

Une histoire familiale d'hypercholestérolémie – le rôle de la génétique



Clara Podmore, Eva Deillon et David Nanchen

Consultation de prévention cardiovasculaire, cholestérol et style de vie, Département promotion de la santé et préventions, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Unisanté, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse

Résumé: La génétique est encore peu utilisée en Suisse pour confirmer le diagnostic clinique d'une hypercholestérolémie familiale. Pourtant le dépistage génétique familial en cascade à partir d'un cas index est recommandé par les experts. En décrivant un patient et sa famille avec une hypercholestérolémie sévère, nous discutons les bénéfices, les risques et les barrières à l'implémentation du test la génétique pour l'hypercholestérolémie familiale. Le dépistage familial à l'aide du test génétique pourrait devenir un standard de soin pour l'hypercholestérolémie sévère.

Mots-clés: Hypercholestérolémie familiale, LDL-cholestérol, maladie cardiovasculaire, test génétique

Eine Familiengeschichte von Hypercholesterinämie – die Rolle der Genetik

Zusammenfassung: Die Genetik wird in der Schweiz noch wenig genutzt, um die klinische Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie zu bestätigen. Eine genetische Kaskadenuntersuchung ab einem Indexfall wird jedoch in den Leitlinien empfohlen. Anhand der Beschreibung eines Patienten und seiner Familie mit schwerer Hypercholesterinämie diskutieren wir die Vorteile, Risiken und Hindernisse bei der Implementierung der Genetik für familiäre Hypercholesterinämie. Das Familienscreening mithilfe des Gentests könnte sich zu einem Pflegestandard für schwere Hypercholesterinämie entwickeln.

Schlüsselwörter: Familiäre Hypercholesterinämie, LDL-Cholesterol, kardiovaskuläre Erkrankung, genetischer Test

A Family History of Hypercholesterolemia – the Role of Genetics

Abstract: Genetic testing is rarely used in Switzerland to confirm the clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. However, cascade genetic testing from an index case is recommended by the guidelines. By describing a patient and his family with severe hypercholesterolemia, we discuss the benefits, risks and barriers regarding the implementation of genetics for familial hypercholesterolemia. Family screening with genetic testing could become a standard of care for severe hypercholesterolemia.

Keywords: Familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, cardiovascular disease, genetic test

Consultation clinique

Un homme de 76 ans, Maurice, est évalué en prévention cardiovasculaire. Il est connu pour un double pontage aorto-coronarien à l'âge de 36 ans dans un contexte de malaise sans infarctus du myocarde, ainsi que la pose de deux stents à l'âge de 69 et 74 ans. Par le passé, le patient a présenté une intolérance à deux statines avec des myalgies invalidantes sous atorvastatine et rosuvastatine, mais le traitement actuel d'ézétimibe/simvastatine 10/40 mg/j est bien toléré. Le patient pratique une activité physique modérée à intense de >150 minutes par semaine et a une alimentation proche du style méditerranéen. La consommation d'alcool est <7 unités par semaine et il est non-fumeur.

Dans l'anamnèse familiale, Maurice décrit que son père actuellement décédé était connu pour une hypercholesté-

rolémie et a souffert d'évènements cardiovasculaires (CV) précoces avec deux infarctus du myocarde et un pontage

Abbreviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	Alanine aminotransférase
APOB	Apolipoprotéine B
CV	Cardiovasculaire
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HF	Hypercholestérolémie familiale
IMC	Indice de masse corporelle
LDL-c	Low-density lipoprotein cholesterol
LDLR	LDL récepteur
Lp(a)	Lipoprotéine(a)
PCSK9	Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9
TSH	Thyroid-stimulating hormone

des membres inférieurs avant l'âge de 60 ans. Maurice n'a pas d'enfant et ne connaît pas très bien le reste de sa famille suite à des clivages. Il a un demi-frère du même père, Alphonse, né quelques mois après lui, mais avec lequel il n'a pas de contacts réguliers.

L'indice de masse corporelle (IMC) est de 29.8 kg/m² et la tension artérielle de 145/89 mmHg au cabinet. Le reste de l'examen clinique est non relevant et nous notons l'absence de stigmates de dyslipidémie, tels que des dépôts de cholestérol visibles au niveau du pourtour de l'iris (géron-tonxon), des paupières (xanthélasma) et des tendons (xanthome).

Sous traitement hypolipémiant, le bilan lipidique complet montre un cholestérol total à 7.5 mmol/l, un LDL-cholestérol (LDL-c) à 5.7 mmol/l, un HDL-cholestérol à 1.3 mmol/l et des triglycérides à 1.1 mmol/l. Le reste du bilan sanguin (TSH; HbA1c et ALAT) revient dans la norme. La lipoprotéine(a) (Lp(a)) est élevée à 522 mg/l (norme <300 mg/l).

Diagnostic clinique

Face à cette hypercholestérolémie compliquée d'une maladie cardiovasculaire apparue à un jeune âge, nous excluons les causes secondaires de dyslipidémies, soit une hypothyroïdie, un diabète de type 2, une consommation d'alcool à risque ou un traitement médicamenteux qui favorise une élévation des lipides, tels que les stéroïdes, les antiviraux, la cyclosporine, la vitamine A. Ajoutons également dans le diagnostic différentiel de l'hypercholestérolémie le syndrome néphrotique, l'anorexie et la grossesse, qui ne concernent pas notre patient.

Au vu des valeurs élevées de LDL-c (≥ 5 mmol/l) et la maladie CV précoce chez le patient et dans sa famille, nous retenons le diagnostic de probable hypercholestérolémie familiale (HF). Le score Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [1] qui permet de classer la probabilité d'une HF sur la base de l'histoire familiale, de critères cliniques et biologiques est à 6 points. À l'aide de critères clinique et biologique très simples, la Table 1 montre des exemples de patients avec une forme probable d'HF, soit un score à 6 points ou plus, par exemple dès que le LDL-c sans traitement est au-dessus de 6.5 mmol/l.

Table 1. Exemple de patients avec une probable hypercholestérolémie familiale clinique, score du Dutch Lipid Clinic Network à 6 ou plus

	Maurice	Patient X	Patient Y
LDL-c sans traitement hypolipémiant (mmol/l)	5.7	>6.5	>6.5
Histoire personnelle de maladie coronarienne < 55 ans	oui	non	non
Histoire familial de maladie coronarienne < 55 ans	oui	oui	inconnu

Diagnostic génétique

Dès que la probabilité clinique d'HF est importante, soit à partir d'un DLCN score ≥ 6 , un test génétique de confirmation du diagnostic est recommandé [2]. Après discussion partagée, Maurice a accepté de réaliser un test génétique pour identifier la cause de son hypercholestérolémie. Chez Maurice, ce test a pu être effectué gratuitement dans le cadre d'une étude de dépistage de l'HF, l'étude CATCH, soutenue par la Fondation Suisse de Cardiologie [3]. Le test génétique consiste en une prise de sang dans un tube EDTA suivi d'une extraction d'acide désoxyribonucléique (ADN) en laboratoire et d'un séquençage, c'est à dire une analyse de toutes les bases paires d'ADN des trois gènes connus pour porter la plupart des mutations génétiques pour l'HF, soit *LDLR*, *APOB* et *PCSK9*. Cette analyse, qui dure trois mois, révèle chez Maurice une hétérozygotie pour une délétion du promoteur et de l'exon 1 du gène *LDLR*, soit un variant pathogène connu de la littérature. Le gène *LDLR* code pour la protéine du récepteur à LDL qui se situe à la surface de l'hépatocyte et permet de capter le LDL circulant. Cette mutation a pour conséquence une transcription inférieure à la norme et une diminution du nombre de récepteurs à LDL à la surface de l'hépatocyte.

Avec la confirmation génétique du diagnostic de l'HF, le risque cardiovasculaire est particulièrement élevé [4]. Après explication sur l'impact pronostique du test, nous intensifions le traitement hypolipémiant avec l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 de type anticorps monoclonal, en plus du traitement de statine et d'ézétimibe. À la visite de suivi à trois mois, le LDL-c s'est abaissé de 60% supplémentaire par rapport aux valeurs sous traitement de statine-ézétimibe uniquement. Nous expliquons au patient que cette baisse supplémentaire du LDL-c est associée à une diminution du risque cardiovasculaire.

De plus, lors de l'entretien de restitution du test génétique, nous expliquons que la transmission du variant pathogénique est autosomale dominante, ce qui implique qu'il l'a reçue de l'un de ses parents et que ce parent avait 50% de probabilité, soit un risque sur deux, de la transmettre à chacun de ses enfants. Motivé par cette information, le patient cherche à contacter les autres membres de sa famille.

Dépistage génétique familial en cascade

Maurice contacte d'abord son demi-frère, Alphonse, et apprend que ce dernier a fait un infarctus du myocarde à l'âge de 48 ans avec une récurrence sous la forme d'un infarctus du myocarde sans élévation du segment ST ayant nécessité un triple pontage à l'âge de 73 ans (Figure 1). Un an après son pontage, Alphonse présente des valeurs de LDL-c à 4.3 mmol/l sous traitements hypolipémiants de rosuvastatine 20 mg/j et ézétimibe 10 mg/j, ainsi qu'une élé-

vation de la Lp(a) à 541 mg/l (norme <300 mg/l). Le traitement hypolipémiant est intensifié avec l'ajout d'alirocumab (Praluent®) 150 mg/2 semaines avec une diminution du LDL-c >60 %. Après l'accord d'Alphonse, un test génétique ciblé sur le variant pathogène familial est effectué gratuitement également dans le cadre de l'étude CATCH. Le test met en évidence une hétérozygotie pour la mutation du *LDLR*. Étant demi-frères par leur père, ceci parle en faveur d'un héritage paternel de la mutation du *LDLR*.

Puis, Alphonse prend contact avec Adrien, son fils, qui a eu un quadruple pontage aorto-coronarien à l'âge de 42 ans, et qui présente un LDL-c sans traitement à 6.6 mmol/l et une Lp(a) élevée à 437 mg/l (norme <300 mg/l). Adrien accepte de réaliser un test génétique et de participer à l'étude CATCH qui confirme également une hétérozygotie pour la même mutation du *LDLR*. Sans traitement hypolipémiant en raison d'intolérances multiples aux statines, à l'ézétimibe, aux inhibiteurs PCSK9 (alirocumab et evolocumab) qui avaient pourtant permis une diminution >50 % du LDL-c, nous proposons à Adrien l'introduction en juin 2022 d'un nouveau traitement, l'inclisiran (Leqvio®), traitement dont l'efficacité et la tolérance sont en cours de suivi pour ce patient.

Adrien propose à son tour à son frère, Paul, ainsi qu'à ses deux fils, Daniel et Simon, d'effectuer ce dépistage génétique. Adrien est particulièrement inquiet pour son fils Daniel, 29 ans, qui est déjà connu pour une hypercholestérolémie, non traitée, et qui fume. Actuellement peu préoccupé par sa santé, Daniel ne souhaite cependant pas faire de test génétique. Son frère, Simon, 27 ans, présente un LDL-c à 1.5 mmol/l. Il participe à l'étude CATCH et son test génétique revient négatif, c'est-à-dire que le variant pathogène familial n'a pas été retrouvé. Paul, le frère d'Adrien, ne souhaite également pas faire de test génétique pour des raisons encore inconnues.

Discussion sur l'utilisation de la génétique en cas d'hypercholestérolémie familiale

L'HF est une maladie génétique fréquente dans les populations caucasiennes avec une prévalence à 1/250, mais largement sous-diagnostiquée par la génétique [5]. L'histoire de la famille de Maurice montre l'intérêt de confirmer le diagnostic d'HF avec un test génétique pour deux raisons principales.

Premièrement, le test génétique permet d'initier un dépistage familial en cascade. Ainsi, non seulement Maurice mais également les autres membres de la famille peuvent bénéficier d'une prise en charge mieux informée, avec des conseils sur le style de vie adaptés et une prescription médicamenteuse optimisée. Cette histoire clinique démontre aussi les difficultés du conseil génétique pour le cholestérol dans une famille. Pour des raisons de secret professionnel, le médecin ne peut pas contacter lui-même les parents de premier degré d'un patient atteint. Ainsi, le dépistage en cascade reste tributaire de l'intérêt porté par le parent de transmettre l'information à sa famille. Nous entrons dans la réalité des relations familiales parfois éloignées voire conflictuelles. De plus, même lorsque la communication familiale se fait bien, le contact du parent avec le médecin aiouter un espace supplémentaire. Enfin, la labellisation associée à la génétique peut parfois être problématique pour obtenir une assurance vie ou une assurance complémentaire dans d'autres pays que la Suisse. Il est possible que ce soit également ce type de conséquence qui a incité Daniel à ne pas faire de test génétique.

Le deuxième avantage du diagnostic génétique de l'HF est d'identifier la maladie à un stade précoce pour proposer une intervention qui diminue les conséquences de la maladie, soit le risque de survenue d'un évènement CV. La

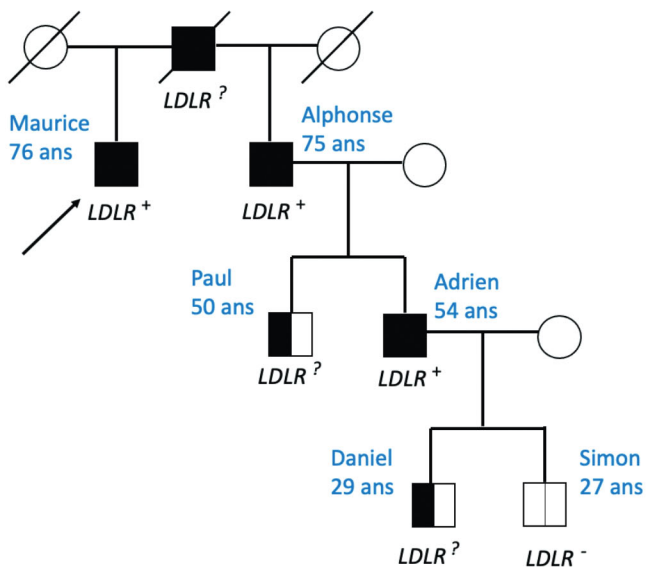
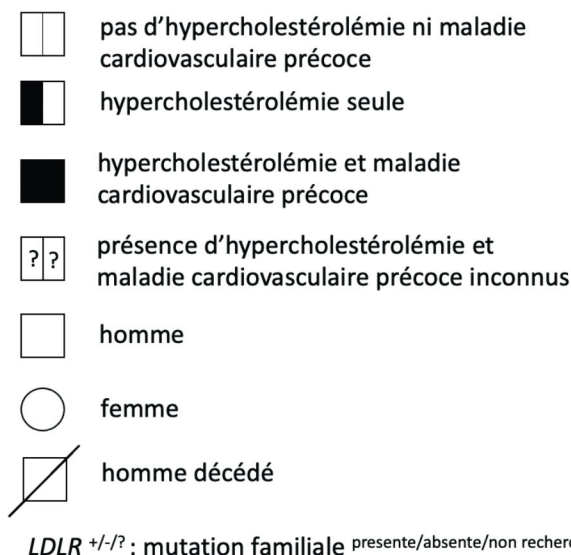


Figure 1. Arbre généalogique de Maurice atteint d'hypercholestérolémie familiale confirmée génétiquement (LDLR⁺).

présence d'un variant pathogène confirmant une HF augmente le risque CV au-delà du phénotype seul, reflétant probablement l'exposition à long terme à des valeurs élevées de LDL-c [4]. Le bénéfice cardiovasculaire des statines pour les enfants de familles avec HF a été décrit [6].

Par consensus, le diagnostic génétique est recommandé par les experts dès que le DLCN score est à 6 ou plus [2]. De plus, le dépistage familial en cascade est également recommandé dès qu'un cas index a été identifié. Cependant, le bénéfice et les risques d'implanter le dépistage génétique à un niveau populationnel ont peu été étudiés. Le test génétique pour l'HF n'est pas dans le catalogue de remboursement des assurances maladies. Comme le test génétique est coûteux (plus de CHF 1000), il faut faire une demande à l'assurance pour obtenir l'accord du remboursement du test. Il n'est pas nécessaire d'être spécialiste en génétique pour demander le test génétique de l'HF, mais une bonne connaissance de la maladie est recommandée. La plupart des laboratoires accrédités pour la génétique clinique proposent ce test en Suisse.

Afin d'étudier l'implémentation du test génétique dans les soins l'étude CATCH a été établie. Une des questions à laquelle l'étude CATCH va répondre est la suivante: est-ce que la connaissance de l'information génétique, en plus d'un bilan lipidique standard, favorise les modifications du style de vie et la prise en charge médicamenteuse, y compris dans les membres de la famille? Le recrutement de nouveaux patients dans l'étude CATCH est maintenant terminé, et les résultats sont attendus pour 2024, le temps de terminer le dépistage familial. Les résultats de cette étude seront soumis à l'OFSP pour évaluer la pertinence du remboursement du test génétique et du dépistage familial en Suisse.

Les analyses préliminaires de l'étude CATCH montrent qu'une mutation dans les gènes *LDLR*, *APOB* ou *PCSK9*, n'est retrouvée que chez environ 40 % des cas index présentant une clinique évocatrice d'une HF, dont la grande majorité dans le gène *LDLR*. Les autres cas présentent soit des formes polygéniques (cumul de plusieurs variants génétiques avec un effet relativement petit), soit des formes monogéniques rares que la communauté scientifique n'a pas encore identifiées étant donné l'utilisation encore débutante du séquençage en clinique.

Prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale confirmée génétiquement

Les mesures de style de vie sont le socle de la prise en charge dès le plus jeune âge. Apprendre à équilibrer son alimentation dans un style méditerranéen, en privilégiant les fruits et les légumes et les graisses d'origine végétale, ne pas fumer et pratiquer une activité physique régulière permet de réverser de manière très importante le risque cardiovasculaire élevé de ces patients.

En plus de ces mesures sur le style de vie, la baisse du LDL-c à l'aide de médicaments est également recommandée précocement, afin d'éviter une exposition prolongée des artères à des taux élevés de LDL-c. Les statines sont le traitement hypolipémiant de premier choix pour baisser le LDL-c et pour limiter, stabiliser et ralentir la progression d'une athérosclérose. Malgré leur mauvaise réputation, parfois colportée dans les médias, il est important de rappeler que les statines sont bien tolérées par >90 % des patients [7]. Moins de 10 % des patients présentent des myalgies, d'intensité variable, souvent difficiles à attribuer avec certitude au traitement, mais affectant beaucoup l'adhérence à celui-ci [7]. Le risque de développer des effets secondaires semble augmenter avec l'âge et la posologie [8]. Pour cette raison, il est souhaitable d'éviter de prescrire des doses de statines très élevées au long cours [9]. En cas de persistance de LDL-c élevé sous un traitement de statine à dose modérée, il est recommandé de combiner la statine avec un autre hypolipémiant comme l'ézétimibe 10 mg/j qui existe également sous forme générique [10].

Pour l'hypercholestérolémie familiale clinique, d'autres traitements hypolipémiants tels que les inhibiteurs *PCSK9* (alirocumab (Praluent®), evolocumab (Repatha®)) et l'inclisiran (Leqvio®), ou l'acide bempedoïque (Nilemdo® et Nustendi®) sont des traitements hypolipémiants de 3^{ème} ligne disponibles en cas de difficulté à baisser le LDL-c sous traitement de statine et ézétimibe ou en cas d'intolérance médicamenteuse. Il n'est pas nécessaire d'avoir une confirmation génétique du diagnostic d'HF avant de pouvoir prescrire ces médicaments sur le plan assécurologique, mais ceux-ci doivent être initiés par un médecin FMH en angiologie, diabétologie/endocrinologie, cardiologie, néphrologie, neurologie ou par des experts reconnus de l'hypercholestérolémie, dont la liste se trouve sur le site de la liste de spécialités (<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenver>

Messages clés

- Il faut considérer une HF clinique probable chez tout patient avec un LDL-c >6.5 mmol/l, avec ou sans antécédent personnel ou familial de maladies CV précoces.
- Malgré l'apport d'information pronostic sur le risque cardiovasculaire, la confirmation du diagnostic clinique de l'HF par un test génétique ne se fait pas actuellement de routine en Suisse, car le test n'est pas remboursé par l'assurance maladie de base.
- Une étude clinique suisse, l'étude CATCH, cherche à démontrer l'intérêt d'utiliser la génétique pour le diagnostic et le dépistage en cascade de l'HF, afin d'orienter les décideurs pour le remboursement du test génétique.
- En plus des mesures d'hygiène de vie, il faut évoquer précocement un traitement hypolipémiant chez les patients avec hypercholestérolémie familiale confirmée génétiquement.

sicherung-leistungen-tarife/Arzneimittel/Referenzdokumente-zur-Spezialitaetenliste.html).

Bibliographie

1. 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(45):3478–3490a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz273.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2019;41(1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Nanchen D, Von Kanel T, Brun N, et al. Implementation of Cascade Genetic Screening for Familial Hypercholesterolemia: Design of the Swiss Catch Randomized Controlled Trial. *Atherosclerosis.* 2021;331:E184. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.562.
4. 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(22):2578–2589. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.520.
5. Kastelein JJP, Reeskamp LF, Hovingh GK. Familial Hypercholesterolemia: The Most Common Monogenic Disorder in Humans. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2567–2569. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.058.
6. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1547–1456. DOI: 10.1056/NEJMoa1816454.
7. Cannon CP. Statin intolerance: how common is it and how do we work with patients to overcome it? *Eur Heart J.* 2022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac156.
8. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac015.
9. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet.* 2022;400(10355):832–845. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8.
10. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10349):380–390. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00916-3.

Histoire

Manuscrit soumis: 08.11.2022

Accepté après révision: 31.12.2022

Remarque

Les prénoms de patients utilisés dans cet article sont des prénoms d'emprunt.

Conflits d'intérêts

Il n'y a pas de conflits d'intérêts.

Prof. Dr. David Nanchen

Unisanté
Rue du Bugnon 44
1011 Lausanne
Suisse

david.nanchen@unisanté.ch