

Effets des mutations de la PCSK9 sur le profil lipidique et l'adiponectine chez les patients diabétiques au Bénin

(PCSK9 mutations effects on lipid profile and adiponectin in diabetic patients in Benin)

Introduction

❖ La protéine convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9) est un régulateur négatif du récepteur de la lipoprotéine de basse densité (LDLR).

Elle se lie au LDLR et favorise sa dégradation dans les lysosomes; ce qui entraîne une augmentation du taux plasmatique de cholestérol associé au LDL (LDL-C) (Figure1)¹.

❖ Des mutations gain de fonction (GDF) et des mutations perte de fonction (PDF) de PCSK9 ont été décrites

- Les mutations GDF sont associées à une hypercholestérolémie et au développement précoce des maladies cardiovasculaires (MCV).
- Les mutations PDF entraînent une réduction du taux de LDL-C et du risque de maladie coronarienne.

❖ L'expression et la sécrétion de PCSK9 peuvent être favorisées par l'activation du récepteur de l'adiponectine (AdipoR)².

L'adiponectine est une hormone sécrétée par le tissu adipeux. Elle a un effet préventif sur l'insulinorésistance, le diabète de type 2 (DT2), l'athérosclérose et les MCV.

❖ Plusieurs inhibiteurs de PCSK9 (PSK9i) ont été développés ces dernières années¹.

- Augmentation de l'expression des LDLR à la surface des hépatocytes et
- Réduction subséquente du taux plasmatique de LDL-C (Figure 1).

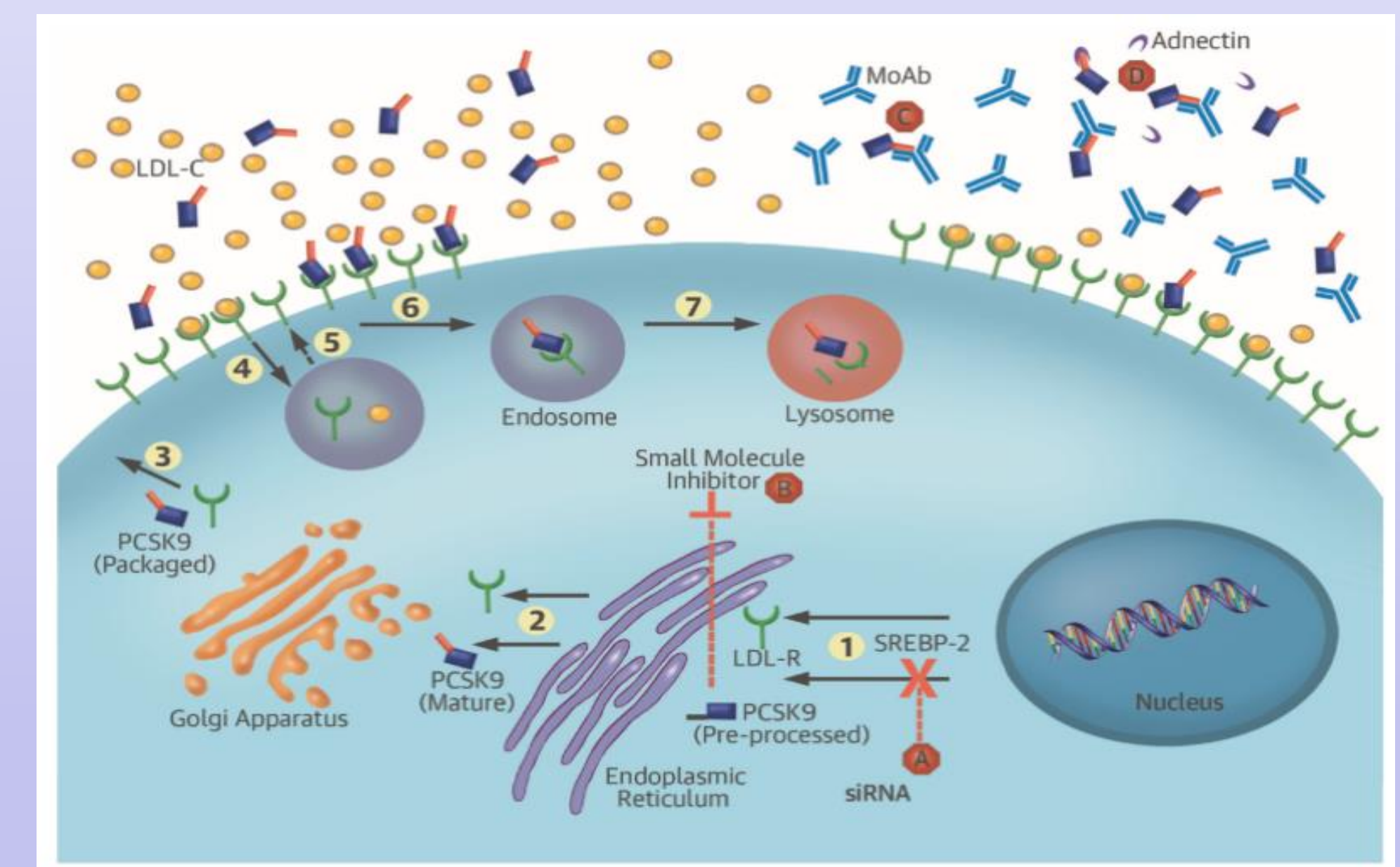


Figure1: PCSK9: rôle physiologique et potentielles cibles pharmacologiques
SREBP-2 est un régulateur de la transcription de PCSK9 et du LDLR (1). La PCSK9, après sa synthèse au niveau du reticulum endoplasmique (2), poursuit son trafic à travers le réseau golgien tout comme le LDLR avant d'être sécrétée (3). La liaison de LDL-C circulant au LDLR entraîne l'internalisation du complexe dans des endosomes (4). Puis, le LDLR est recyclé à la surface cellulaire (5). PCSK9 régule le nombre de LDLR en entraînant son internalisation (6) et conduisant à sa destruction dans le lysosome (7). (A) siRNAs: bloque la transcription de PCSK9; (B) small molecules inhibitor: bloque la maturation de PCSK9; (C) mAb et (D) Adnectines: Empêchent la liaison de PCSK9 au LDLR;
SREBP-2: sterol regulatory element-binding. mAb: Anticorps monoclonaux; siRNA: Small interfering ribonucleic acids
Giugliano RP et al. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(24):2638–51

Contexte

❖ Le diabète: une épidémie lourde de conséquences socio-économiques³

- Croissance inquiétante de la prévalence de part le monde: ↑48%, soit 629 millions de diabétiques dans le monde d'ici 2045
- Diabète et complications: frein au développement des nations
- Complications redoutables du DT2: Troubles lipidiques, athérosclérose et MCV → Utilisation des hypolipémiants
- Nombreux cas de résistance et intolérance aux statines

❖ La PCSK9: une cible pharmacologique de grand intérêt

- Efficacité très satisfaisante des PCSKi⁴: Réduction >50% de LDL-C, réduction importante du risque MCV
- Bonne tolérance

❖ L'association PCSK9i - DT2 reste à documenter

- Modèle murin: effets controversés sur cellules β, insuline et glycémie
- Données cliniques:
 - ✓ Accumulation de cholestérol dans les cellules β → ↓ sécrétion insuline, destruction cellules β, diabète⁵
 - ✓ Corrélation taux PCSK9 plasmatique et taux glucose, insuline et HOMA-IR
 - ✓ PCSK9 améliore sécrétion d'insuline: ↑1- 2% taux PCSK9 → ↑10% taux insuline
- Risque de diabète avec PCSK9i à long terme?

❖ Les Variants génétiques de PCSK9 sont très peu étudiés en Afrique

Objectif

D'une durée de 4 ans, le présent projet vise à étudier l'impact des mutations GDF et PDF de la PCSK9 sur la survenue et les complications du DT2 au Bénin.

❖ Les objectifs spécifiques sont les suivants:

- Répertorier les facteurs socio-environnementaux et comportementaux associés au DT2 au Bénin;
- Déterminer les mutations GDF et PDF de la PCSK9 au sein de la population béninoise;
- Décrire les variations du taux sanguin de quelques paramètres biochimiques et immunologiques et de l'adiponectine chez les sujets diabétiques en fonction des mutations GDF et PDF de la PCSK9;
- Décrire l'association entre les mutations GDF et PDF de la PCSK9 et le DT2 au Bénin.

Conclusion

Le diabète représente un défi pour le bien-être des populations à l'échelle mondiale. Avec ses complications, notamment les maladies cardiovasculaires, il représente un frein au développement des nations. Le présent projet vise à démontrer que la présence des mutations de PCSK9 pourrait influencer le risque de développer le DT2 et les complications subséquentes. Ces résultats nous permettraient alors de comprendre les effets à long terme du traitement par les PCSKi et de nous prononcer sur l'utilisation des PCSK9i comme hypo-cholestérolémiant chez le patient diabétique.