

# Chapitre 11 Étude de la dyslipoprotéinémie associée à l'hypercholestérolémie familiale - conclusions

L'HF est l'une des dyslipoprotéinémies primaires les plus fréquentes dans le monde. Étant très peu diagnostiquée, cette condition est lourde de conséquences sur la santé des personnes qui en sont atteintes et constitue un important fardeau socioéconomique.<sup>131</sup> Dans les travaux présentés aux chapitres 5 à 10, nous avons comme objectif général d'étudier les facteurs physiopathologiques influençant l'expression clinique de l'HF et de documenter les mécanismes cardioprotecteurs de l'AL ainsi que les déterminants de son efficacité dans le traitement de l'HFHo.

Aux chapitres 5 et 6, nous avons d'abord démontré que les concentrations plasmatiques de PCSK9 sont positivement associées aux niveaux de C-LDL, de Lp(a) et d'apo B totale, mais pas d'apo B-48 chez des patients avec HFHe. Le grand échantillon de sujets avec HF génétiquement définie est une force importante de ces deux études. D'un autre côté, leur devis transversal limite l'interprétation des résultats. Près de 40% du PCSK9 dans le plasma est lié à l'apo B des LDL.<sup>198</sup> Ainsi, les corrélations entre les niveaux de PCSK9, de C-LDL et de Lp(a) reflètent soit l'effet hyperlipidique de PCSK9 ou la liaison entre PCSK9 et l'apo B. Afin de déterminer de façon plus définitive le rôle de PCSK9 dans l'expression clinique de la dyslipoprotéinémie associée à l'HF, une étude clinique évaluant les effets de l'inhibition de PCSK9 sur la cinétique des lipoprotéines contenant une apo B chez des patients avec HF génétiquement définie devra être réalisée. Avec un devis adéquat, il serait possible d'évaluer le rôle de PCSK9 et les effets de son inhibition sur le métabolisme des lipoprotéines d'origine hépatique (VLDL, IDL, LDL, Lp(a)) et d'origine intestinale (LRT contenant l'apo B-48). L'inclusion de sujets porteurs de mutations récepteur-nul et de sujets porteurs de mutations récepteur-défectueux permettrait aussi de documenter l'association entre l'activité résiduelle du R-LDL, l'activité de PCSK9 et la production et la clairance des lipoprotéines avec apo B.

La pertinence des études présentées aux chapitres 5 et 6 s'inscrit dans un enjeu plus large relié à l'utilisation des inhibiteurs de PCSK9. Cette thérapie est définitivement une avenue prometteuse dans le traitement de l'HF. Les effets sur le risque de MCV observés chez les personnes hypercholestérolémiques laissent présager que les patients avec HF bénéficieront aussi beaucoup de ces traitements. Le coût annuel actuel de ce médicament est de 7 000\$ au Canada et de 14 000\$ aux États-Unis, comparativement à 200\$ à 300\$ pour les statines et ezetimibe. Dans l'étude FOURIER, il était requis de traiter 74 patients durant deux ans avec l'evolocumab afin de prévenir un événement cardiovasculaire majeur.<sup>91</sup> Ainsi, la facture s'élève à un ou deux millions de dollars par événement cardiovasculaire évité.<sup>199, 200</sup> Le coût associé à ce traitement soulève donc des enjeux quant à l'utilisation des fonds publics en prévention cardiovasculaire. Il est donc essentiel d'avoir une

bonne compréhension du rôle de PCSK9 dans l'expression clinique de la dyslipoprotéinémie associée à l'HF ainsi que des effets de son inhibition sur la santé cardiovasculaire de ces patients afin d'encadrer adéquatement l'utilisation des inhibiteurs de PCSK9.

Par rapport à nos travaux sur l'AL (chapitres 7 à 10), nous avons d'abord démontré que les traitements d'AL permettent de retirer du plasma un ensemble de molécules impliquées dans la santé cardiovasculaire, en plus des lipoprotéines et des lipides en circulation. Considérant l'effet limité sur l'expression sanguine d'une multitude de gènes, il est suggéré que les effets de l'AL sur la santé cardiovasculaire découlent principalement du retrait de diverses molécules de l'environnement vasculaire que de modifications intravasculaires. Il n'est pas impossible que l'évaluation des effets induits par un seul traitement fut insuffisante pour détecter des changements dans l'expression génique sanguine. Une évaluation similaire réalisée de façon répétitive chez des patients qui débutent le traitement par AL aurait peut-être donné des résultats différents.

Nous avons aussi démontré que le système HELP est plus efficace que le système avec ASD pour un même volume de plasma traité. Cependant, la capacité de filtration supérieure du système avec ASD lui confère l'avantage d'induire les plus importantes réductions par traitement. Nous avons aussi démontré l'existence d'une association inverse entre les concentrations de TG pré-AL et l'efficacité du système avec ASD ainsi qu'une association inverse entre l'activité résiduelle du R-LDL et le rebond post-AL dans les concentrations de C-LDL. À l'ère de la médecine de précision, ces données permettent de proposer des stratégies d'individualisation du traitement d'AL dans la prise en charge de l'HFHo. Par exemple, les patients porteurs de mutations récepteur-nul ou avec hypertriglycéridémie devraient être traités plus agressivement que les patients porteurs de mutations récepteur-défectueux. Cette approche pourrait se traduire par des traitements plus fréquents. Bien qu'intuitive, cette approche est maintenant appuyée par des évidences grâce à nos travaux. Au-delà de l'efficacité des systèmes à délipider le plasma, il est important de considérer que les traitements d'AL nécessitent une importante implication des patients, ce qui n'est pas sans conséquence pour eux. Les patients traités par AL rapportent généralement avoir une plus faible qualité de vie que la population générale.<sup>201</sup> Ainsi, un élément non-négligeable à considérer à la suite de ces études est qu'il demeure incertain si une approche plus ou moins agressive avec l'AL modifie le risque de MCV ou l'espérance de vie des patients avec HFHo. Évaluer cet aspect est un grand défi considérant le faible nombre de patients. La collaboration entre cliniciens et chercheurs traitant ces patients à l'échelle nationale et internationale pourrait toutefois permettre d'étudier cet enjeu. En somme, les résultats de nos études permettront de développer de meilleure pratique clinique (p.ex. choix du système, fréquence) afin d'obtenir une délipidation optimale à une fréquence respectant le désir d'implication du patient.

[MCCours.com](https://www.mccours.com)