt ce cycle en se liant au domaine extracellulaire du LDLR, agissant ainsi comme une protéine chaperone. En effet, il est important de préciser ici que l'activité catalytique de PCSK9 n'est pas nécessaire à son action inhibitrice vis à vis du LDLR. L'ensemble PCSK9-LDLR est endocytosé, mais au lieu de repartir vers la membrane, le LDLR et PCSK9 sont détruits dans les lysosomes (Figure 1). En résumé, plus les concentrations plasmatiques de PCSK9 sont élevées, moins la quantité de LDLR présent à la surface de l'hépatocyte est importante et plus la cholestérolémie augmente.

La surexpression de PCSK9 chez la souris entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de cholestérol, liée à une diminution de l'expression hépatique du LDLR (7). A l'inverse, les souris knockout (KO) pour

MÉCANISME D'ACTION DE PCSK9

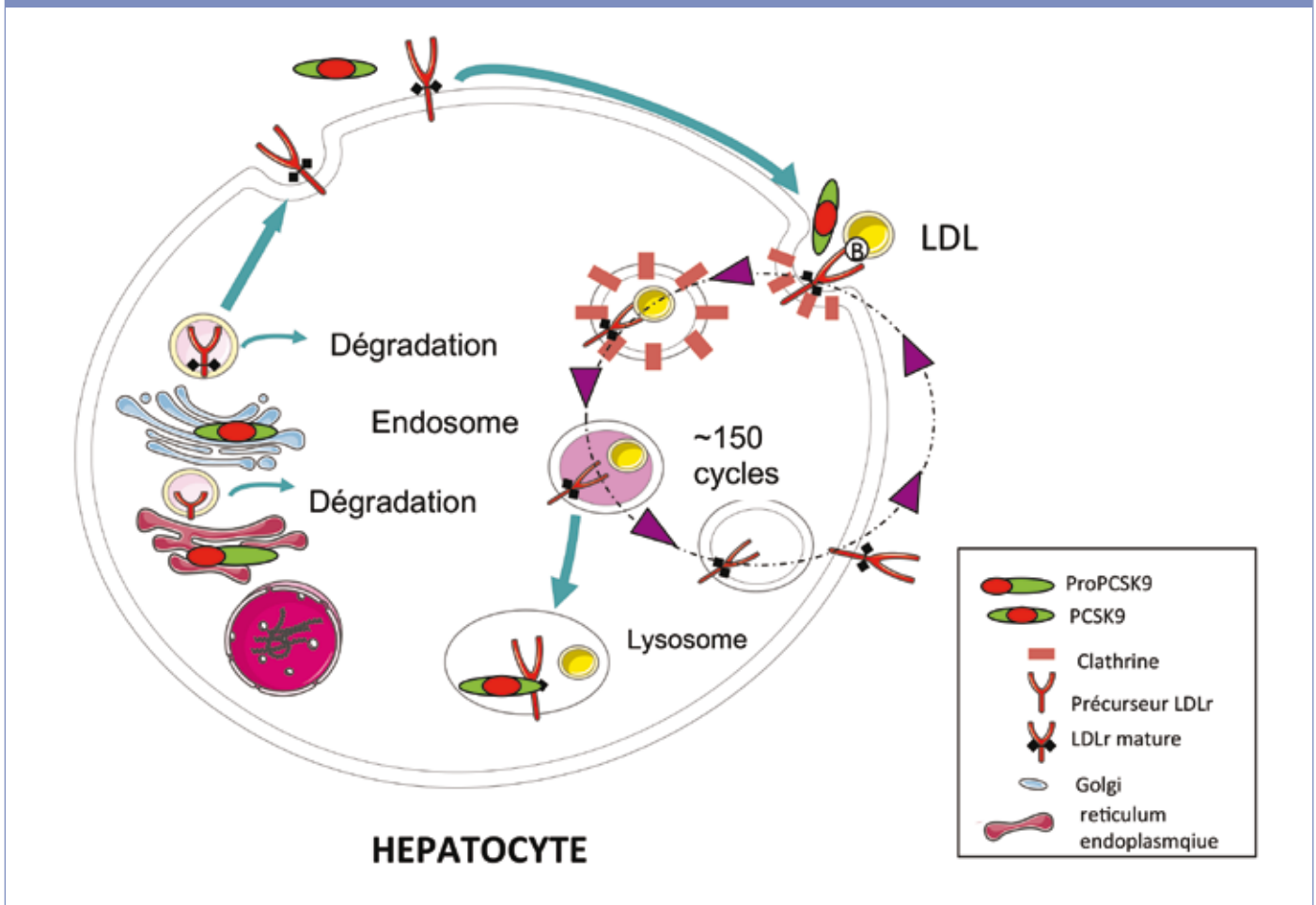


Figure 1

PCSK9 est transcrit et traduit sous forme d'un précurseur inactif : pro-PCSK9. Au cours de son trafficking dans le réticulum endoplasmique, pro-PCSK9 subit un autoclivage en libérant le prodomaine, qui reste néanmoins attaché à la protéine. PCSK9 mature est sécrétée par l'hépatocyte et se lie au récepteur au LDL au niveau de son domaine extracellulaire EGF-A. La liaison de PCSK9 avec le LDLR interrompt son recyclage à la membrane en le dirigeant vers la voie de dégradation lysosomale, contribuant ainsi à l'hypercholestérolémie. Figure adaptée de Costet P, Krempf M, Cariou B (6).

PCSK9 ont une hypocholestérolémie en rapport avec une augmentation des quantités de LDLR dans le foie (8). L'administration intra-veineuse de PCSK9 recombinante réalisée chez la souris a permis de démontrer que PCSK9 circulante est capable de dégrader le LDLR dans plusieurs tissus de l'organisme (9).

PCSK9 a une demie vie courte (5 min) et agit très rapidement et préférentiellement sur le LDLR hépatique. PCSK9 agit ainsi comme une véritable hormone et module l'expression du LDLR dans d'autres organes dont l'intestin, le tissu adipeux, l'îlot de Langerhans, les poumons, les reins. Le LDLR des surrénales échappe à l'emprise de PCSK9, sans que les déterminants moléculaires de cette spécificité soient connus. La création d'un modèle de souris PCSK9 KO spécifiquement dans le foie a permis de démontrer que la sécrétion de PCSK9 est exclusivement d'origine hépatique (10).

Dans ce contexte, l'expression de PCSK9 est finement régulée par les concentrations intracellulaires en stérols via le facteur de transcription SREBP-2, de concert avec celle du LDLR. Un abaissement de la teneur en stérols, notamment en réponse aux statines qui inhibent la synthèse du cholestérol, se traduit par une augmentation conjointe de l'expression de PCSK9 et du LDLR. Il a été démontré que les statines augmentent les concentrations plasmatiques de PCSK9 de façon dose-dépendante. PCSK9 apparaît ainsi comme un frein à l'action des statines et sa neutralisation devrait potentialiser leur effet hypocholestérolémiant. Cela a pu être démontré à la fois chez les souris PCSK9 KO et chez des patients porteurs de mutations « perte de fonction » de PCSK9, mais aussi dans les essais cliniques avec les anticorps anti-PCSK9 (cf infra).

Les stratégies d'inhibition de PCSK9

A l'heure actuelle, il existe deux grandes classes d'inhibiteurs de PCSK9 en cours d'évaluation clinique : les anticorps monoclonaux et les oligonucléotides, tous administrables en injections sous-cutanées.

Les anticorps monoclonaux ciblent la protéine circulante afin d'empêcher son interaction avec le LDLR et sont à l'heure actuelle testés dans des essais cliniques de phase 3. **Les oligonucléotides** (du type anti-sens ou SiRNA) entraînent une dégradation de l'ARNm de PCSK9 ou de sa traduction et donc la diminution de la synthèse protéique. Ces molécules sont actuellement évaluées dans des essais de phase 1. Il est prématuré de prédire l'efficacité relative de ces 2 stratégies, même si les premières données de tolérance sont en faveur des anticorps monoclonaux.

Un des avantages théoriques des SiRNA ou des anti-sens serait l'inhibition additionnelle de l'action intracellulaire de PCSK9, dont l'importance relative demeure mal connue. Des stratégies alternatives sont également en cours d'évaluation pré-clinique, utilisant par exemple :

- de petits peptides bloquant l'interaction extra-cellulaire entre PCSK9 et le LDR ;
- des molécules bloquant la maturation et donc la sécrétion de PCSK9, par exemple en inhibant son activité catalytique au niveau intra-cellulaire ;
- une approche de vaccination contre PCSK9 avec le développement d'Ac anti-PCSK9 endogènes.

Deux oligonucléotides anti-sens dirigés contre PCSK9 (développés par ISIS®/BMS® et Santaris®) ont vu leurs développements prématurément stoppés en phase 1 pour des raisons de toxicité, avec notamment des cas d'insuffisance rénale aiguë. A l'heure actuelle, seuls subsistent en développement des SiRNA anti-PCSK9 (Alnylam®). Un essai de phase 1 a eu lieu chez l'homme avec les SiRNA anti-PCSK9 avec une diminution de 68% des concentrations de PCSK9 et de 41% du LDL-C après une injection à la dose maximale chez le volontaire sain (11).

Les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 : des résultats prometteurs

En 2012 et 2013, les résultats des essais de phase 2 obtenus avec 2 anticorps monoclonaux anti-PCSK9

(REGN727/SAR236553-Alirocumab:Sanofi-Regeneron® et AMG 145-Evolocumab : Amgen®) ont été publiés (12, 13). Les principaux résultats en terme d'efficacité sont résumés dans la **Table 1**. Il s'agit majoritairement d'études de courte durée, de 8 à 12 semaines, avec comme critère primaire la baisse du LDL-C par rapport à un placebo ou plus rarement un comparateur actif (ezetimibe).

L'alirocumab et l'evolocumab sont des anticorps monoclonaux humains à 100% et la fréquence des injections varie de 2 à 4 semaines. Une titration est possible pour l'alirocumab : 75 mg ou 150 mg/2 semaines. A l'inverse, l'evolocumab peut être administré soit toutes les 2 semaines (140 mg) ou toutes les 4 semaines (420 mg). De façon rassurante, les résultats obtenus sont comparables avec les 2 molécules. Des études sont également en cours avec le bococizumab (PF-04950615-RN316 ; Pfizer®) qui est un anticorps monoclonal humanisé (i.e. 98% d'homologie avec l'homme), mais les résultats n'ont pas été publiés à ce jour.

La première population cible est celle des patients ayant une hypercholestérolémie familiale (FH) hétérozygote et n'atteignant pas la valeur cible de LDL-C de 1.0 g/, voire 0.7 g/L pour ceux à plus haut risque cardiovasculaire (13, 14). Chez ces patients déjà traités par des doses maximales tolérées de statine (\pm ezetimibe), les anticorps anti-PCSK9 entraînent une diminution impressionnante du LDL-C de 60%. Une majorité de patients atteignent l'objectif de LDL-C < 0.7 g/l. L'effet sur le HDL-C est neutre (une légère augmentation de 5 à 10%, parfois significative, a été décrite dans certaines études), alors qu'une baisse généralement non significative des triglycérides d'environ 15% est observée. En revanche, fait surprenant et encore inexplicé, il a été observé une diminution significative de la Lp(a), une lipoprotéine fortement athérogène, d'environ 20-30%. Cette baisse de la Lp(a) pourrait conférer une protection cardiovasculaire supplémentaire.

Une étude a été conduite avec l'evolocumab dans le cadre de la FH homozygote, qui est une maladie rare (1 cas/1 million) caractérisée par une athérosclérose extrêmement précoce. L'evolocumab diminue le LDL-C d'environ 30% à 3 mois, mais il n'est pas efficace chez les patients ayant des mutations abolissant totalement l'activité du LDLR, ce qui démontre que l'action hypocholestérolémiante de PCSK9 est dépendante de la régulation du LDLR chez l'homme (16).

Des résultats similaires avec l'alirocumab et l'evolocumab

ont été observés chez des patients ayant une hypercholestérolémie polygénique, à haut et faible risque cardiovasculaire, seuls ou en association aux statines (12, 13). Enfin, l'efficacité a été également démontrée chez des patients intolérants aux statines (12, 13).

La tolérance a été très bonne sur ces études de courte durée (i.e. 12 semaines), avec l'absence d'effets indésirables graves. Un seul cas de vascularite leucocytoclasique a été observé dans une étude. Il n'y a pas eu de problème de réaction au niveau du site d'injection. Nous disposons maintenant de données de « safety » à 1 an qui confirment le très bon profil de tolérance de cette nouvelle classe thérapeutique, y compris chez les patients qui atteignent des taux extrêmement bas de LDL-C (< 0.25 voire 0.15 g/L) (12, 13).

Les essais de phase 3 sont actuellement en cours, de même que les essais de morbi-mortalité cardiovasculaire sur un grand nombre de patients : étude FOURIER avec l'evolucumab sur 27500 sujets, étude ODYSSEY Outcomes avec l'alirocumab sur 18000 patients, études SPIRE-1 & SPIRE-2 avec le bococizumab. Les résultats sont attendus pour 2018.

II Les questions en suspens

Si les premiers résultats des essais cliniques sont extrêmement encourageants, plusieurs questions demeurent en suspens :

- quelles sont les conséquences à long terme de taux très abaissés de LDL-C ?
- quel sera l'effet des inhibiteurs de PCSK9 dans le cadre des dyslipidémies mixtes associées au diabète de type 2 et à l'insulinorésistance (LDL-C "normal" mais LDL petites et denses, HDL-C bas, triglycérides élevés) ?
- quelles sont les conséquences de l'inhibition de PCSK9 sur l'homéostasie du glucose et le risque de diabète ?
- quelle est l'efficacité à long terme de ces anticorps monoclonaux (développement d'anticorps spécifiques ? même s'il s'agit d'anticorps humanisés).

Les données issues de la génétique chez l'homme sont rassurantes avec la forte protection cardiovasculaire observée chez les patients porteurs des mutations « perte de fonction » de PCSK9. L'ampleur de la réduction du risque cardiovasculaire observée chez ces patients dépasse celle obtenue dans les essais cliniques avec les statines (5). L'hypothèse principale est liée au fait que ces patients sont porteurs de concentrations abaissées de LDL-C depuis l'enfance. Néanmoins, on ne peut pas exclure un rôle pléiotrope de PCSK9 sur

d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. PCSK9 est notamment fortement exprimé au niveau de l'intestin où son rôle est encore mal défini.

Notre groupe a démontré que PCSK9 est impliqué dans le contrôle de l'hyperlipidémie post-prandiale chez la souris (17), ainsi que dans le contrôle de l'excrétion transintestinale du cholestérol (18). Par ailleurs, il est possible que PCSK9 puisse intervenir dans le contrôle de la pression artérielle de part son expression au niveau rénal et compte tenu du fait que les patients porteurs de mutations « perte de fonction » de PCSK9 ont moins d'hypertension artérielle (5). Finalement, des études récentes ont également démontré que PCSK9 était exprimé au niveau des plaques d'athérome et notamment des cellules musculaires lisses (19). Une étude réalisée dans un modèle d'athérosclérose chez la souris humanisé *APOE*3Leiden.CETP* a montré qu'un traitement par l'alirocumab permettait la régression des lésions athéromateuses aortiques. Cet effet athéroprotecteur de l'alirocumab était fortement corrélé à la baisse du LDL-C (20).

II Conclusion

L'inhibition de PCSK9 ouvre un nouveau champ dans le domaine de la prise en charge des hypercholestérolémies, en ciblant de façon spécifique et complémentaire des statines le LDL-C. Les résultats des études de phase 2 et des premières études de phase 3 avec les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 sont très encourageants en terme d'efficacité hypocholestérolémiante et de « safety ».

Les études de morbi-mortalité cardiovasculaire sont actuellement en cours et devront confirmer la baisse attendue des événements cardiovasculaires liée à la baisse observée du LDL-C (de 60% en moyenne). Ce d'autant plus que les résultats récents de l'étude IMPROVE-IT sont venus renforcer l'hypothèse du « **very lower is better** » !

Après les échecs récents autour des stratégies visant à augmenter le HDL-C, il semble plus que jamais que le LDL-C soit la cible lipidique prioritaire. Et avec les anticorps anti-PCSK9, il semble que nous ayons les nouvelles armes pour l'atteindre.

EFFICACITÉ DES AC ANTI-PCSK9 DANS LES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE 2

Population	CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION À L'INCLUSION						BRAS DE TRAITEMENT	EFFICACITÉ (/BASELINE)				
	Age (ans)/ Hommes (%)	Antécédents			Traitement hypolipémiant	LDL-C (mg/dl)		LDL-C	ApoB	HLD-C	TG	Lp(a)
		CHD (%)	AVC AOMI (%)	Diabète								
HeFH	53,4 / 60%	42	nd	4	Statines : 100% (77% fortes doses) Ezetimibe : 71%	147	RGN727/SAR236553 Durée ttt : 12 semaines PCB (n=15) 150 mg/4 sem (n=15) 200 mg/4 sem (n=16) 300 mg/4 sem (n=15) 150 mg/4 sem (n=16)	-10,6 % -28,7 % -31,5 % -42,5 % -67,9 %	-6,4 % -20,9 % -20,9 % -28,4 % -50,2 %	+2,2 % +7,8 % +6,5 % +10,0 % +12,3 %	-10,5 % -16,7 % -13,1 % -4,9 % -16,2 %	-3,9 % -10,1 % -7,4 % -15,3 % -23,4 %
HeFH	50 / 53%	21	nd	4	Statines fortes doses : 90% Ezetimibe : 64%	156	AMG145 Durée ttt : 12 semaines PCB/4 sem (n=56) 350 mg/4 sem (n=55) 420 mg/4 sem (n=56)	+1,1 % -42,7 % -55,2 %	+2,9 % -31,9 % -43,3 %	+2,3 % +10,1 % +9,1 %	+9,4 % -5,6 % -10,4 %	+4,1 % -19,1 % -27,4 %
Hyperchol polygénique Faible risque CV	56,7 / 47,5%	5,5	4,3	12	Atorva 10, 20 ou 40 mg/j	123-132	RGN727/SAR236553 Durée ttt : 12 semaines PCB (n=31) 50 mg/2 sem (n=30) 100 mg/2 sem (n=31) 150 mg/2 sem (n=31) 200 mg/4 sem (n=30) 300 mg/4 sem (30)	-5,1 % -39,6 % -64,2 % -72,4 % -43,2 % -47,7 %	+2,2 % -27,3 % -48,1 % -56,1 % -28,7 % -33,1 %	-1,0 % +6,7 % +4,1 % +5,5 % +6,3 % +8,5 %	+9,7 % -6,6 % -5,5 % -18,9 % -10,8 % -8,4 %	0,0 % -13,3 % -26,1 % -28,6 % -16,7 % -7,9 %
Hyperchol polygénique	57 / 40%	3	6	15	Atorva 10 mg	122	RGN727/SAR236553 Durée ttt : 8 semaines Atorva 80 mg/j + PCB (n=31) Atorva 10mg/j+150mg/2sem(n=31) Atorva 80mg/j+150 mg/2 sem (n=30)	-17,3 % -66,2 % -73,2 %	-12,0 % -54,4 % -58,0 %	-3,6 % +2,6 % +5,8 %	-11,9 % -4,0 % -24,7 %	-2,7 % -34,7 % -31,0 %
Hyperchol polygénique Haut risque CV	62,0 / 49%	30	10	16	Statines : 99 % (29% fortes doses) Ezetimibe : 0%	125	AMG145 Durée ttt : 12 semaines *Résultats ajustés sur PCB 70 mg/2 sem (n=79) 105 mg/2 sem (n=79) 140 mg/2 sem (n=78) 280 mg/2 sem (n=79) 350 mg/4 sem (n=79) 420 mg/4 sem (n=80)	-41,8 % -60,2 % -66,1 % -41,8 % -50,0 % -50,3 %	-34,7 % -50,1 % -56,4 % -34,4 % -40,8 % -42,0 %	+6,9 % +6,6 % +8,1 % +1,6 % +5,5 % +4,5 %	-18,1 % -24,9 % -33,7 % -13,4 % -13,7 % -19,4 %	nd nd nd nd nd nd
Hyperchol polygénique Faible risque CV	50,6 / 34%	0	0	0,2	Pas de statines	144	AMG145 Durée ttt : 12 semaines *Résultats ajustés sur PCB 70 mg/2 sem (n=45) 105 mg/2 sem (n=46) 140 mg/2 sem (n=45) 280 mg/4 sem (n=45) 380 mg/4 sem (n=45) 420 mg/4 sem (n=45)	-37,3 % -40,2 % -47,2 % -43,6 % -47,7 % -52,5 %	-32,3 % -35,9 % -44,2 % -33,2 % -37,9 % -42,5 %	+4,2 % +7,3 % +10,2 % +3,3 % +4,0 % +5,8 %	-11,3 % -7,4 % -12,0 % -1,7 % -5,3 % -3,3 %	-11,1 % -17,7 % -29,3 % -21,6 % -27,7 % -29,2 %
Intolérants aux statines	61,8 / 36,3%	17	7	nd	Pas de statines	193	AMG145 Durée ttt : 12 semaines *Résultats ajustés sur PCB 280 mg/4 sem (n=32) 380 mg/4 sem (n=31) 420 mg/4 sem (n=32) 420 mg/4 sem + eze 10 mg/j (n=30) PCB + eze 10 mg/j (n=32)	-40,8 % -42,6 % -50,7 % -63,0 % -14,8 %	-33,6 % -34,3 % -42,1 % -49,1 % -12,2 %	+5,9 % +5,5 % +7,4 % +12,0 % -1,1 %	-18,0 % -19,3 % -14,2 % -9,5 % -5,5 %	-24,3 % -23,6 % -17,4 % -22,8 % -7,5 %

Table 1

JANVIER/FÉVRIER 2015

Correspondance : Bertrand Cariou

INSERM UMR 1087, l'Institut du Thorax, Nantes, France

Hôpital Guillaume & René Laennec, Clinique d'Endocrinologie, Boulevard Jacques Monod, Saint-Herblain, 44093 Nantes Cedex
bertrand.cariou@univ-nantes.fr

L'auteur déclare avoir les liens d'intérêts suivants :

Interventions ponctuelles : rapport d'expertise, activités de conseil, conférences en tant qu'orateur pour Sanofi-Regeneron et Amgen.

Essais cliniques en tant que coordinateur national et/ou investigateur principal pour Sanofi-Regeneron et Amgen.

RÉFÉRENCES

01. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 2003 ; 34 : 154-6.
02. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1108-18.
03. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003 ; 100 : 928-33.
04. Marduel M, Carrié A, Sassolas A, et al. Molecular spectrum of autosomal dominant hypercholesterolemia in France. *Hum Mutat* 2010 ; 31 : E1811-24.
05. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1264-72.
06. Costet P, Krempf M, Cariou B. PCSK9 and LDL cholesterol: unravelling the target to design the bullet. *Trends Biochem. Sci.* 2008 ; 33 : 426-34.
07. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004 ; 101 : 7100-5.
08. Rashid S, Curtis DE, Garuti R, et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005 ; 102 : 5374-9.
09. Greifhorst A, McNutt MC, Lagace TA, Horton JD: Plasma PCSK9 preferentially reduces liver LDL receptors in mice. *J Lipid Res* 2008; 49:1303-1311.
10. Zaid A, Roubtsova A, Essalmani R, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology* 2008; 48:646-54.
11. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomized, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 2014; 383: 60-8.
12. Farnier M. PCSK9 inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 251-8.
13. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 563-75.
14. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 380 : 29-36
15. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; Oct.1 [Epub Ahead of print] doi: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4.
16. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; Oct.1 [Epub Ahead of print] doi: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
17. Le May C, Kourimate S, Langhi C, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 684-90.
18. Le May C, Berger JM, Lespine A, et al. Transintestinal cholesterol excretion is an active metabolic process modulated by PCSK9 and statin involving ABCB1. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1484-93.
19. Ferri N, Tibolla G, Pirillo A, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by culture smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis* 2012; 220: 381-6.
20. Kühnast S, van der Hoorn JW, Pieterman EJ, et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effect of a statin. *J Lipid Res* 2014; 55: 2103-12.



www.e-cordiam.fr
Le site de référence en maladies cardiovasculaires et métaboliques

RETROUVEZ TOUTES LES ACTUALITÉS :

- Articles thématiques,
- Cas cliniques,
- Cordiam TV et interviews de leaders