

Chapitre 20 Dyslipoprotéinémie associée à la résistance à l'insuline - conclusions

Avec l'épidémie d'obésité qui se répand à l'échelle mondiale, la RI et la dyslipoprotéinémie associée représentent des enjeux majeurs de santé publique. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette anomalie lipidique et des effets de différentes approches cliniques la ciblant permettra de développer des directives cliniques fondées sur des évidences, d'améliorer sa prise en charge en plus de réduire le fardeau socioéconomique de cette dyslipoprotéinémie.

Au niveau de la physiopathologie, nous avons tout d'abord démontré que les altérations dans l'expression des gènes clés impliqués dans l'assemblage et la sécrétion des chylomicrons sont différenciellement associées aux niveaux plasmatiques d'insuline et de glucose. Les associations respectivement négatives et positives entre l'expression génique intestinale de MTP et les concentrations d'insuline et de glucose suggèrent que le niveau de RI et la capacité compensatoire du pancréas à sécréter de l'insuline affectent différemment le métabolisme des chylomicrons. Au niveau du statut inflammatoire, nous avons observé que les concentrations de CRP étaient positivement associées au taux de sécrétion des LRT contenant l'apo B-48 chez des sujets insulino-sensibles et négativement associées à la sécrétion de ces mêmes lipoprotéines chez des sujets RI. Cela suggère, entre autres, que l'inflammation pourrait altérer le métabolisme intestinal des lipoprotéines chez des sujets RI à un point tel où la sécrétion de LRT contenant l'apo B-48 est diminuée. Enfin, nos données suggèrent aussi que la PCSK9 contribue à l'accumulation de LRT d'origine intestinale en circulation en stimulant leur sécrétion.

Dans le futur, il pourrait être envisagé d'utiliser des médicaments dans des devis expérimentaux semblables à celui de notre étude avec l'ezetimibe présentée au chapitre 17 afin de confirmer les nouvelles hypothèses émises aux chapitres 14, 15 et 16. Par exemple, il pourrait être envisagé de collecter une biopsie duodénale suite à des périodes avec et sans metformine chez des sujets avec un diabète de type 2. Une telle approche permettrait d'évaluer l'effet d'une modification de la sensibilité à l'insuline sur l'expression intestinale des gènes impliqués dans la synthèse des chylomicrons et d'amener des données supplémentaires quant à l'association entre l'insulinémie, la RI et le métabolisme des chylomicrons. Au niveau de l'inflammation, l'utilisation d'anticorps monoclonaux ciblant l'interleukine 1 β (canakinumab) permettrait de confirmer ou d'infirmer les observations que nous avons rapportées sur les associations entre le statut inflammatoire et le métabolisme des LRT contenant l'apo B-48. Des données suggèrent d'ailleurs que le canakinumab a des effets bénéfiques au niveau de l'inflammation intestinale puisqu'il diminue les niveaux de calprotectine fécale.^{344, 345} Il serait intéressant de voir si cet effet se transpose sur la sécrétion des chylomicrons. Enfin, l'utilisation d'inhibiteurs de PCSK9 (evolcumab, alirocumab) permettrait d'objectiver l'effet de cette protéine sur le métabolisme des chylomicrons. La collecte de biopsies

duodénales suite à l'utilisation d'un inhibiteur de PCSK9 permettrait aussi de documenter l'effet de l'inhibition de la dégradation du R-LDL médiée par PCSK9 sur l'homéostasie intestinale du cholestérol. Après l'étude de l'effet de l'inhibition de la synthèse endogène du cholestérol avec l'atorvastatine³⁴⁶ et de l'absorption intestinale du cholestérol avec ezetimibe (chapitre 17), il s'agirait ici de documenter le rôle de cette 3^e source de cholestérol pour l'entérocyte (1- HMG-CoAR, 2- NPC1L1, 3- R-LDL). Des études ont rapporté des altérations morphologiques de l'intestin en présence d'obésité ou de diabète de type 2. Une augmentation de la masse entérocytaire³⁴⁷, de l'apoptose entérocytaire³⁴⁸, de la profondeur des cryptes ou de la longueur des villosités ont entre autre été observées.¹³ Une évaluation histologique des entérocytes serait donc intéressante à réaliser et à mettre en relation avec l'expression des gènes clés impliqués dans le métabolisme des chylomicrons, l'inflammation intestinale et la sécrétion de chylomicrons.

Nous avons démontré que la substitution des AGS par des AGPI ω -6 n'affecte pas la cinétique postprandiale des LRT contenant l'apo B-48, bien qu'elle modifie l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la synthèse des chylomicrons et qu'elle diminue la concentration plasmatique de LDL. Ce dernier effet représente un argument solide appuyant cette recommandation. À ce stade, plusieurs études suggèrent que la qualité des gras alimentaires a un effet moins puissant sur le métabolisme des lipides chez des sujets RI comparativement à ce qui a été observé chez des sujets en santé. Une évaluation similaire de l'effet des acides gras monoinsaturés, autre type de gras n'ayant pas fait l'objet d'études métaboliques approfondies chez des sujets RI, permettrait de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse. Somme toute, malgré des effets plus modestes que ce qui était attendu, la recommandation sur la consommation d'AGPI ω -6 à la place d'AGS a toujours lieu d'être, puisqu'elle s'inscrit dans un patron alimentaire sain pour le cœur.

Enfin, l'étude sur la matrice du fromage est beaucoup plus qu'une comparaison entre le fromage cheddar et le fromage à la crème. L'objectif était de démontrer le concept où la matrice fromagère module la lipémie postprandiale. Nous avons fait cette démonstration chez des humains en santé sans problème de lipides afin d'éviter qu'une anomalie dans le métabolisme des lipides n'altère la réponse postprandiale. Il serait maintenant nécessaire de répéter l'étude dans une population avec une dyslipoprotéïnémie associée à la RI. Mon hypothèse est que la réponse postprandiale rapide induite par le fromage à la crème surchargerait davantage la cascade hydrolytique des LRT comparativement à la digestion plus lente du fromage cheddar. La consommation de fromage à la crème causerait donc une hypertriglycéridémie davantage marquée que celle du fromage cheddar. Évidemment, cette hypothèse reste à objectiver de façon rigoureuse.

Conclusion générale

L'objectif général de ce doctorat visait à étudier les mécanismes physiopathologiques influençant la sévérité phénotypique des dyslipoprotéinémies associées à l'HF et à la RI ainsi que les effets d'approches cliniques diverses dans la prise en charge de ces maladies lipidiques.

Au niveau de la dyslipoprotéinémie associée à l'HF, nous avons observé que les concentrations plasmatiques de PCSK9 étaient positivement associées aux niveaux de C-LDL, de Lp(a) et d'apo B totale, mais pas d'apo B-48, et que ces associations étaient indépendantes du génotype du R-LDL chez des patients avec HFHe. Dans le futur, ces données permettront, entre autres, de mieux comprendre les effets des médicaments inhibiteurs de PCSK9 sur le métabolisme des lipides dans le traitement de l'HF. Les travaux portant sur l'AL ont permis de documenter les mécanismes cardioprotecteurs de cette thérapie en plus d'identifier de nouveaux déterminants de son efficacité (p.ex. choix du système, concentrations de TG pré-AL, génotype du R-LDL). Présentement, les données sur les meilleures pratiques cliniques encadrant l'AL dans le traitement de l'HFHo sont pratiquement inexistantes. Il est espéré que les nouvelles connaissances créées avec ces études permettront d'améliorer l'efficacité de cette thérapie, mais surtout le pronostic cardiovasculaire et la qualité de vie des patients avec HFHo.

Les travaux sur la dyslipoprotéinémie associée à la RI se sont concentrés principalement sur le métabolisme des chylomicrons et de leurs résidus. La première étude sur les associations entre les concentrations plasmatiques d'insuline et de glucose et l'expression intestinale des gènes clés impliqués dans la synthèse des chylomicrons permettra potentiellement de réconcilier deux paradigmes jusqu'à présent opposés quant aux effets de la RI sur le métabolisme des LRT contenant l'apo B-48. Nous avons par la suite documenté pour la première fois chez des humains des associations entre les concentrations plasmatiques de CRP, un marqueur indirect de l'inflammation systématique, de PCSK9 et le taux de production des LRT intestinales. Dans le futur, des études cliniques permettraient de confirmer ou d'infirmer les nouveaux mécanismes physiopathologiques identifiés impliquant l'insuline, le glucose, l'inflammation et la PCSK9 dans la production de LRT contenant l'apo B-48. Nous avons aussi démontré que l'inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol par l'ezetimibe stimule l'expression intestinale du gène du R-LDL. Cette observation concorde avec les études de cinétique précédemment réalisées chez des humains ayant observé que ce médicament stimule le taux de clairance des LDL.^{328, 329} Notre étude amène donc la pièce manquante du puzzle, en suggérant que l'ezetimibe stimule la captation de LDL à l'intestin en plus du foie. En plus de mieux comprendre les mécanismes hypocholestérolémiants de ce médicament, cette étude a permis de mieux comprendre l'homéostasie intestinale du cholestérol chez des hommes RI. L'étude sur les AGPI ω -6 et les AGS a permis de souligner le fait qu'une modification de la qualité des acides gras alimentaires ne modifie pas nécessairement la cinétique postprandiale des LRT

contenant l'apo B-48 chez des hommes RI. Cette substitution alimentaire a tout de même procuré des effets bénéfiques sur le métabolisme des LDL de ces sujets. Dans le futur, des études devront explorer les mécanismes atténuant l'effet des acides gras alimentaires sur le métabolisme des chylomicrons chez des sujets RI comparativement à des sujets en santé. Il y a ici un nœud à dénouer afin de bien comprendre les effets de RI sur le métabolisme des lipides et d'orienter adéquatement l'approche clinique ciblant cette anomalie lipidique. Finalement, nous avons démontré que la matrice fromagère module la réponse lipidique postprandiale chez des sujets en santé. Le potentiel clinique de la matrice fromagère, et de la matrice alimentaire en général, devra être étudié chez des hommes et des femmes présentant une dyslipoprotéïnémie associée à la RI.

Un des éléments faisant la force de cette thèse est l'approche translationnelle préconisée entre les différents objectifs spécifiques. Le fait d'aborder la physiopathologie de ces deux dyslipoprotéïnémies a permis de valoriser les résultats des études portant sur le traitement de ces maladies lipidiques. Par exemple, les travaux sur les altérations dans le métabolisme des LRT contenant l'apo B-48 ont permis d'enrichir la discussion sur les effets limités des acides gras alimentaires sur la cinétique de ces mêmes lipoprotéines. L'inverse est tout aussi vrai : les travaux cliniques ont permis d'identifier de nouvelles avenues de recherches plus fondamentales. Par exemple, le fait que le génotype du R-LDL soit associé au rebond post-AL dans les concentrations de C-LDL, mais pas de Lp(a) suggère une différence marquée dans le métabolisme de ces deux lipoprotéines. Des travaux davantage fondamentaux permettraient de mieux comprendre cette particularité. En somme, l'approche translationnelle de ce doctorat a certainement contribué à enrichir les réflexions et hypothèses nouvellement générées.

Dans les présents travaux, les dyslipoprotéïnémies associées à l'HF et à la RI ont été étudiées séparément afin d'isoler les mécanismes physiopathologiques propres à chacune ces anomalies lipidiques. Cependant, les patients atteints d'une dyslipoprotéïnémie primaire, comme l'HF, sont exposés tout autant que la population générale à l'environnement obésogène des sociétés occidentales. Ces patients sont donc aussi susceptibles développer une RI et les anomalies lipidiques associées. Des données provenant de cohortes de patients avec HF en Espagne, aux Pays-Bas et en Angleterre ont d'ailleurs observé que l'IMC, le diabète de type 2, l'hypertension et l'usage du tabac exacerbent le risque de MCV de ces patients, qui est, d'emblée, plus de trois fois supérieur à celui de la population générale.^{145, 167, 175, 349} Dans le futur, il faudra certainement se pencher sur la possible interaction entre les mutations génétiques dans le R-LDL et les altérations dans le métabolisme des lipides associées à la RI. Il est aussi important de s'assurer que les cliniciens et les professionnels de la santé soient bien outillés afin d'identifier les patients aux prises avec les dyslipoprotéïnémies mixtes. Une bonne compréhension des effets de l'amélioration des habitudes de vie et des traitements médicamenteux sur le métabolisme des lipides de ces sujets est primordiale en ce sens.