

# Dépistage génétique en cascade de l'hypercholestérolémie familiale

## Une nouvelle opportunité pour la prévention cardiovasculaire

Dre AUDREY BUTTY<sup>a</sup>, THOMAS VON KÄNEL<sup>b</sup>, Pr AUGUSTO GALLINO<sup>c</sup>, Pr JÜRIG HANS BEER<sup>d</sup> et Dr DAVID NANCHEN<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2022; 18: 438-43 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.772.438

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique associée à un risque augmenté d'événements cardiovasculaires précoces. Étant donné que les adaptations du style de vie et les traitements hypolipémiants peuvent réduire fortement le risque cardiovasculaire, le diagnostic précoce de l'HF est important. À cette fin, en raison de la transmission autosomique dominante du variant pathogène, un dépistage génétique en cascade des apparentés du premier degré organisé autour du cas index permettrait d'identifier précocement les patients à risque cardiovasculaire élevé. Cependant, le test génétique est très peu utilisé en Suisse, car il n'est pas remboursé par les caisses-maladie. Afin de tester l'utilité du dépistage génétique en cascade de l'HF, l'étude CATCH est en cours actuellement dans les trois régions linguistiques de Suisse.

### Cascade genetic testing of familial hypercholesterolemia A new opportunity for prevention

*Familial hypercholesterolemia (FH) is a genetic disorder associated with an increased risk of early-onset cardiovascular events. Because lifestyle interventions and lipid-lowering drugs can strongly reduce cardiovascular risk, the early diagnosis of FH is important. Indeed, given the autosomal dominant transmission of the pathogenic variant, a genetic cascade screening program of first-degree relatives from an index case could identify patients at high cardiovascular risk. In Switzerland, genetic testing for FH is rarely used, because it is not reimbursed by health insurance companies. To test the usefulness of cascade genetic testing for FH, the CATCH study is currently ongoing in all linguistic part of Switzerland.*

## INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique associée à un risque augmenté d'événements cardiovasculaires précoces.<sup>1</sup> Elle représente la maladie génétique autosomique dominante la plus fréquente dans la population.<sup>2</sup> Étant donné que le test génétique de l'HF n'est

actuellement pas pris en charge par l'assurance maladie de base et que son coût est d'environ CHF 3000.-, cet outil de dépistage est rarement utilisé en pratique clinique. Nous décrivons dans cet article en quoi l'utilisation d'un test génétique de l'HF pourrait améliorer la pratique clinique.

## DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'HF

En l'absence de test génétique, le diagnostic clinique de l'HF repose sur des critères cliniques et biologiques. Ceux-ci sont:<sup>3</sup>

- Un taux de LDL (lipoprotéine de basse densité)-cholestérol (LDL-c) > 4,9 mmol/l;

ET

- Une histoire familiale ou personnelle de maladie cardiovasculaire précoce (c'est-à-dire < 55 ans pour un homme, < 60 ans pour une femme);

OU

Une histoire familiale de taux de LDL-c élevés.

## DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DE L'HF

Le diagnostic génétique de l'HF est posé lorsqu'un variant pathogène des gènes du récepteur du LDL-c (LDLR), de l'apolipoprotéine B (APOB) ou de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) est mis en évidence.<sup>4</sup> Un variant génétique est constitué d'un changement de la séquence ADN qui définit un gène. Celle-ci peut être modifiée de différentes façons. Les variants génétiques peuvent avoir des effets divers, selon la fonction des protéines essentielles qu'ils altèrent. Ils sont classifiés comme «pathogènes» ou «probablement pathogènes», ce qui correspond à un test positif. Le test est considéré comme négatif si aucun variant pathogène n'est retrouvé ou si un variant de «signification clinique inconnue» (VUS) est identifié. Le résultat est restitué dans les 2 mois pour un cas index.

## Utilité du diagnostic génétique

Le test génétique est potentiellement utile en pratique clinique pour au moins trois raisons principales. Premièrement, il apporte des informations pronostiques. À taux de LDL-c élevés identiques, les patients avec un variant pathogène ont un risque cardiovasculaire trois fois plus important que ceux qui n'en n'ont pas.<sup>5</sup> En effet, la présence d'un variant pathogène engendre une exposition à un LDL-c élevé depuis la

<sup>a</sup>Consultation de prévention cardiovasculaire - cholestérol et style de vie, Département promotion de la santé et préventions, Unisanté, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Hôpital du Valais, Institut central des hôpitaux, 1950 Sion, <sup>c</sup>Unité de recherche cardiovasculaire, Département de médecine interne, Hôpital San Giovanni, 6500 Bellinzona, <sup>d</sup>Département de médecine interne, Hôpital cantonal de Baden, 5404 Baden  
audrey.butty@unisante.ch | thomas.vonkaenel@hospitalvs.ch | augusto.gallino@me.com  
juerg-hans.beer@ksb.ch | david.nanchen@unisante.ch

naissance. L'exposition cumulative au LDL-c au cours de la vie sera donc très importante, augmentant le risque de maladie cardiovasculaire précoce.<sup>5</sup>

Deuxièmement, le test génétique pourrait avoir un rôle thérapeutique important. Il permettrait d'encourager l'instauration et le maintien d'un style de vie sain. Il pourrait également favoriser l'initiation à un jeune âge et l'adhérence au long cours d'un traitement hypolipémiant.<sup>6-9</sup>

Enfin, un test génétique positif permet d'organiser le dépistage en cascade des membres de la famille. Le variant pathogène est transmis dans la famille selon un mode autosomique dominant. Ainsi, chaque membre de la famille du premier degré (apparenté) d'un individu atteint (cas index) a un risque de 50% d'être lui aussi atteint de la maladie. Afin d'améliorer la détection des patients atteints d'HF, la réalisation d'un test génétique et la mise en place de programmes de dépistage en cascade chez les apparentés sont recommandées par les dernières directives européennes et américaines pour la prise en charge des dyslipidémies.<sup>10,11</sup>

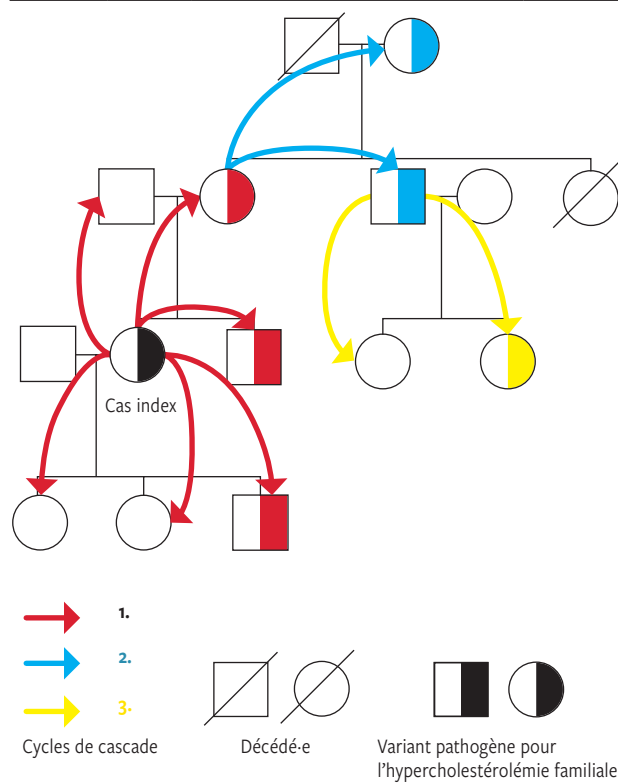
## DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE EN CASCADE DE L'HF

### Cycles de dépistage

Le dépistage familial en cascade comporte plusieurs cycles (figure 1). Les apparentés du premier degré d'un cas index chez qui un variant pathogène a été identifié font l'objet d'un

**FIG 1** Dépistage en cascade de l'hypercholestérolémie familiale

Exemple d'un dépistage en cascade à l'aide d'un arbre généalogique.



dépistage, et ainsi de suite. Lorsque le variant pathogène n'est pas identifié, le dépistage s'arrête. Ce type de dépistage permet d'identifier les membres d'une même famille ayant un haut risque cardiovasculaire. Le dépistage en cascade des enfants dès l'âge de 5 ans est recommandé afin qu'ils puissent tirer bénéfice d'une identification précoce.<sup>12</sup> Cependant, le test génétique de l'HF n'est actuellement pas remboursé en Suisse. En raison de son coût élevé, environ CHF 3000.-, il est très peu utilisé en pratique clinique.

### Contact direct ou indirect

La méthode la plus efficace pour contacter les apparentés à risque permettant d'améliorer le rendement de détection de l'HF reste le contact direct.<sup>13</sup> Cependant, en Suisse, la protection légale garantissant la confidentialité des données n'autorise pas les médecins à contacter directement les apparentés à risque d'un cas index. Comme alternative, il est possible de recommander à un cas index d'informer ses apparentés du risque lié à l'HF (figure 2). Il s'agit du contact indirect. Néanmoins, celui-ci peut être entravé en cas de communication familiale inefficace.

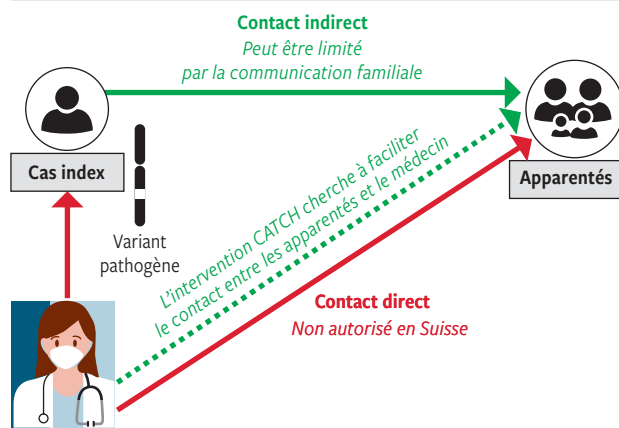
### Efficacité du dépistage en cascade

Des études sur le dépistage de l'HF ont été conduites dans plusieurs pays (tableau 1).<sup>14-19</sup> Peu d'entre elles ont été menées de façon multicentrique. La majorité a identifié les cas index à partir des patients d'une clinique spécialisée des lipides. La méthode diagnostique utilisée était soit un test génétique, soit des critères cliniques. La méthode de contact des apparentés était soit directe, soit indirecte, ou les deux. Le taux de détection des apparentés se situe entre 30 et 60%, et est plus élevé en cas de contact direct.

### Risques du dépistage en cascade

Les programmes de dépistage génétique en cascade sont associés à de faibles risques.<sup>13,20</sup> Le principal est lié aux effets psychologiques d'un contact non sollicité par un parent. Un apparenté peut évoquer le «droit de ne pas savoir», car la connaissance d'une maladie génétique, bien que réversible, peut générer une anxiété.

**FIG 2** Méthodes de contact direct et indirect



**TABEAU 1** Revue d'études concernant le dépistage en cascade de l'hypercholestérolémie familiale

APOB: apolipoprotéine B; DLCN: Dutch Lipid Clinic Network; LDL: lipoprotéine de basse densité; LDL-c: LDL-cholestérol; LDLR: récepteur du LDL-c; PCSK9: proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9.

Études	Pays	Design	Durée de l'étude	Contexte d'identification du cas index	Taille d'échantillon	Méthode diagnostique	Taux de détection des cas index	Méthode de dépistage en cascade	Taux de détection des apparentés du 1 <sup>er</sup> degré
«Review of First 5 Years of Screening for Familial Hypercholesterolaemia in the Netherlands» (2001) <sup>13</sup>	Pays-Bas	Multicentrique	5 ans	• Patients d'une clinique spécialisée des lipides	• 237 cas index (adultes) • 5442 apparentés du 1 <sup>er</sup> degré (adultes)	Test génétique, recherche de variant sur le gène LDLR	Non mentionné	• Directe • Apparentés du 1 <sup>er</sup> degré contactés après consentement écrit • Apparentés du 2 <sup>e</sup> degré contactés uniquement si aucune participation d'un apparenté du 1 <sup>er</sup> degré	37% (2039/5442)
«Cascade Screening for Familial Hypercholesterolaemia: Implications of a Pilot Study for National Screening Programmes» (2006) <sup>14</sup>	Royaume-Uni	Monocentrique	21 mois	• Patients d'une clinique spécialisée des lipides	• 227 cas index (adultes) • 165 apparentés du 1 <sup>er</sup> degré (dont 52 adultes et 113 enfants)	Clinique selon critères du Simon Broome Familial Hyperlipidaemia – HF certaine ou possible	Non calculable	• Indirecte • Lettre d'information donnée aux apparentés du 1 <sup>er</sup> degré par l'intermédiaire du cas index	• 29% adultes (15/52) • 32% enfants (36/113)
«Preventing Cardiovascular Disease: A Review of the Effectiveness of Identifying the People with Familial Hypercholesterolaemia in New Zealand» (2010) <sup>15</sup>	Nouvelle-Zélande	Multicentrique	4 ans	• Patients d'une clinique spécialisée des lipides ayant effectué un dépistage en cascade • Données d'un laboratoire génétique de l'HF	• 588 cas index • 353 apparentés du 1 <sup>er</sup> degré • Non mentionné si adultes ou enfants	Test génétique, recherche de variant sur les gènes LDLR et APOB	• 13% (76/588)	• Directe • Lettre d'information envoyée aux apparentés du 1 <sup>er</sup> degré	45% (159/353)
«Latvian Registry of Familial Hypercholesterolemia: The First Report of Three-Year Results» (2018) <sup>16</sup>	Lettonie	Monocentrique	3 ans	• Patients avec suspicion d'HF référés pour être inclus dans le registre letton de patients atteints d'HF	• 348 cas index (adultes) • 68 apparentés du 1 <sup>er</sup> degré (adultes)	Clinique selon critères du DLCN – HF certaine ou probable	• 40,2% (140/348)	• Directe ou indirecte • Lettre d'information envoyée aux apparentés ou donnée par l'intermédiaire du cas index	• 60,3% (41/68)
«Effectiveness of Genetic Cascade Screening for Familial Hypercholesterolaemia Using a Centrally Co-Ordinated Clinical Service: An Australian Experience» (2014) <sup>17</sup>	Australie	Monocentrique	8 ans	• Patients d'une clinique spécialisée des lipides	• 100 cas index (dont 94 adultes et 6 enfants) • 366 apparentés du 1 <sup>er</sup> degré (adultes et enfants)	Test génétique, recherche de variant sur les gènes LDLR, APOB et PCSK9	Non calculable	• Directe ou indirecte • Lettre d'information envoyée aux apparentés ou donnée par l'intermédiaire du cas index	• 51,4% (188/366)
«Familial Hypercholesterolemia in Brazil: Cascade Screening Program, Clinical and Genetic Aspects» (2014) <sup>18</sup>	Brésil	Monocentrique	2 ans	• Patients d'une clinique spécialisée des lipides • Patients hors clinique spécialisée mais ayant fait un bilan lipidique pour d'autres raisons ayant montré des taux de LDL-c élevés • Patients référés directement pour le dépistage en raison de taux de LDL-c élevés	• 248 cas index (adultes et enfants) • 394 apparentés du 1 <sup>er</sup> degré (adultes et enfants)	Test génétique, recherche de variant sur les gènes LDLR, APOB et PCSK9	• 50,4% (125/248)	• Indirecte • Contact direct des apparentés en cas d'accord du cas index • En cas de refus du cas index, attendre que les apparentés contactent le personnel de l'étude	• 59,4% (234/394)

## ÉTUDE NATIONALE DE DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE DE L'HF

L'étude CATCH (Cascade Genetic Testing of Familial Hypercholesterolemia) a pour but de tester, dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée et contrôlée à travers la Suisse, deux programmes de dépistage en cascade de l'HF pour améliorer le taux de détection des patients atteints. Les deux programmes diffèrent par la manière de contacter les apparentés soit dans le cadre de procédures habituelles, soit activement supporté par la technologie de l'information mobile avec SMS ou email. L'étude CATCH est financée entièrement par la Fondation suisse de cardiologie et le groupe de travail Lipides et athérosclérose de la Société suisse de cardiologie.

### Objectifs

L'objectif principal est de tester l'utilisation de la génétique pour le dépistage en cascade de l'HF en Suisse. L'étude CATCH permettra de mettre en évidence le taux de détection des apparentés en fonction de la technique de communication utilisée. L'amélioration de l'adhérence médicamenteuse et les changements des taux de LDL-c seront également évalués suite à la restitution du résultat du test génétique. Enfin, l'étude permettra également de sensibiliser les soignants et la population à l'HF.

### Identification du cas index

Les cas index remplissant les critères cliniques effectuent un test génétique à la recherche d'un variant pathogène de l'un des trois gènes responsables de l'HF: *LDLR*, *APOB*, ou *PCSK9*. Ces critères cliniques sont: un score DLCN (Dutch Lipid Clinic Network)  $\geq 6$  points ou un taux de LDL-c sans traitement ou sous traitement de  $\geq 6,5$  ou  $\geq 4,0$  mmol/l, respectivement.

### Randomisation

Lorsque le test génétique du cas index se révèle positif, une procédure de randomisation attribue le cas index et ses apparentés dans le bras intervention ou le bras contrôle, afin d'évaluer la meilleure méthode pour contacter les apparentés à risque et effectuer le dépistage en cascade.

### Test génétique

L'analyse génétique est effectuée à l'Institut central des hôpitaux à Sion. Elle se base sur un séquençage à haut débit ciblé des gènes *LDLR*, *APOB* et *PCSK9*. Les librairies du kit FH de la firme Devyser sont séquencées sur un MiSeq (Illumina) et analysées avec le logiciel DDM (SophiaGenetics). Les variants identifiés sont interprétés selon les recommandations du FH Variant Curation Expert Panel.<sup>21</sup> Chez les apparentés, les variants pathogènes identifiés chez les cas index sont recherchés par séquençage Sanger ou par MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification). L'analyse est plus rapide et le résultat est restitué dans le mois.

### Intervention

En cas de test génétique positif, le médecin recommande à tous les cas index de contacter ses apparentés, afin que ceux-

ci puissent également réaliser un test génétique dans le cadre de l'étude CATCH, indépendamment de leur taux de LDL-c. Dans le groupe intervention, une plateforme web centralisée est mise à disposition du cas index. Elle permet l'accès à un message d'information semi-personnalisé sur le dépistage familial, que le cas index peut envoyer par email ou par SMS à ses apparentés. Une fois contactés, les apparentés peuvent directement se connecter à la plateforme grâce au lien contenu dans le mail ou le SMS. Ils peuvent saisir leurs données de contact et donner leur accord pour être contactés dans le but de participer à l'étude. Le centre d'étude spécialisé le plus proche contacte les apparentés afin d'organiser la suite du dépistage. De plus, la plateforme fournit des informations sur le mode de transmission de l'HF, le risque cardiovasculaire associé et les options pour l'abaisser.

Dans le bras contrôle ou «conseils habituels», aucun email ou SMS, ni support par la plateforme web centralisée, n'est fourni au cas index pour l'aider à contacter ses apparentés et faire le lien avec le centre de dépistage.

## CONCLUSION

Les variants pathogènes de l'HF sont transmis de façon autosomique dominante. Les programmes de dépistage génétique familial permettent d'identifier les apparentés à risque cardiovasculaire. Malheureusement, le test génétique de l'HF n'est actuellement pas remboursé en Suisse et est donc très peu utilisé en pratique clinique. Afin d'évaluer la détection et l'amélioration du traitement des patients atteints d'HF, l'utilisation d'un test génétique avec dépistage familial en cascade est actuellement testée en Suisse par l'étude CATCH. Cette dernière fournira des informations essentielles sur la nécessité de rembourser le dépistage génétique de l'HF et l'organisation d'un dépistage en cascade en Suisse. Globalement, elle augmentera la sensibilisation à la problématique de l'HF et améliorera son taux de détection génétique en Suisse.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. L'étude CATCH est financée entièrement par la Fondation suisse de cardiologie et par le groupe de travail Lipides et athérosclérose de la Société suisse de cardiologie.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique transmise dans la famille selon un mode autosomique dominant. Ainsi, chaque membre de la famille du premier degré (apparenté) d'un individu atteint (cas index) a un risque de 50% d'être également atteint
- Afin d'améliorer la détection et le traitement des patients atteints d'HF, le dépistage génétique en cascade est recommandé par les directives européennes et américaines de prévention cardiovasculaire
- L'étude CATCH, en cours actuellement en Suisse, a pour but de tester l'utilisation de la génétique pour le dépistage et la prise en charge précoces des patients atteints d'HF

- 1 Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients with Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2578-89.
- 2 Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents: Gaining Decades of Life by Optimizing Detection and Treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425-37.
- 3 Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:2167-92.
- 4 Berberich AJ, Hegele RA. The Complex Molecular Genetics of Familial Hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 2019;16:9-20.
- 5 Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Association between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure during Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol* 2021;6:1406-13. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.3508.
- 6 Elis A, Zhou R, Stein EA. Effect of Lipid-Lowering Treatment on Natural History of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Past Three Decades. *Am J Cardiol* 2011;108:223-6.
- 7 Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of Statins in Familial Hypercholesterolaemia: A Long Term Cohort Study. *BMJ* 2008;337:a2423.
- 8 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial Hypercholesterolaemia Is Underdiagnosed and Undertreated in the General Population: Guidance for Clinicians to Prevent Coronary Heart Disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90a.
- 9 Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013;34:962-71.
- 10 \*\*Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:662-80.
- 11 \*Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
- 12 Hardcastle SJ, Legge E, Laundry CS, et al. Patients' Perceptions and Experiences of Familial Hypercholesterolemia, Cascade Genetic Screening and Treatment. *Int J Behav Med* 2015;22:92-100.
- 13 Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of First 5 Years of Screening for Familial Hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001;357:165-8.
- 14 Marks D, Thorogood M, Neil SM, Humphries SE, Neil HAW. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolaemia: Implications of a Pilot Study for National Screening Programmes. *J Med Screen* 2006;13:156-9.
- 15 Muir LA, George PM, Laurie AD, Reid N, Whitehead L. Preventing Cardiovascular Disease: A Review of the Effectiveness of Identifying the People with Familial Hypercholesterolaemia in New Zealand. *N Z Med J* 2010;123:97-102.
- 16 Latkovskis G, Saripo V, Gilis D, et al. Latvian Registry of Familial Hypercholesterolemia: The First Report of Three-Year Results. *Atherosclerosis* 2018;277:347-54.
- 17 Bell DA, Pang J, Burrows S, et al. Effectiveness of Genetic Cascade Screening for Familial Hypercholesterolaemia Using a Centrally Co-Ordinated Clinical Service: An Australian Experience. *Atherosclerosis* 2015;239:93-100.
- 18 Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, et al. Familial Hypercholesterolemia in Brazil: Cascade Screening Program, Clinical and Genetic Aspects. *Atherosclerosis* 2015;238:101-7.
- 19 Hollowell N, Jenkins N, Douglas M, et al. A Qualitative Study of Patients' Perceptions of the Value of Molecular Diagnosis for Familial Hypercholesterolemia (FH). *J Community Genet* 2017;8:45-52.
- 20 National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Identification and Management of Familial Hypercholesterolaemia (FH). Londres: Royal College of General Practitioners (UK), 2008. Disponible sur : [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53822/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53822/)
- 21 \*Chora JR, et al. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel Consensus Guidelines for LDLR Variant Classification. DOI : 10.1101/2021.03.17.21252755. Disponible sur : [www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.17.21252755v1](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.17.21252755v1)

\* à lire  
\*\* à lire absolutement