

Chapitre 3 Dyslipoprotéinémie associée à l'hypercholestérolémie familiale

3.1 Hypercholestérolémie familiale

3.1.1 Définition

L'HF est une maladie monogénique qui se manifeste par des concentrations très élevées de C-LDL, un haut risque et un développement précoce de MCV.^{2, 3, 117} Il s'agit de la maladie monogénique provoquant des événements coronariens et la mort cardiaque la plus fréquente dans le monde.¹¹⁷

3.1.3 Prévalence

La prévalence de la forme hétérozygote est estimée à 1:500 alors que celle de la forme homozygote à 1:1 000 000.^{2, 31} Ces estimations demeurent conservatrices et de nouvelles évidences suggèrent que la prévalence de l'HF est encore plus élevée.¹¹⁸ Dans certaines régions, comme le Liban, l'Afrique du Sud et le Québec, la prévalence de l'HF est particulièrement élevée due à un effet fondateur, défini comme la perte de variation génétique suite à l'établissement d'une nouvelle population par un nombre restreint d'individus.

Au Québec, la prévalence pour la forme hétérozygote dans la population canadienne-française est d'environ 1:270 et neuf mutations expliquent 90% des cas d'HF.^{31, 119-121} Par exemple, dans la région du Bas-St-Laurent, la majorité des cas sont causés par la délétion > 15 kb, alors que dans la région du Saguenay-Lac-St-Jean, la mutation W66G dans l'exon 3 du gène du R-LDL est particulièrement présente.^{31, 122} Différents éléments culturels et démographiques spécifiques à la colonisation de la Nouvelle-France (p.ex. système autarcique, liens familiaux et interfamiliaux rapprochés, ancêtres communs, taux de natalité élevé) sont à l'origine de ces foyers régionaux d'HF.¹²³

3.1.2 Physiopathologie de l'hypercholestérolémie familiale

La présence d'une mutation dans le gène du R-LDL affectant la structure et/ou l'activité de ce récepteur est la cause la plus fréquente d'HF.² Plus rarement, l'HF est causée par des mutations dans le gène de l'apo B ou dans le gène de PCSK9.^{3, 124, 125} Les mutations dans le gène de l'apo B affectent la capacité des lipoprotéines contenant l'apo B à se lier au R-LDL.^{124, 125} Les mutations de « gain de fonction » dans le gène de la PCSK9 augmentent l'activité de la PCSK9. Cela entraîne une augmentation de la dégradation intracellulaire du complexe R-LDL-PCSK9 et une diminution la concentration membranaire de R-LDL.^{3, 126} Indirectement, les mutations dans le gène de l'apo B et de PCSK9 diminuent aussi l'activité des R-LDL.

L'HF se transmet selon un mode autosomique dominant. Ainsi, si un des deux allèles du gène du R-LDL, de l'apo B ou de PCSK9 porte une mutation, il est question d'HF hétérozygote (HFHe). Lorsque

les deux allèles du gène sont porteurs de la même mutation, il est question d'HF homozygote (HFHo) franche. Lorsque les deux allèles sont atteints de mutations différentes, il est question d'HFHe combinée. Les phénotypes de l'HFHo franche et de l'HFHe combinée sont très semblables et constituent les formes les plus sévères de la maladie.³¹

Les travaux présentés dans cette thèse ont été réalisés chez des patients porteurs de mutations dans le R-LDL seulement. Ainsi, les prochaines sections se concentrent sur l'HF causée par des mutations dans le gène du R-LDL.

3.1.4 Mutations dans le R-LDL

À ce jour, près de 3 000 mutations dans le gène du R-LDL ont été identifiées.¹²⁷ Les mutations sont répertoriées en cinq classes selon le défaut engendré dans le R-LDL.² Dans les mutations de classe I, le promoteur du gène du R-LDL est absent et il y a défaut de synthèse. Dans les mutations de classe II, le transport du R-LDL du réticulum endoplasmique, où il est synthétisé, vers l'appareil de Golgi, où il mature, est altéré. Les mutations de classe III réfèrent à un défaut de liaison entre le R-LDL et l'apo B ou l'apo E. Les mutations de classes IV réfèrent à un défaut d'internalisation du complexe R-LDL-ligand. Les mutations de classe V réfèrent à un défaut dans le recyclage du R-LDL, une fois le complexe R-LDL-ligand internalisé.

L'activité résiduelle des allèles porteurs d'une mutation de classe I ou II est pratiquement nulle (<2% de l'activité normale).¹²⁸ En présence d'une mutation de classe III, IV ou V, l'allèle muté conserve 2% à 30% de l'activité normale. L'activité résiduelle du R-LDL influence le phénotype de l'HF.^{2, 128}

Tableau 3-1 Cinq classes de mutations dans le R-LDL

Classe	Défaut	Génotype	Principales mutations au Québec
I	Synthèse	Nul	Délétion > 15 kb, Y468X, R329X
II	Transport	Nul	E207K, C646Y, C152W, C347R
III	Liaison	Défectueux	W66G
IV	Internalisation	Défectueux	Délétion > 5 kb
V	Dégradation	Défectueux	(W66G, C347R)

3.1.5 Hypercholestérolémie familiale et santé cardiovasculaire

La plupart des patients avec HF présentent des dépôts lipidiques au niveau des tendons, des paupières et de la cornée.¹²⁹ Cependant, la complication la plus grave de l'HF est l'accumulation de lipides dans la paroi des vaisseaux sanguins, le développement de l'athérosclérose et des MCV. Les patients avec HF sont 20 fois plus à risque de MCV comparativement à la population générale.¹³⁰ En

effet, 50% des hommes de plus de 45 ans et des femmes de plus de 55 ans atteints de la forme hétérozygote présentent une atteinte coronarienne.¹¹⁷ Chez les patients homozygotes, des complications cardiovasculaires peuvent survenir dès l'enfance et l'adolescence s'ils ne sont pas pris en charge adéquatement.² Outre les effets néfastes sur la santé cardiovasculaire de la dyslipoprotéïnémie associée à l'HF, il est problématique de constater que l'HF est grandement sous-diagnostiquée (<1% des patients atteints d'HF sont diagnostiqués à l'échelle mondiale) et donc peu prise en charge.¹³¹ Cela résulte en un important fardeau socioéconomique sociétal.¹³¹

3.1.6 Diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale

L'identification d'une mutation dans le gène du R-LDL, de l'apo B ou de PCSK9 par biologie moléculaire est la méthode la plus directe pour diagnostiquer l'HF. Au Québec, cette procédure est relativement efficace, puisqu'un nombre restreint de mutations dans le R-LDL expliquent la majorité des cas. À l'échelle nationale et mondiale, compte-tenu du très grand nombre de mutations possibles, il est plus souvent qu'autrement impossible d'identifier la mutation en cause. L'HF est principalement diagnostiquée à l'aide d'algorithmes basés sur des indices biochimiques et cliniques.¹³² Par exemple, la Société Canadienne de Cardiologie (SCC) recommande l'utilisation de l'algorithme du *Simon Broome Registry*.¹³³ Selon le nombre d'éléments de l'algorithme présents chez un patient, l'hypercholestérolémie familiale est jugée « probable » ou « certaine ». Une fois un patient diagnostiqué, le dépistage en cascade est une méthode systématique permettant d'identifier les proches de ce patient qui sont aussi atteints d'HF.¹³⁴

Algorithme du *Simon Broome Registry* pour le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale¹³³ :

1. Une des deux mesures plasmatiques suivantes :
 - a. C-total > 7,5 mmol/L
 - b. C-LDL > 4,9 mmol/L
2. Xanthomes tendineux chez le patient ou chez un parent de premier ou deuxième degré ;
3. Identification d'une mutation dans le gène du R-LDL, de l'apo B ou de PCSK9 ;
4. Histoire familiale d'infarctus du myocarde avant l'âge de 50 ans chez un parent de premier ou deuxième degré ou 60 ans chez un parent de premier degré ;
5. Histoire familiale de C-total > 7,5 mmol/L chez un parent de premier ou deuxième degré.

3.2 Dyslipoprotéïnémie associée à l'hypercholestérolémie familiale

3.2.1 Présentation clinique

L'hypercholestérolémie, mesurée par des concentrations élevées de cholestérol (C-total et C-LDL) dès la naissance, est la principale caractéristique lipidique de l'HF. L'augmentation du C-LDL est étroitement associée à l'accumulation plasmatique de LDL.^{2, 135} Dans l'HFHe, les concentrations de

C-LDL sont 2 à 3 fois supérieures à la normale et peuvent varier entre 4 et 14 mmol/L. Dans l'HFHo, l'augmentation est de 6 à 8 fois la normale et les concentrations varient de 12 à 25 mmol/L.^{5, 136, 137}

L'importante variabilité dans les valeurs moyennes de C-LDL tant dans la forme hétérozygote qu'homozygote de l'HF est causée par les différences dans l'activité résiduelle du R-LDL.^{2, 128} Les mutations de type récepteur-nul (classes I et II) induisent un phénotype plus sévère que les mutations de type récepteur-défectueux (classes III, IV et V).³¹ Cette variabilité est telle qu'un patient hétérozygote porteur d'une mutation nulle dans le gène du R-LDL pourrait présenter un phénotype similaire à celui d'un patient homozygote porteur de mutations défectueuses.¹¹⁸

La dyslipoprotéinémie associée à l'HF ne se limite pas qu'à une hypercholestérolémie et une accumulation de LDL. La diminution de la fonctionnalité du R-LDL a aussi un impact sur les concentrations de LRT, de HDL et de Lp(a). Une faible activité du R-LDL, particulièrement lorsque causée par une mutation récepteur-nul, est associée à des concentrations plasmatiques élevées de LRT hépatiques et intestinales et une hypertriglycéridémie modérée (concentrations de TG variant de ~1,5 à 3,0 mmol/L).^{135, 138-140} Les HDL présentent un contenu élevé en apo E et en TG, une capacité diminuée à stimuler l'efflux de cholestérol et des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes réduites.^{141, 142} Les concentrations de C-HDL sont relativement faibles. Enfin, les patients atteints d'HF présentent aussi des niveaux élevés de Lp(a).¹⁴³⁻¹⁴⁵

En somme, le risque MCV important chez les patients avec une HF n'origine pas seulement de l'hypercholestérolémie. L'accumulation de LRT et de Lp(a) et la diminution des concentrations de C-HDL combinée à leur fonctionnalité altérée contribuent également à la pathogénèse de l'athérosclérose chez ces patients.¹⁴²⁻¹⁴⁶

3.2.2 Physiopathologie

3.2.2.1 Altérations dans le métabolisme des lipoprotéines

L'augmentation des concentrations de C-LDL et de LDL est causée par un double mécanisme.^{2, 135} D'abord, le taux de catabolisme des LDL est diminué proportionnellement à la diminution d'activité du R-LDL.¹³⁵ De manière générale, les sujets avec HFHo présentent une clairance des LDL inférieure aux sujets avec HFHe, et les sujets avec HFHe présentent une clairance inférieure aux sujets sains.¹³⁵ Ensuite, la sécrétion hépatique de VLDL est augmentée de façon inversement proportionnelle à l'activité résiduelle du R-LDL.^{2, 135} Cette sursécrétion augmente le nombre de lipoprotéines contenant l'apo B-100 en circulation, surcharge la cascade de dégradation VLDL→IDL →LDL et augmente la production indirecte de LDL.¹³⁵ Ce phénomène serait attribuable à la capacité du R-LDL à capter les lipoprotéines naissantes contenant une apo B et promouvoir leur dégradation intracellulaire avant leur arrivée en circulation.¹⁴⁷ Lorsque l'activité du R-LDL est réduite, la dégradation intracellulaire des lipoprotéines naissantes contenant l'apo B est diminuée, au profit de

leur sécrétion en circulation.¹⁴⁷ Le déséquilibre engendré par la production accrue et la clairance réduite de l'apo B-100 cause l'augmentation des concentrations plasmatiques de C-LDL et d'apo B-100.

L'hypertriglycéridémie parfois observée chez des patients avec une HF est causée par l'augmentation de la sécrétion hépatique de VLDL et de la sécrétion intestinale de LRT contenant l'apo B-48.¹⁴⁶ Parallèlement, la clairance de ces lipoprotéines est soit inchangée ou réduite.^{140, 148-151} Cette sursécrétion de LRT contribue à l'accumulation plasmatique de TG et d'apo B-48. Le développement de l'obésité et de la RI chez ces patients peut aussi exacerber ce phénotype.^{141, 146}

Les altérations dans le métabolisme des HDL seraient causées par une augmentation de l'activité de la CETP.¹⁵² D'abord, la CETP augmente le contenu en TG des HDL et diminue leur grosseur.¹⁵² L'augmentation de l'activité de la CETP augmente aussi le contenu en apo E des HDL, ce qui facilite leur captation par les récepteurs liant l'apo E, diminue leur temps de résidence en circulation et diminue les concentrations de C-HDL.¹⁵³ Enfin, une augmentation du contenu des HDL en sphingomyéline et une diminution de leur contenu en phospholipides serait en cause dans la diminution de leur capacité d'efflux observée chez les sujets avec HF.^{154, 155}

Enfin, les mécanismes responsables de l'augmentation des concentrations de Lp(a) demeurent inconnus pour le moment.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Les similarités que partagent la Lp(a) et les LDL suggèrent que les altérations dans le métabolisme des LDL pourraient affecter celui de la Lp(a).

3.2.3 Rôle de PCSK9 dans la sévérité phénotypique de l'hypercholestérolémie familiale

Les patients atteints d'HF présentent des niveaux plasmatiques de PCSK9 plus élevés que la population générale.^{22, 156-158} Compte tenu des effets de PCSK9 sur les concentrations de cholestérol et autres lipides, l'augmentation des concentrations de PCSK9 observée dans l'HF pourrait contribuer à la sévérité phénotypique de l'HF. Dans une cohorte sud-africaine de patients avec HF, les concentrations plasmatiques de PCSK9 étaient associées positivement avec les niveaux de C-LDL, et ce, de façon indépendante du génotype du R-LDL.²² Une telle évaluation reste toutefois à faire dans d'autres cohortes d'HF, comme il demeure incertain si cette relation est spécifique aux mutations sud-africaines ou si elle est représentative de l'HF. Aussi, la possible contribution de PCSK9 dans l'accumulation plasmatique de LRT apo B-48 dans l'HF n'a jamais été évaluée, malgré des évidences suggérant que PCSK9 stimule la sécrétion et diminue la clairance des LRT apo B-48.^{20, 21} En effet, l'incubation de cellules intestinales humaines Caco-2 avec du PCSK9 stimule l'expression génique et la synthèse protéique d'apo B et de MTP et la sécrétion de LRT apo B-48.^{20,}

Une meilleure compréhension du rôle de PCSK9 dans la sévérité phénotypique de l'HF permettra de mieux expliquer le potentiel thérapeutique des médicaments inhibiteurs de PCSK9 dans le traitement de cette dyslipoprotéinémie. Cet enjeu fait l'objet des travaux présentés aux chapitres 5 et 6.

3.3 Approche clinique dans la prise en charge de la dyslipoprotéinémie associée à l'hypercholestérolémie familiale

Considérant le profil hautement athérogène de la dyslipoprotéinémie associée à l'HF, plus cette dernière est identifiée et prise en charge tôt dans la vie, meilleur est le pronostic à long terme.¹⁵⁹

L'objectif principal du traitement est centré sur la réduction des concentrations de C-LDL.¹¹⁷ Chez les adultes en prévention primaire, une baisse de >50% du C-LDL doit être visée.^{117, 130, 160} Bien que les concentrations de C-non-HDL ou d'apo B constituent de meilleurs prédicteurs du risque de MCV que le C-LDL,¹⁰⁷ les cibles de traitement font toujours référence au C-LDL comme il est beaucoup plus utilisé en pratique encore aujourd'hui.¹⁶¹ Les cibles pour l'apo B et le cholestérol non-HDL sont respectivement de <0,8 mg /L et <2,6 mmol/L.¹¹⁷ En prévention secondaire, une concentration de C-LDL <2,0 mmol/L doit être visée.^{117, 130, 160} Les effets sur le risque de MCV avec l'atteinte de ces cibles demeurent toutefois empreints d'une certaine incertitude. Ces recommandations reposent sur l'effet observé chez des patients hypercholestérolémiques (sans HF)¹⁶² ainsi que sur des données épidémiologiques chez des patients avec HF.^{133, 159, 160}

Afin d'atteindre ces cibles, une approche globale comprenant l'amélioration des habitudes de vie et l'initiation d'une médication hypocholestérolémiante doit être débutée.^{117, 130, 160} L'aphérèse des lipoprotéines (AL) est indiquée pour les patients dont la thérapie médicamenteuse est insuffisante, inefficace ou non tolérée.^{117, 118, 130, 160}

3.3.2 Habitudes de vie

L'adoption d'une saine alimentation, la pratique régulière d'activité physique et la cessation tabagique sont des comportements centraux dans la prise en charge de l'HF.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Bien que l'effet bénéfique de ces comportements sur la cholestérolémie de ces patients demeure limité,^{31, 166} ces mesures permettent une meilleure et saine gestion du poids et des autres facteurs de risque cardiométaboliques (p.ex. pression artérielle, inflammation, résistance à l'insuline, etc.) en plus de diminuer le risque de MCV et autres maladies métaboliques (p.ex. : diabète de type 2).^{167, 168}

3.3.2.1 Alimentation

L'adoption d'un patron alimentaire sain (riche en fruits et légumes, noix, graines et légumineuses, gras insaturés et fibres) est recommandée. Cependant, un nombre très limité d'études ont évalué l'impact de l'alimentation sur le profil lipidique de patients avec HF et les résultats de ces études étaient aussi peu concluants.^{30, 169} La diète DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*), la diète

méditerranéenne et la diète portfolio constituent les patrons alimentaires où les bénéfices sur les dyslipoprotéïnémies et la santé cardiovasculaire sont les mieux démontrés.¹⁷⁰⁻¹⁷² Ces patrons alimentaires mettent l'accent sur une consommation abondante de fruits et légumes, de produits céréaliers entiers, de protéines végétales et d'origine marine. La consommation de viande rouge est faible dans les diètes DASH et méditerranéenne tandis que la diète portfolio est une alimentation végétarienne. Ces patrons alimentaires mettent aussi l'accent sur la consommation d'huiles végétales riches en acides gras polyinsaturés et une consommation limitée d'acides gras saturés et *trans*.

Une description plus approfondie de l'approche nutritionnelle dans la prise en charge des dyslipoprotéïnémies et en prévention cardiovasculaire est présentée dans le volet sur la RI au chapitre 12. Ce choix a été fait compte-tenu que les associations et sociétés scientifiques (*American Heart Association, National Lipid Association, SCC*) ne vont guère plus en détails que ce qui est présenté ci-haut dans les recommandations nutritionnelles pour les patients avec HF. Ce choix ne vise toutefois pas à discréditer l'importance d'une saine alimentation pour les patients atteints d'HF.

3.3.2.2 *Activité physique*

Pitsavos et coll.¹⁷³ ont démontré l'association inverse entre la pratique d'activités physiques et le risque de MCV chez les patients atteints d'HF. Il est recommandé de faire un minimum de 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée ou supérieure par semaine.¹⁶¹

3.3.2.3 *Cessation tabagique*

Fumer qu'une seule cigarette par jour augmente le risque de MCV presque autant que d'en fumer 20 par jour.¹⁷⁴ Chez les patients avec HF, la cigarette représente un des plus important facteur de risque de MCV.¹⁷⁵ Les patients avec HF devraient éviter le tabac.¹⁶³

3.3.3 Médication

La médication devrait être utilisée chez tous les adultes ainsi que chez les enfants âgés de plus de 8 ans atteints d'HF.^{117, 130, 160} La médication devrait être initiée en monothérapie avec une statine.¹¹⁷ Si la statine n'est pas suffisante, l'ajout d'ezetimibe est recommandé. Si cette combinaison n'est toujours pas suffisante, l'ajout d'inhibiteurs de PCSK9 ou d'autres agents pharmacologiques doit être envisagé.

3.3.3.1 *Statine*

Les statines inhibent la synthèse endogène de cholestérol par HMG-CoA réductase (HMG-CoAR) et diminuent les concentrations de C-LDL de 20% à 60%.³¹ L'utilisation des statines est associée à une

diminution de l'incidence des MCV et de la mortalité chez les patients avec HF d'environ 40-50%.¹⁵⁹,

176

3.3.3.2 Ezetimibe

L'ezetimibe inhibe l'absorption intestinale de cholestérol en bloquant l'activité du récepteur NPC1L1.¹⁷⁷ L'ezetimibe induit une diminution de 12 à 14 % dans les niveaux sanguins de C-LDL.¹⁷⁸ En 2008, les résultats de l'étude ENHANCE ont démontré que l'addition de l'ezetimibe à une statine n'avait pas d'impact sur l'épaisseur de l'intima malgré des diminutions significatives des niveaux de C-LDL et de CRP (*C-reactive protein*) chez des patients avec HF.¹⁷⁹ En 2015, l'étude IMPROVE-IT, réalisée chez des patients ayant eu un événement coronarien, a démontré que l'addition de l'ezetimibe à une statine induit une diminution supplémentaire dans le risque de MCV.³⁷ Bien que l'effet sur la prévention des MCV chez des patients avec HF ne soit pas démontré clairement, l'utilisation de l'ezetimibe est recommandée lorsqu'une statine seule ne permet pas d'atteindre les cibles de traitements.¹¹⁷

3.3.3.3 Inhibiteurs de PCSK9

Les inhibiteurs de PCSK9 bloquent l'activité de ces protéines en circulation. Deux anticorps monoclonaux (alirocumab et evolocumab) sont actuellement approuvés. Ces médicaments sont administrés par injection sous-cutanée sur une base bimensuelle ou mensuelle. Chez les patients avec HFHe, des injections d'alirocumab ou d'evolocumab de façon bimensuelle diminuent le C-LDL de 36% à 61%, dépendamment de la dose utilisée.^{180, 181} Des diminutions significatives dans les concentrations plasmatiques d'apo B, C non-HDL et de Lp(a) sont aussi observées. Chez les patients avec HFHo, l'effet inhibiteur des anticorps monoclonaux de PCSK9 varie énormément. Une baisse moyenne de 20% avec un écart-type de 24% a été rapportée.¹⁸²

Chez des patients en prévention secondaire, l'utilisation de l'evolocumab réduit le risque cardiovasculaire de 15% à 20%.⁹¹ L'alirocumab (étude *ODYSSEY Outcomes*) réduit le risque de MCV 24% chez les patients avec un C-LDL élevé comparativement aux statines seules.¹⁸³ Toutefois, il n'y a pas encore de données sur l'effet sur le risque de MCV des inhibiteurs de PCSK9 chez les patients atteints d'HF.

3.3.3.4 Autres agents pharmacologiques

L'effet cardioprotecteur des inhibiteurs de la CETP, de la niacine ou des fibrates n'a pas été démontré. La plupart des associations scientifiques ne recommandent pas l'utilisation de ces agents, sauf dans des cas où les autres médicaments ne sont pas tolérés ou inefficaces. Une série de thérapies émergentes sont actuellement en développement ou à l'essai. Ces thérapies sont présentées dans l'article de revue disponible en annexe publié dans le *Canadian Journal of*

Cardiology en 2017 que je signe comme co-auteur avec les docteurs Daniel Gaudet et Patrick Couture.¹¹⁵

3.3.4 Aphérèse des lipoprotéines

L'AL est recommandée chez les patients avec HFHo, dès l'âge de 5 à 8 ans, et chez les patients HFHe pour qui la médication est non tolérée ou insuffisante.^{117, 118, 130, 160}

3.3.4.1 Procédure générale

L'AL permet le retrait extracorporel rapide, marqué et aiguë des lipoprotéines contenant l'apo B.³⁹ Durant un traitement, le sang est d'abord dévié vers une circulation extracorporelle et le système d'AL. Une fois à l'intérieur du système, le plasma est séparé du sang (p.ex. globules rouges) par une membrane de filtration. Il est ensuite délipidé par un processus propre au système utilisé. Après la délipidation, le plasma est remélangé avec le sang, réchauffé à température corporelle et réinjecté au patient. Un traitement dure entre 2 et 4 heures.³⁹

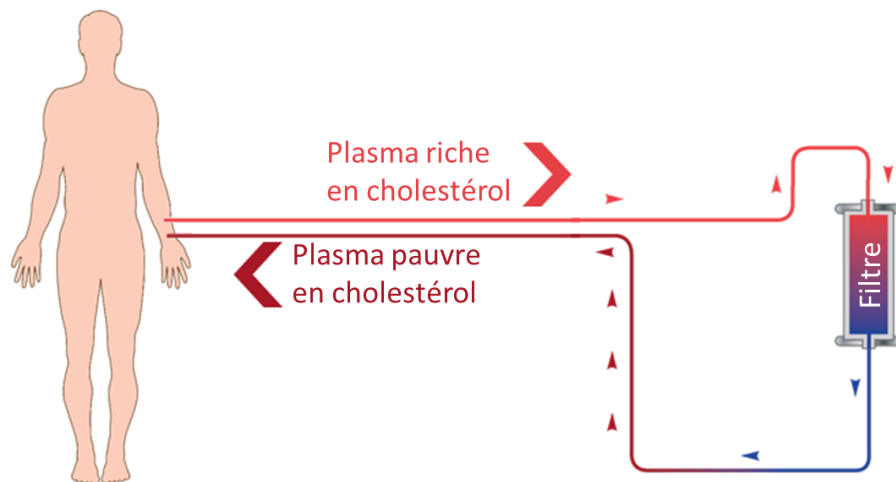


Figure 3-1 Schéma illustrant la procédure générale de l'aphérèse des lipoprotéines

La diminution aiguë des concentrations de lipides induite par l'AL est suivie d'un rebond curvilinéaire dans les jours suivants le traitement. L'augmentation des concentrations de lipides est très importante dans les premiers jours et ralentit jusqu'à atteindre un plateau après un certain temps. Chez des sujets sains, le plateau est atteint après environ 7 jours. Chez des patients avec HFHe, il est atteint après environ 10-14 jours alors que chez des patients HFHo, il est atteint après plus de 20 jours.³⁹

La **figure 3-2** illustre les variations dans les concentrations de lipides lors de deux traitements d'AL consécutifs. L'amplitude de la diminution aiguë induite lors d'un traitement, calculée par la différence entre les concentrations post et prétraitement, est représentée par la flèche rouge. L'amplitude du rebond dans les concentrations plasmatiques de lipides entre deux traitements, calculée par la différence entre les concentrations prétraitement #2 et post-traitement #1, est représentée par la flèche bleue. La concentration moyenne de lipides à laquelle le patient est exposé est représentée par la ligne pointillée verte.

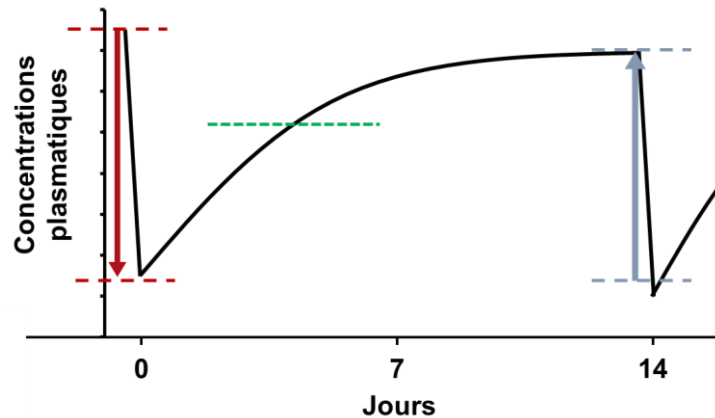


Figure 3-2 Représentation schématique des variations dans les concentrations plasmatiques de lipoprotéines avec apo B lors de deux traitements d'aphérèse consécutifs.

Afin de maximiser l'efficacité de l'AL dans la prise en charge de la dyslipoprotéinémie associée à l'HF, l'objectif est d'abord d'induire la diminution aiguë la plus importante possible. Le système utilisé sera le principal déterminant à cette étape. Ensuite, le plan de traitement doit viser à répéter les traitements à un intervalle limitant l'amplitude du rebond post-aphérèse. Il est recommandé de réaliser des traitements d'AL le plus souvent possible, idéalement une fois par semaine.^{117, 118} Cependant, la fréquence des traitements est souvent un compromis entre la disponibilité des ressources et le niveau d'implication du patient, ce qui est fait en sorte que les patients sont habituellement traités de deux à quatre fois par mois.¹¹⁸ Tel que présenté dans la **figure 3-3**, la combinaison de ces deux facteurs permet de diminuer la concentration moyenne des lipoprotéines athérogènes auxquelles le patient est exposé (ligne pointillée dans la **figure 3-3**). Au-delà des indications sur la fréquence des traitements, il n'existe aucune ligne directrice sur les meilleures pratiques cliniques permettant à la fois de maximiser le retrait extracorporel des lipides (p.ex. choix du système, volume de plasma à traiter, etc.) et de limiter le rebond post-traitement. Une évaluation approfondie de ces éléments permettrait une plus grande efficacité de cette thérapie, une

amélioration de la qualité de vie des patients avec HFHo en plus d'une meilleure utilisation des ressources destinées à l'AL. Cet enjeu a guidé les travaux sur l'AL réalisés durant mon doctorat.

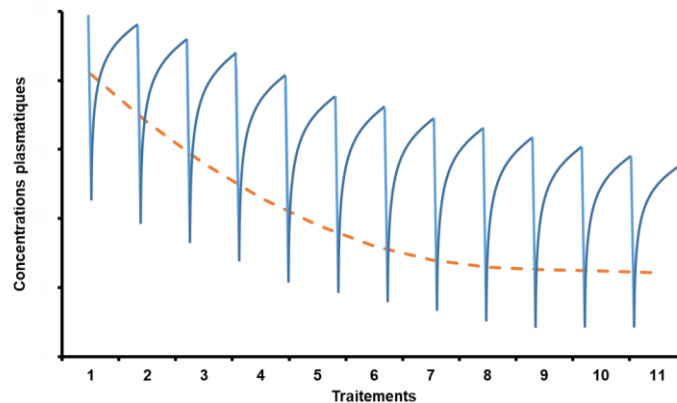


Figure 3-3 Effet de la répétition des traitements d'aphérèse des lipoprotéines sur les concentrations plasmatiques de lipoprotéines avec apo B.

3.3.4.2 Mécanismes cardioprotecteurs de l'aphérèse des lipoprotéines

Lors d'un traitement d'AL, les concentrations de C-LDL, d'apo B et de Lp(a) sont diminuées de façon aiguë d'environ 50% à 75%.³⁹ L'AL diminue aussi les concentrations de TG, mais de façon moins importante. En plus, dépendamment des systèmes utilisés, les concentrations de HDL (et de C-HDL) ne sont peu ou pas réduites.³⁹

Un traitement d'AL induit aussi des diminutions dans les concentrations plusieurs molécules inflammatoires comme la CRP (*C-reactive protein*), l'interleukine 6, le TNF (*Tumor necrosis factor*)- α de même que dans les concentrations de molécules d'adhésion cellulaire telles l'ICAM (*intercellular adhesion molecule*)-1, la VCAM (*Vascular cell adhesion molecule*)-2 et l'E-sélectine.³⁹ L'AL a des effets bénéfiques sur la rhéologie du sang en diminuant les concentrations de facteurs d'agrégation comme le fibrinogène.³⁹ Enfin, l'AL améliore la fonction endothéliale.³⁹ Bien que l'AL induise des modifications majeures dans l'environnement vasculaire, il n'a jamais été évalué si cette procédure induit des modifications dans l'expression des gènes impliqués dans la santé cardiovasculaire, ce qui limite notre compréhension de l'étendu des effets microvasculaires de cette thérapie. Cet aspect a été évalué durant mon doctorat et les résultats sont présentés au chapitre 7.

L'utilisation répétée de l'AL a été associée à un ralentissement de la progression, et parfois même une régression, de la plaque athérosclérotique.^{184, 185} Son efficacité à diminuer le nombre d'événements cardiovasculaires et à prolonger l'espérance de vie de patients avec HFHo comparativement à une prise en charge seulement pharmacologique a aussi été démontrée.^{185, 186}

3.3.4.3 Systèmes d'aphérèse

Les premiers traitements automatisés d'AL étaient réalisés avec des systèmes de plasmaphérèse.^{187, 188} Avec cette technique, le plasma est séparé du sang et remplacé par de l'albumine administré au patient par infusion. Des systèmes alternatifs (plasmaphérèse à double filtration) ont été développés afin de conserver le plasma du patient. Ces derniers sont encore utilisés aujourd'hui. Le principal défaut de cette méthode est qu'elle ne cible pas spécifiquement les lipoprotéines contenant de l'apo B. Cette méthode retire inutilement une multitude de protéines du plasma, incluant les HDL.³⁹ Malgré cela, la plasmaphérèse procure des bénéfices cardiovasculaires chez les patients avec HFHo.^{39, 188}

Des techniques ciblant spécifiquement les lipoprotéines contenant l'apo B ont été développées depuis. La précipitation extracorporelle des LDL induite par héparine (HELP) et l'adsorption au sulfate de dextran (ASD) sont deux techniques utilisées couramment.³⁹

Dans le système HELP, le plasma est d'abord séparé du sang pour ensuite être acidifié et mélangé à de l'héparine. Des complexes apo B-héparine et fibrinogène-héparine se forment et précipitent dans cet environnement acide. La solution traverse ensuite une membrane de polycarbonate qui retient le précipité et délipide le plasma. Suite à la filtration, l'héparine libre résiduelle présente dans le plasma est retirée par adsorption, le pH du plasma est remis à des valeurs physiologiques et le plasma est réinjecté dans le patient.^{39, 189}

La compagnie B. Braun commercialise le système Plasmat Futura® qui utilise la technologie HELP. Le volume maximal de plasma pouvant être filtré lors d'un traitement avec le Plasmat Futura® a longtemps été limité à 3,0 L. En 2015, de nouveaux filtres ont été développés et commercialisés au Canada augmentant la capacité de filtration à 4,0 L par traitement.

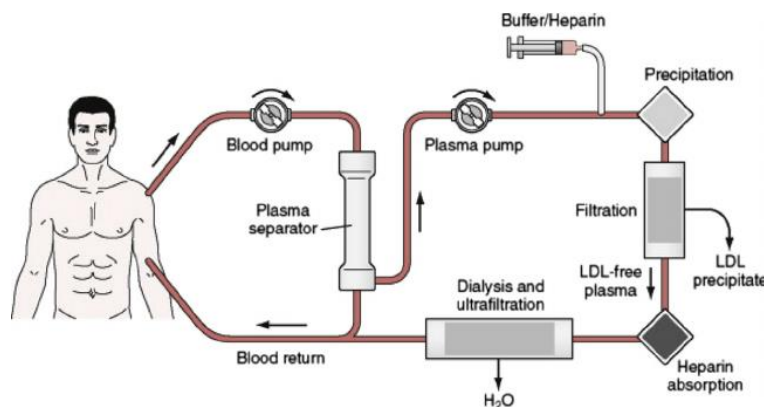


Figure 3-4 Représentation schématique de la précipitation extracorporelle des LDL induite par l'héparine

Dans le système avec ASD, le plasma est pompé dans une colonne contenant des billes de cellulose de sulfate de dextran. En s'écoulant dans la colonne, les particules contenant l'apo B, chargées positivement, s'attachent électrostatiquement au sulfate de dextran, chargé négativement. Lorsque le plasma a traversé et quitté la colonne, cette dernière est rincée et les particules adsorbées sont retirées. Le plasma délipidé est mélangé avec le sang, réchauffé et réinjecté dans le patient. Durant ce traitement, de l'héparine est utilisé comme anticoagulant.

La compagnie Kaneka commercialise le système Liposorber LA-15® qui utilise l'ASD. Dans le Liposorber LA-15®, il y a 2 colonnes qui délipident le plasma en alternance. Le fabricant recommande de filtrer 1,5 fois le volume de plasma du patient afin d'obtenir une diminution optimale dans les concentrations de C-LDL. Le volume de plasma est estimé à l'aide de l'équation suivante : $\text{volume (L)} = 0,065 \times \text{poids corporel (kg)} \times (1 - \text{hématocrite})$. En moyenne, plus de 4,5 L de plasma sont filtrés par traitement.

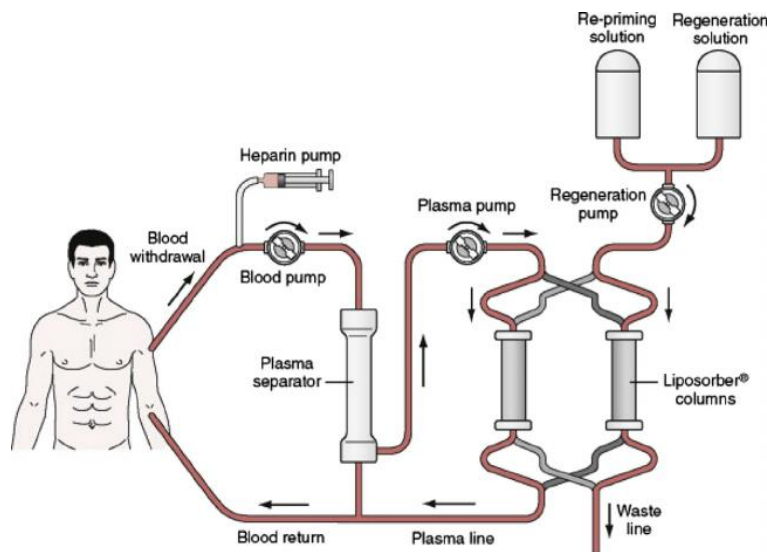


Figure 3-5 Représentation schématique de l'adsorption au sulfate de dextran

Au centre de recherche sur les maladies lipidiques du CHU de Québec-Université Laval, le Plasmat Futura® est le premier système d'aphérese ayant été introduit. Depuis 2012, le Liposorber LA-15® est aussi utilisé. L'efficacité de ces deux systèmes à traiter la dyslipoprotéinémie associée à l'HFHo n'a jamais été comparée.¹⁸⁴ Cet enjeu fait l'objet des travaux présentés au chapitre 8.

3.3.5 Considération de la sévérité phénotypique dans l'approche clinique de l'hypercholestérolémie familiale

Le génotype du R-LDL n'influence pas que le phénotype de l'HF, mais aussi la réponse aux médicaments hypocholestérolémiants affectant l'expression ou l'activité du R-LDL.¹⁹⁰ Chez les patients avec HFHe, il a été observé que la diminution dans les concentrations de C-LDL induite par

les statines est plus importante chez les patients porteurs d'une mutation récepteur-nul que chez ceux porteurs d'une mutation récepteur-défectueux (environ -40% vs -30%).¹⁹¹ Cependant, compte-tenu du phénotype plus sévère des patients porteurs de mutations nulles, l'atteinte de cibles fixes dans les concentrations de C-LDL à l'aide de statines demeure moins fréquente que chez ceux porteurs de mutations défectueuses.¹⁹² Ces observations demeurent sujettes à débat.¹⁹³ D'un autre côté, la réponse aux inhibiteurs de PCSK9 ne semble pas affectée par l'activité résiduelle du R-LDL dans l'HFHe. En effet, la réponse observée entre les patients avec HFHe porteurs de mutations nulles ou défectueuses et les patients sans HF était similaire.^{180, 181}

Chez les patients HFHo, la réponse aux statines et aux inhibiteurs de PCSK9 est proportionnelle à l'activité résiduelle du R-LDL. Il a été observé que les patients avec HFHo causée par des mutations défectueuses répondaient mieux aux statines que les patients porteurs de mutations nulles (environ -20% vs -13%, respectivement).¹⁹⁴ Un constat similaire a été fait avec les inhibiteurs de PCSK9 : les patients avec HFHo porteurs d'une double mutation nulle ne répondent pas, ou très peu, aux inhibiteurs de PCSK9, comme le R-LDL n'a aucune activité résiduelle. Chez les patients HFHo porteurs de mutations défectueuses, la diminution du C-LDL peut atteindre 50%. La réponse moyenne demeurerait toutefois inférieure à celle des patients avec HFHe.^{181, 195, 196} La grande variabilité dans la réponse tant aux statines qu'aux inhibiteurs de PCSK9 souligne l'importance du diagnostic génétique dans la prise en charge de cette maladie.

L'association entre le génotype du R-LDL ou la sévérité phénotypique de l'HFHo et l'efficacité de l'AL n'a été que très peu étudiée et les connaissances à ce sujet sont très limitées. D'abord, relativement à l'étape de délipidation, il est important de considérer que certains systèmes d'aphérèse ont une capacité fixe à retirer les lipides du plasma. Il est donc possible que la sévérité phénotypique influence l'efficacité des systèmes ; des concentrations plus élevées de lipides en circulation pourraient saturer plus rapidement la capacité de filtration du système et diminuer son efficacité. Aucune donnée n'est disponible à ce sujet. Ensuite, des différences notables entre des sujets sains, avec HFHe ou HFHo ont été observées dans le rebond du C-LDL dans les jours suivants l'AL.³⁹ Par contre, aucune étude n'a étudié si le rebond post-aphérèse était différent entre des patients porteurs de mutations nulles et des porteurs de mutations défectueuses. Une meilleure compréhension de l'association entre la sévérité phénotypique de l'HF et l'efficacité de l'AL est susceptible d'améliorer la prise en charge de ces patients, leur qualité de vie ainsi que d'optimiser l'utilisation des ressources requises pour cette thérapie. Cet enjeu fait l'objet des études présentées aux chapitres 9 et 10.