

## Hypercholestérolémie familiale : apport majeur du séquençage d'ADN à haut débit

P. Hutter, A. Bottani, N. Brun\*, Institut Central (ICHV), Hôpital du Valais, Sion ; \*Hôpital des enfants, Genève

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une dyslipidémie héréditaire caractérisée par une élévation isolée du cholestérol LDL. En Suisse, sa prévalence théorique est estimée à 1/500 individus, mais il faut souligner que dans les pays européens où un dépistage de la population générale a été effectué, la prévalence observée des patients présentant une HF s'approche en réalité de 1/200 [1] ! Des prévalences même supérieures ont été observées localement dans certaines populations, suite à l'effet fondateur d'une mutation [2]. Les porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote encourent un risque très élevé de maladies cardiovasculaires (premier infarctus entre 20 et 60 ans), contribuant ainsi à près de 30% des maladies coronariennes prématurées dans notre pays, le plus souvent avant que le diagnostic de HF n'ait été posé. En effet, les porteurs d'une mutation de l'HF sont exposés, dès leur naissance, à un processus athérosclérotique accéléré associé à un risque cardiovasculaire 13 fois plus élevé que celui de la population générale. Ce risque est cumulatif aux autres facteurs de risque habituels (hypertension, obésité, tabac, sédentarité, diabète), d'où l'importance d'une prévention efficace visant à retarder la survenue des complications cardiovasculaires. Cette prévention est axée d'une part sur l'optimisation de l'hygiène de vie et d'autre part sur l'introduction précoce d'un traitement de statine. En se basant sur une fréquence de 1/200 porteurs dans la population, la prévalence théorique des enfants homozygotes (porteurs de 2 mutations) avoisine 1/160'000, et chez ces derniers les premières complications cardiovasculaires surviennent dans la 2<sup>ème</sup> décennie et sont fatales avant l'âge de 20 ans s'ils ne sont pas traités.

L'HF est largement sous-diagnostiquée et sous-traitée en Suisse, comme dans la plupart des pays. Le taux de sa détection varie grandement, allant de 1% en France à 70% en Hollande, alors qu'en Suisse 13% des cas seraient détectés [3].

### Dépistage génétique

Un dépistage en cascade est privilégié plutôt qu'un screening universel et l'histoire familiale reste la pierre angulaire pour identifier les individus à risque. Les protéines codées par les gènes impliqués dans cette pathologie interviennent sur l'élimination du LDL cholestérol : le récepteur aux LDL (LDLR), l'apolipoprotéine B (APOB), la protéine convertase subtilisine/kexin de type 9 (PCSK9) et l'apolipoprotéine E (APOE). À ce jour, plus de 1000 mutations différentes du gène *LDLR* ont été associées à l'HF. Dans notre laboratoire, les quatre gènes codant pour les protéines susmentionnées sont analysés sur une plateforme de séquençage d'ADN à haut débit, accréditée selon la norme ISO 15189. Cette analyse se fait à partir d'une simple prise de sang sur monovette EDTA 2.7 ml rouge (selon feuille de demande de génétique médicale). S'agissant d'analyses ne figurant à ce jour pas formellement dans la Liste des Analyses (OPAS), il est indiqué de prévoir au préalable une consultation génétique, notamment afin de s'assurer de la prise en charge des coûts. La confirmation du diagnostic par le biais du test génétique chez le cas index facilite dans un deuxième temps le dépistage ciblé des apparentés à risque.

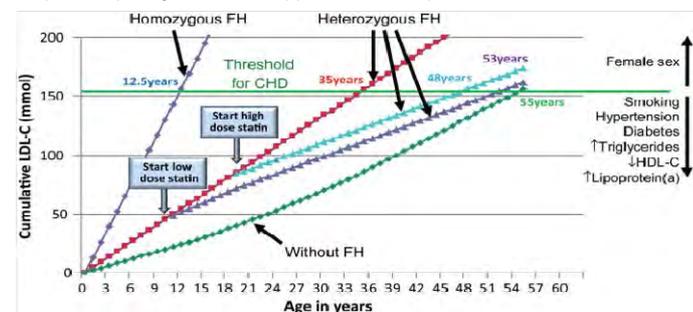


Fig. 2 Taux cumulé de cholestérol LDL chez des individus avec ou sans HF, en fonction de l'âge au début du traitement par statine (d'après Réf. [1]).

### Traitement

Les pays anglo-saxons proposent l'introduction de statines dès l'âge de 12 ans ou, chez tous les adultes avec un LDL  $\geq 4,9$  mmol/L, d'une statine permettant une baisse du LDL  $\geq 50\%$ , sans confirmation de ce diagnostic. En Europe continentale, une approche plus individualisée est généralement proposée. Toutefois, dans le contexte d'une probable sur-utilisation des statines chez les patients à bas risque cardiovasculaire (près de 50% traités en Suisse sans que nous disposions de suffisamment de données d'études randomisées dans ce groupe de patients), la faible détection de l'HF est regrettable lorsque l'on sait qu'une prise en charge adéquate permet de réduire le risque cardio-vasculaire jusqu'à un niveau similaire à celui des individus indemnes de cette atteinte. D'autres molécules que les statines sont en cours d'évaluation, comme le mipomersen ou le lomitapide, qui, en association avec une statine ou non, semblent abaisser le cholestérol LDL.

### Conclusion

Les récentes percées technologiques qui permettent le séquençage rapide de nombreux gènes, voire de l'ensemble de notre génome, ont récemment ouvert des portes qui facilitent grandement le dépistage précis des personnes à très haut risque de développer précocement des pathologies fréquentes et potentiellement graves. Considérant que l'HF est fortement sous-diagnostiquée dans notre pays, il est urgent de mettre en place une stratégie de dépistage plus efficace. Ces nouvelles approches sont d'autant plus justifiées que ces maladies sont traitables, et que l'analyse génétique est déterminante pour la décision d'une prise en charge optimale. A cet égard, l'hypercholestérolémie familiale est un exemple tout à fait emblématique de ces progrès remarquables dans le domaine de la génétique médicale.

### Références

- [1] Nordestgaard BG et al. Eur Heart J 2013; 34:3478-3490. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and untreated in the general population : guidance for clinicians to prevent coronary heart disease.
- [2] Austin MA et al. Am J Epidemiol 2004; 160: 407-420. Genetic causes of monogenic heterozygous hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review.
- [3] Brun N et Rodondi N. Rev Med Suisse 2012 ; 331:494-500. Dépistage et prise en charge des dyslipidémies familiales: point de vue du pédiatre et de l'interniste généraliste.

### Personnes de contact

Dr Pierre Hutter pierre.hutter@hopitalvs.ch  
Dr Nathalie Brun Nathalie.Brun-Druc@hcuge.ch

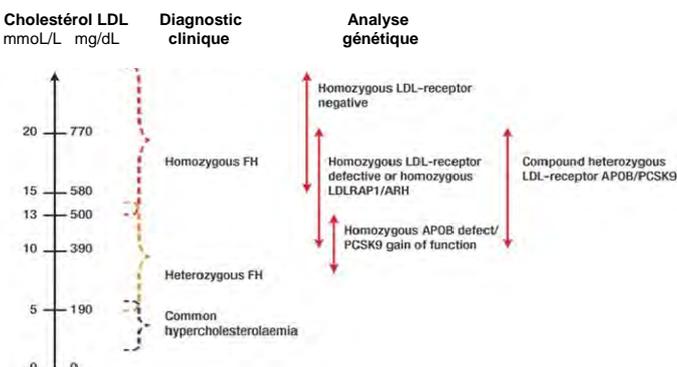


Fig. 1 Variabilité phénotypique observée dans l'hypercholestérolémie familiale. LDL, lipoprotéine de faible densité; APOB, apolipoprotéine B; PCSK9, protéine convertase subtilisine/kexine de type 9; LDLRAP1, LDL récepteur adaptateur de protéine 1; ARH, hypercholestérolémie autosomale récessive (d'après Réf. [1]).

### Présentation et indications à l'analyse génétique

Les patients présentant une HF nécessitent une prise en charge particulière, et il n'est pas possible de leur appliquer les scores de risque de type PROCAM (adapté pour la Suisse par le Groupe Suisse Lipides et Athérosclérose). De ce fait, la décision d'une thérapie en prévention primaire est fondée sur le taux de LDL, l'histoire familiale (précocité des événements cardiovasculaires) et souvent sur une mesure non invasive de l'athérosclérose. Il serait donc impératif d'identifier le plus précocement possible les candidats à l'HF, ce que permet aujourd'hui l'analyse génétique. Dans cette perspective, le clinicien doit évoquer une HF en présence d'une histoire familiale d'athérosclérose précoce (survenue d'un infarctus avant l'âge de 55 ans chez un homme et de 65 ans chez une femme) ou d'hyperlipidémie chez une personne apparentée au 1<sup>er</sup> degré. A l'examen clinique, on peut observer chez l'adulte des xanthomes tendineux ou un arc cornéen avant l'âge de 45 ans. Le diagnostic biologique repose sur des mesures répétées du cholestérol LDL  $> 5$  mmol/L chez l'adulte et  $> 3,35$  mmol/L chez l'enfant, après exclusion d'une hypercholestérolémie secondaire à une maladie chronique (hépatopathie, dysfonction thyroïdienne, diabète, syndrome néphrotique, etc...). En considérant l'hétérogénéité de la présentation clinique et de la sévérité des différentes mutations connues, la confirmation du diagnostic par analyse moléculaire est ainsi fortement recommandée.

**Demande d'analyse:** <http://www.hopitalvs.ch/fr/professionnels-de-la-sante/institut-central-ichv/laboratoires/prestations/preanalytique/formulaires.html>