

Chapitre 4 Étude de la dyslipoprotéinémie associée à l'hypercholestérolémie familiale – objectifs et hypothèses

Tel que présenté dans le chapitre précédent, les travaux sur la dyslipoprotéinémie associée à l'HF présentés dans cette thèse portent sur différents enjeux liés à la physiopathologie et à l'approche clinique de cette maladie lipidique.

Dans un premier temps, nous avons étudié le rôle de PCSK9 dans la sévérité phénotypique de l'HF. PCSK9 joue un rôle majeur dans le métabolisme des lipoprotéines en catalysant la dégradation intracellulaire des récepteurs lipoprotéiques.¹⁹ Des évidences suggèrent aussi que PCSK9 stimule la sécrétion de LRT hépatiques et intestinales.^{20, 21, 197} Considérant que les patients atteints d'HF présentent des concentrations élevées de PCSK9 et de lipoprotéines contenant l'apo B, il est possible que PCSK9 exacerbe l'expression clinique de l'HF. Cependant, la contribution des niveaux de PCSK9 à la sévérité phénotypique de l'HF n'a jamais été caractérisée dans une cohorte de patients porteurs de mutations canadiennes-françaises dans le gène du R-LDL.

L'objectif de l'étude présentée au **chapitre 5** est d'évaluer la relation entre le génotype du R-LDL et les niveaux plasmatiques de PCSK9, C-LDL et de Lp(a) dans un grand échantillon de patients atteints d'HFHe génétiquement diagnostiquée. **L'hypothèse** est que la relation entre les niveaux de PCSK9 et de C-LDL chez des sujets avec HFHe dépend du génotype du R-LDL.

L'objectif de l'étude présentée au **chapitre 6** est d'évaluer les associations entre l'HF, les concentrations de PCSK9 et les concentrations d'apo B-48 dans un grand échantillon de sujets sains et de patients avec HFHe et HFHo. **L'hypothèse** est que la déficience en R-LDL chez les sujets avec HF est associée à des niveaux élevés d'apo B-48 et que les concentrations de PCSK9 sont positivement associées avec les concentrations d'apo B-48 chez les sujets sains et les sujets avec HF.

La deuxième partie de ces travaux portent sur les mécanismes cardioprotecteurs de l'AL dans le traitement de la dyslipoprotéinémie associée à l'HFHo. Depuis l'invention de cette technique, beaucoup d'efforts ont été déployés afin de développer les systèmes d'AL les plus performants possibles permettant aujourd'hui des diminutions aiguës de l'ordre de 50 à 75% dans les concentrations de lipoprotéines avec apo B.³⁹ Les effets de ces systèmes sur l'environnement intravasculaire, outre les concentrations de lipides, n'ont pas fait l'objet d'études approfondies chez des patients avec HFHo. L'impact différentiel de ces systèmes sur les concentrations plasmatiques de marqueurs de l'inflammation, de l'adhésion cellulaire ou de la fonction endothéliale demeure méconnu. L'impact de l'AL sur l'expression sanguine des gènes impliqués dans le métabolisme des

lipides et la santé cardiovasculaire n'a jamais été étudié. Enfin, l'efficacité du système par ASD n'a jamais été comparée à celle du système HELP chez des patients avec HFHo.

L'objectif de l'étude présentée au **chapitre 7** est d'étudier l'impact d'un traitement par ASD sur l'expression sanguine des gènes associés à la santé cardiovasculaire chez des patients avec HFHo.

L'hypothèse est qu'un traitement d'aphérèse par ASD régule de façon bénéfique l'expression sanguine des gènes clés impliqués dans la santé cardiovasculaire de ces patients.

L'objectif de l'étude présentée au **chapitre 8** est de comparer l'efficacité des systèmes ASD et HELP à réduire les concentrations plasmatiques de lipides ainsi que celles de marqueurs inflammatoires, d'adhésion cellulaire ou de fonction endothéliale chez des patients avec HFHo.

Aucune hypothèse n'a été avancée avant de réaliser l'étude.

La troisième et dernière partie de mes travaux sur l'HF porte sur l'association entre la sévérité phénotypique de l'HFHo et l'efficacité des traitements d'AL. Le système utilisé pour les traitements d'AL constitue un déterminant central de l'efficacité de cette thérapie.³⁹ Cependant, notre compréhension des effets des lipides en circulation sur l'efficacité des traitements demeure très limitée. Aucune étude n'a étudié l'association entre les niveaux plasmatiques de TG et l'efficacité des traitements d'AL à réduire les concentrations de C-LDL et de Lp(a) chez des patients avec HFHo.

Le rebond post-aphérèse dans les concentrations plasmatiques de lipides est un autre déterminant majeur de l'efficacité de cette approche clinique dans le traitement de la dyslipoprotéinémie associée à l'HFHo.³⁹ Il a été précédemment observé que le rebond est moins important chez les patients avec HFHe que chez les patients HFHo.³⁹ Par contre, aucune étude n'a comparé le rebond dans les concentrations de C-LDL et de Lp(a) entre des patients porteurs de mutations nulles ou défectueuses dans le gène du R-LDL.

L'objectif de l'étude présentée au **chapitre 9** est d'étudier comment les concentrations pré-AL de TG influencent l'efficacité de l'AL, réalisée avec le système HELP et le système ASD, dans le traitement de l'HFHo. **L'hypothèse** était que les niveaux de TG pré-AL étaient inversement associés à l'efficacité des traitements d'aphérèse, indépendamment du système utilisé.

L'objectif de l'étude présentée au **chapitre 10** est de déterminer dans quelle mesure le génotype du R-LDL module le rebond post-AL dans les concentrations de C-LDL et de Lp(a) chez des patients avec HFHo. **L'hypothèse** est que le rebond dans les concentrations de C-LDL et de Lp(a) est plus important chez les patients porteurs de deux mutations récepteur-nul comparativement aux patients porteurs de mutations récepteur-défectueuses.