

Faculté de médecine et médecine dentaire

Caractérisation clinique et biologique des patients porteurs d'hypercholestérolémie monogénique

Auteure : Ebru IBIS

Promoteur : Pr. Jean-Luc BALLIGAND

Co-promotrice : Pr. Annie ROBERT

Lecteur·rices : Pr. Dominique MAITER, Pr. Agnès PASQUET, Pr.
Damien GRUSON

Année académique 2022-2023

MD2MS/G - Master [180] en médecine, à finalité spécialisée

TABLE DES MATIERES

I. Abstract.....	4
II. Résumé.....	5
III. Introduction.....	6
A. Présentation.....	6
B. Cholestérol.....	7
1. Structure et rôles du cholestérol	7
2. Origines du cholestérol.....	7
3. Transport du cholestérol.....	8
C. Hypercholestérolémie monogénique	11
1. Présentation.....	11
2. Génétique	12
a) Le LDL récepteur	12
b) L'apolipoprotéine B-100.....	13
c) Le PCSK9.....	14
3. Manifestations cliniques	15
4. Diagnostic.....	16
5. Traitements.....	17
IV. Objectifs du travail.....	19
V. Matériel et méthode.....	20
VI. Résultats	22
A. Caractérisation de notre population.....	22
B. Prise en charge de la HF chez nos patients	23
1. Mode d'entrée dans la maladie	23
2. Pourcentage de screening en cascade	23
3. Méthode diagnostique utilisée.....	23
C. Accidents cardio-vasculaires	23
1. Pourcentage de mortalité chez nos patients	23
2. Pourcentage de personnes ayant présenté un évènement cardio-vasculaire après son diagnostic	23
3. Corrélation entre la lipoprotéine (a) et la présence de maladie sténosante aortique.....	24
D. Statine et diabète	24
E. Traitements hypolipémiants	25
1. Types de traitements utilisés	25

2.	Influence du génotype sur la thérapie utilisée	26
3.	Efficacité des traitements hypolipémiantes	27
4.	Influence du type de mutation sur l'efficacité des traitements.....	27
F.	Stratification du risque cardio-vasculaire	29
1.	Survie sans évènement cardio-vasculaire	29
2.	Influence du génotype sur la stratification du risque cardio-vasculaire.....	30
3.	Influence de co-facteurs sur la stratification du risque cardio-vasculaire	31
VII.	Discussion	33
VIII.	Conclusion	39
IX.	Abréviations.....	40
X.	Bibliographie.....	41

I. Abstract

Monogenic hypercholesterolemia can be caused by various mutations, mainly in the genes coding for LDLR, APOB or PCSK9; regardless of whether the disease is carried homozygously (rare: 1:300,000) or heterozygously (frequent: 1:250), its penetrance is variable. The factors (genetic or environmental) that condition the severity of the disease and the response to treatment are imperfectly known.

This study aims to identify all the patients of the Lipidology consultation of the CUSL (Prof. Balligand), and patients who have undergone genetic analysis at the CUSL but are followed by other physicians, with hypercholesterolemia whose familial character is either indicated on the basis of a high suspicion (anamnestic and biological) according to the score of the Dutch Lipid Clinic, or proven on the basis of the detection of a causal mutation (or probably causal). The data collection will be retrospective. It will collect ethnic, familial, clinical (co-morbidity, other cardiovascular risk factors, treatments followed) and biological data, with longitudinal follow-up. These data will be correlated with the results of genetic screening, performed in all patients with a high DLCN score. Negative results (for the most frequent mutations) despite a high score will be identified and re-examined, if possible, by extending the screening by targeting a few dozen additional candidate genes (or even a complete exome). In this study, we will try to determine which mutations lead to phenotypes with a severe prognosis, which co-factors contribute to morbidity and, if possible, try to identify new causal mutations. If relevant, these data could be combined with those of a multi-centric registry currently ongoing by the Belgian Atherosclerosis Association to achieve greater statistical power. The work will contribute to a better stratification of patients with familial hypercholesterolemia, for a better preventive and therapeutic management.

II. Résumé

L'hypercholestérolémie monogénique peut être causée par diverses mutations, essentiellement sur les gènes codants LDLR, APOB ou PCSK9 ; indépendamment du portage à l'état homozygote (rare : 1 :300.000) ou hétérozygote (fréquent : 1 :250), la pénétrance de la maladie est variable. Les facteurs (génétiques ou environnementaux) qui conditionnent la sévérité de la maladie et la réponse au traitement sont imparfaitement connus.

L'étude vise à recenser tous les malades de la consultation de Lipidologie des CUSL (Prof. Balligand), ainsi que des malades ayant réalisé une analyse génétique aux CUSL mais suivi par d'autres médecins, atteints d'hypercholestérolémie dont le caractère familial est soit indiqué sur base d'une haute suspicion (anamnestique et biologique) selon le score de la Dutch Lipid Clinic, ou avéré sur base de la détection d'une mutation causale (ou probablement causale). Le recensement des données sera rétrospectif. Il recueillera des données ethniques, familiales, cliniques (co-morbidité, autres facteurs de risque cardio-vasculaire, traitements suivis) et biologiques, avec un suivi longitudinal. Ces données seront corrélées avec les résultats du screening génétique, réalisé chez tous les patients avec un score DLCN élevé. Les résultats négatifs (pour les mutations les plus fréquentes) malgré un score élevé seront recensés et réexaminés, si possible en étendant le screening par ciblage de quelques dizaines de gènes-candidats supplémentaires (voire, exome complet). Dans cette étude, nous essayerons de déterminer quelles sont les mutations qui entraînent des phénotypes à pronostic sévère, quels co-facteurs contribuent à la morbidité et, éventuellement, mettre en évidence des nouvelles mutations non connues à ce jour et causant également cette pathologie. Le cas échéant, ces données pourront être cumulées avec celles d'un registre multi-centrique en cours de construction sous l'égide de la Belgian Atherosclerosis Association permettant d'atteindre une plus grande puissance statistique. Le travail contribuera à une meilleure stratification des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, pour une meilleure prise en charge préventive et thérapeutique.

III. Introduction

A. Présentation

L'hypercholestérolémie monogénique, encore appelée hypercholestérolémie familiale (HF), est une maladie génétique caractérisée par une concentration anormalement élevée de cholestérol sanguin (1). **Error! Reference source not found.** Bien qu'elle soit sous-diagnostiquée, sa prévalence est élevée et touche plus de 25000 Belges (2).

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, un seul allèle muté suffit donc pour que la pathologie se développe. Les formes hétérozygotes ont une prévalence de 1 personne sur 250 dans la population générale. Les formes homozygotes sont heureusement beaucoup plus rares, avec une prévalence de 1/300 000 personnes, mais sont associées à un phénotype bien plus sévère. La pénétrance du phénotype est cependant variable (3).

Différents gènes sont incriminés dans cette pathologie, les plus fréquents étant les gènes codant pour :

- le récepteur au LDL (LDLR)
- l'apolipoprotéine B-100 (APOB)
- la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9)

Outre sa fréquence élevée, une autre caractéristique de cette maladie est qu'elle est potentiellement mortelle. En effet, l'excès de cholestérol est responsable d'athérosclérose accélérée et, par conséquent, de complications cardio-vasculaires précoces pouvant survenir dès 30 ans chez les hommes et 40 ans chez les femmes (2).

Les maladies cardio-vasculaires représentant la 1^{ère} cause de mortalité en Belgique et dans le monde, il est capital d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'HF afin d'augmenter leur espérance de vie et de réduire une proportion des décès due aux complications cardio-vasculaires dans la population (4). L'enjeu socio-économique justifie de s'y investir davantage, et ce, à l'échelle mondiale.

Ce mémoire détaillera les résultats de l'étude réalisée, sous la supervision du Professeur Jean-Luc Balligand, qui porte sur la caractérisation clinique et biologique des patients porteurs d'hypercholestérolémie familiale. Le but était de recenser des informations de type clinique (xanthomes, antécédents, poids...) et de type biologique (valeurs sanguines et analyses génétique) chez des patients avec une probabilité élevée d'avoir une HF et suivis aux CUSL ou à l'Hôpital de Jolimont. Cela nous a permis de réaliser des corrélations entre les génotypes et phénotypes, et de classer les patients en sous-groupes afin de mettre en évidence ceux affectés d'un pronostic sévère, d'améliorer leur dépistage et de pouvoir mieux prévenir les complications cardio-vasculaires chez ces patients.

La section qui suit résume les éléments essentiels du métabolisme du cholestérol, de la présentation clinique de l'HF et de ses différents éléments pathogéniques.

B. Cholestérol

1. Structure et rôles du cholestérol

Le cholestérol est un lipide de la famille des stérols. Il est constitué d'un noyau stérane hydroxylé associé à une chaîne latérale et à des groupements méthyles. C'est donc une molécule largement hydrophobe mais ayant une tête hydrophile, propriété lui étant conférée par son groupement hydroxyle (5).

Ce lipide est présent dans de nombreux tissus de l'organisme mais on en retrouve en quantités importantes notamment dans le foie, la moelle épinière et le cerveau (6). Dans les tissus, il est stocké sous forme d'ester de cholestérol, forme complètement hydrophobe du cholestérol et donc idéale pour le stockage.

C'est une molécule essentielle car elle participe à la constitution et à la stabilité des membranes cellulaires, à la synthèse de la bile, à la production d'hormones stéroïdiennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestatifs) et à la synthèse de la vitamine D. Elle a aussi un rôle important dans les synapses et dans le système immunitaire (5).

2. Origines du cholestérol

Le cholestérol provient d'une part de la synthèse de novo faite au niveau du foie et, dans une proportion beaucoup plus faible, au niveau des intestins, et d'autre part de l'alimentation (6). Les proportions sont de $\pm 70\%$ pour le cholestérol synthétisé et $\pm 30\%$ pour le cholestérol exogène (7). Lorsque les apports exogènes augmentent, la synthèse hépatique diminue (8).

La synthèse se fait dans le cytoplasme des hépatocytes, à partir d'HMG-CoA. L'enzyme limitante dans cette réaction de métabolisation est l'HMG-CoA réductase, la cible de l'action d'une classe d'hypolipémiants majeure, les statines (voir plus loin, Sections C et D). Le cholestérol endogène circule alors du foie vers les organes périphériques via les lipoprotéines dans le sang.

Le foie contrôle la synthèse du cholestérol mais aussi son élimination. Pour cela, le cholestérol est transformé en acide biliaire par la 7-alpha hydroxylase au niveau des hépatocytes afin d'être évacué dans la bile (9).

Le cholestérol exogène provient de notre alimentation. Parmi les aliments riches en cholestérol, on compte le jaune de l'œuf et la plupart des crustacés (8). Après absorption intestinale (via un transporteur spécifique du cholestérol, la protéine NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like1)) (10), ce cholestérol est intégré aux chylomicrons et rejoint la circulation et le foie via le circuit lymphatique. Par ailleurs, les aliments riches en graisses animales (produits laitiers (beurre, fromage,...) et la viande),

une fois absorbés, augmentent le flux de lipides vers le foie et causent une augmentation de la production, dans le sang périphérique, de lipoprotéines athérogènes (VLDL, LDL) contenant du cholestérol (voir ci-dessous) (11).

3. Transport du cholestérol

Dans le sang, le cholestérol, molécule hydrophobe, circule dans des particules de transport, les lipoprotéines.

Ces lipoprotéines sont des complexes macromoléculaires sphériques de taille et de composition variables. Elles sont constituées d'un cœur lipidique, composé de triglycérides et d'esters de cholestérol, et d'une monocouche périphérique, formée de phospholipides, de cholestérol libre et de protéines spécifiques nommées les apolipoprotéines (12). Ces apolipoprotéines sont importantes car, associées à la monocouche lipidique périphérique, elles forment une sorte de charpente et augmentent la stabilité des lipoprotéines. Certaines ont aussi un rôle de ligand pour des récepteurs ou enzymes intervenant dans le métabolisme des lipoprotéines. Il existe ainsi différentes classes d'apolipoprotéines, elles-mêmes subdivisées en différentes sous-classes, et ayant chacune une fonction bien spécifique (11) (voir aussi Section C2, plus bas).

Nous classons généralement les lipoprotéines selon leur densité. Nous retrouvons ainsi, suivant un ordre croissant de densité, les :

- chylomicrons
- VLDL (Very Low-Density Lipoprotein)
- IDL (Intermediate-Density Lipoprotein)
- LDL (Low-Density Lipoprotein)
- HDL (High-Density Lipoprotein)
- lipoprotéines (a)

Cette densité est déterminée par le ratio protéines/lipides. Plus elle est riche en lipides et moins elle est dense. La faible densité a un caractère péjoratif, car ces lipoprotéines sont particulièrement athérogènes (13).

Les lipoprotéines assurent chacune un rôle dans le transport du cholestérol. Le cholestérol exogène est initialement absorbé, depuis la lumière intestinale, dans les entérocytes grâce au transporteur NPC1L1. Une fois dans l'entérocyte, il subit une estérification par l'enzyme ACAT (Acyl-CoA : cholesterol acyltransferase). Les esters de cholestérol obtenus, en s'associant à des molécules de triglycérides et d'apolipoprotéines B-48, constituent alors les chylomicrons. Les chylomicrons quittent les entérocytes via la lymphe pour rejoindre la circulation sanguine où ils subiront une hydrolyse de leurs triglycérides par l'enzyme LPL (Lipoprotéine Lipase), afin de fournir des acides gras

libres aux cellules musculaires et adipocytes en demande. Après cette hydrolyse des triglycérides, les chylomicrons deviennent des remnants de chylomicrons, qui sont alors majoritairement constitués d'esters de cholestérol. Ces remnants rejoignent finalement le foie où ils seront dégradés et libéreront leurs esters de cholestérol. Cela constitue la voie exogène des lipoprotéines. Dans les hépatocytes a lieu la production des VLDL. Celles-ci sont notamment composées d'esters de cholestérol, de triglycérides et d'apolipoprotéine B-100. Les VLDL gagnent la circulation sanguine afin d'apporter à différents organes des acides gras libres à partir de l'hydrolyse des triglycérides qu'elles transportent. Ces VLDL deviennent alors des remnants de VLDL, qu'on appelle plus communément les IDL. Après hydrolyse des triglycérides résiduels, ces IDL deviennent des LDL. Les LDL sont donc caractérisées comme des lipoprotéines majoritairement constituées d'esters de cholestérol et d'apolipoprotéine B-100. Elles distribuent le cholestérol en périphérie. Cette voie de transport se nomme la voie endogène. Le CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) est une enzyme assurant le transfert de cholestérols et de triglycérides entre la HDL et la LDL. Cet échange permet le transfert des dernières molécules de triglycérides contenues dans la LDL vers la HDL. Inversement, la LDL se voit chargée d'esters de cholestérol initialement contenus dans la HDL. La HDL est une lipoprotéine caractérisée par son apolipoprotéine Apo A-1 et ayant pour but de capter les molécules de cholestérol contenues dans les différentes cellules de l'organisme afin de les transporter vers le foie et de favoriser leur élimination. Ceci constitue le transport inverse du cholestérol (12).

Figure 1. Transport du cholestérol dans l'organisme (12)

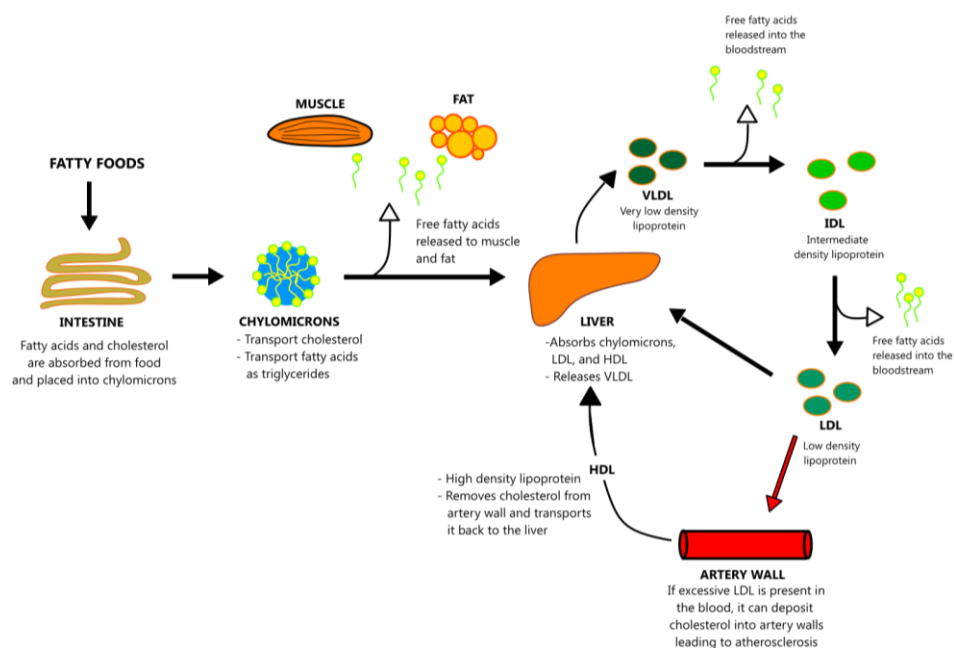


Figure 1. VLDL = very low-density lipoprotein; IDL = intermediate-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; HDL = high-density lipoprotein

La lipoprotéine (a) (Lp(a)) est une lipoprotéine athérogène dont la production et la concentration sanguine sont principalement déterminées génétiquement. Ses taux sont souvent élevés dans l'hypercholestérolémie familiale (14). Des valeurs sanguines élevées de Lp(a) majorent le risque cardio-vasculaire indépendamment de l'HF.

Par ailleurs, cette lipoprotéine constituée de lipides (notamment de cholestérol), d'apolipoprotéine B-100 et d'une apolipoprotéine spécifique, l'Apo (a), est décrite comme étant plus athérogène que la lipoprotéine LDL. En effet, elle exerce plusieurs rôles délétères d'un point de vue cardio-vasculaire. Ses propriétés sont les suivantes :

- Propriété pro-athérogène, en augmentant l'expression de molécules d'adhésion au niveau des cellules endothéliales.
- Propriété pro-inflammatoire, conférée par les phospholipides oxydés qu'elle transporte.
- Propriété pro-thrombotique, de par la structure de l'apolipoprotéine (a) ressemblant à celle du plasminogène. De fait, cela lui confère un rôle d'inhibiteur compétitif pour l'activateur tissulaire du plasminogène, se traduisant par une diminution de la fibrinolyse. Cette ressemblance au plasminogène lui permet également de se lier à la fibrine, et de soutenir la coagulation (15).

C. Hypercholestérolémie monogénique

1. Présentation

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique caractérisée par une concentration anormalement élevée de cholestérol sanguin. Elle est liée à un défaut de clearance de la lipoprotéine LDL. Il en résulte donc une augmentation du cholestérol lié au LDL.

Dans cette maladie, l'élévation du cholestérol commence dès le plus jeune âge et cela prédispose de manière précoce à des complications cardio-vasculaires (16).

Ce mécanisme est expliqué par l'athérosclérose. En effet, la LDL transporte le cholestérol du foie vers les organes en demande. Par ailleurs, cette lipoprotéine a tendance à s'immiscer dans la paroi des artères lors de son transit dans la circulation. Ce dépôt de cholestérol dans la paroi est d'autant plus important que la concentration de LDL est élevée et/ou la perméabilité de la paroi artérielle est diminuée (17). Le cholestérol est alors oxydé et ceci induit un dysfonctionnement de l'endothélium avec, comme conséquence, l'attraction et l'internalisation de lymphocytes T et de monocytes circulants dans l'intima de l'artère. Le LDL-cholestérol oxydé active les lymphocytes T, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires. En outre, les monocytes, une fois dans l'intima, deviennent des macrophages qui phagocytent le cholestérol oxydé. Ils deviennent ainsi des macrophages spumeux qui, à la longue, subissent des phénomènes d'apoptose et laissent une bouillie de cristaux de cholestérol ainsi que de débris cellulaires dans la paroi artérielle. Certains monocytes vont, quant à eux, produire des substances cytotoxiques et des radicaux libres. Ces phénomènes entretiennent une inflammation sous-intimale en favorisant la production de molécules d'adhésion et donc l'attraction de davantage de cellules inflammatoires. Cet environnement inflammatoire est aussi responsable de la production de cytokines et de facteurs de croissance qui favorisent la production de tissus fibreux et la migration de cellules musculaires lisses de la média jusqu'à l'intima. La plaque d'athérome se forme alors avec, comme composants, un cœur lipidique, constitué de cristaux de cholestérol et de débris de cellules spumeuses, et d'une coque fibreuse, composée de tissus fibreux riche en collagène, de cellules musculaires lisses, de macrophages et de lymphocytes T.

Ces plaques d'athéromes rétrécissent la lumière artérielle, perturbant ainsi le flux sanguin, et peuvent être à l'origine de thrombus ou d'embolie. Il est donc nécessaire de contrôler les taux de cholestérol sanguin afin d'éviter au maximum la formation d'athérome et de réduire le risque d'évènements cardio-vasculaires (18).

2. Génétique

Comme nous l'avons dit plus haut, l'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique. Sa transmission est de type autosomique dominant. Il existe donc 2 formes de la maladie : une forme hétérozygote (HFHe) et une forme homozygote (HFHo).

Lorsqu'un seul allèle est muté, on parle de la forme hétérozygote. C'est la forme la plus fréquente de l'HF. Sa prévalence est de 1/200 à 1/300 personne dans le monde. Lorsque les deux allèles d'un gène sont mutés, on parle de la forme homozygote. Dans ce cas, la situation est bien plus sérieuse car les deux allèles codants pour le gène sont anormaux. Les patients hétérozygotes commencent à présenter des symptômes avant 55-60 ans alors que les homozygotes peuvent déjà être touchés dès 20 ans. Les problèmes cardio-vasculaires apparaissent donc généralement plus tôt et il faut prendre en charge ces patients de manière plus stricte. La prévalence de la forme homozygote est de +/- 1 personne sur 160.000 à 300.000 (3).

Les 3 gènes principaux connus pour causer la maladie sont les gènes codant pour :

- le récepteur aux LDL (LDLR)
- l'apolipoprotéine B-100 (APOB)
- la protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9)

Il existe différentes mutations pour chaque gène, chacune s'accompagnant d'un degré de sévérité clinique différent. Suivant le type de mutation, le niveau sanguin de cholestérol et sa traduction clinique et/ou évolutive peuvent donc être plus ou moins importants.

Le gène le plus souvent muté est le gène LDLR. Il est responsable de $\pm$ 80% des HF. Vient ensuite le gène APOB. Muté, il cause environ 5% des HF. Finalement on retrouve le gène PCSK9, dont la mutation cause un peu moins de 1% des HF. Ces 3 gènes ne sont pas les seuls à causer la maladie. En effet, il en existe d'autres, à savoir les gènes LDLRAP1, STAP1, SREBP2 et APOE, mais ceux-ci sont plus rares et moins connus dans la littérature actuelle (19).

a) Le LDL récepteur

Le LDLR est le gène codant pour le récepteur à la lipoprotéine de faible densité (LDL). Ce gène se trouve sur le bras court du chromosome 19.

Le récepteur au LDL est un récepteur de type glycoprotéine membranaire. Il se localise au niveau de la membrane plasmique de différents types de cellules, mais on le retrouve essentiellement au niveau des hépatocytes. Il a comme ligand l'Apo B et l'Apo E. Il peut ainsi se lier au LDL, mais aussi à d'autres lipoprotéines telles que les IDL et les remnants de chylomicrons. Une fois lié à son ligand, le complexe ligand-récepteur se forme et est internalisé dans la cellule par endocytose. Le complexe est ensuite transporté par des endosomes jusqu'au lysosome de la cellule

où il est dégradé et libère le cholestérol qu'il transporte. En effet, l'acidité de l'endosome pousse la LDL à se détacher de son récepteur. La lipoprotéine est ensuite dégradée dans le lysosome et l'ester de cholestérol qu'elle transporte est libéré.

Par l'intermédiaire du LDL-récepteur, on diminue donc la concentration sanguine de cholestérol en internalisant les LDL circulants et en récupérant les molécules de cholestérol dans les cellules hépatiques.

Lorsque le LDL-récepteur est muté et devient non fonctionnel, la LDL transportant le cholestérol n'est plus (ou moins) internalisée dans la cellule et il s'accumule dans la circulation sanguine. La concentration plasmatique du cholestérol augmente et déclenche le phénomène d'athérosclérose accélérée (20).

Les mutations du LDLR sont responsables de la majorité des HF. On connaît plus de 2000 mutations à ce jour, avec des degrés pathogéniques variables (21).

b) L'apolipoprotéine B-100

L'apolipoprotéine B est une protéine constituant les lipoprotéines athérogènes. Son gène codant est l'APOB et il se localise au niveau du bras court du chromosome 2.

Il existe deux types d'apolipoprotéine B : l'Apo B-48 et l'Apo B-100. L'Apo B-48 est produite au niveau des entérocytes. Elle entre dans la composition des chylomicrons. L'Apo B-100 est produite dans les hépatocytes. On la retrouve dans les VLDL, IDL, LDL ainsi que dans la lipoprotéine (a) (22).

Comme dit précédemment, il existe différentes apolipoprotéines et elles ont chacune un rôle propre. Prenons pour exemple l'Apo A-1, principale composante protéique de la HDL. Cette apolipoprotéine sert de ligand pour l'enzyme LCAT (Lecithine Cholesterol Acyl Transférase) et confère, par ce biais, un pouvoir antiathérogène à la HDL. En effet, lors du transport inverse du cholestérol, les molécules de cholestérol provenant des différentes cellules de l'organisme se chargent à la surface des lipoprotéines HDL. L'Apo A-1 active alors l'enzyme LCAT qui a pour rôle d'estérifier ces molécules de cholestérol en surface. Cela permet de les déplacer vers le centre des HDL sous forme d'esters de cholestérol et de mettre de nouveau à disposition la surface des molécules de HDL. Par conséquent, cela favorise la clearance tissulaire en cholestérol (12).

L'Apo B-100, constituant majeur de la LDL, sert de ligand pour le récepteur aux LDL. C'est donc grâce à l'Apo B-100 que le LDL-récepteur reconnaît la LDL. Lorsque cette apolipoprotéine est mutée, la reconnaissance est entravée.

Les différentes mutations de l'APOB entraînant de l'hypercholestérolémie sont responsables d'environ 5% des HF. Elles engendrent toutes une diminution de l'affinité entre le ligand Apo B-100 et le récepteur aux LDL. Étant donné que les lipoprotéines LDL ne contiennent qu'une molécule d'Apo B chacune, un patient hétérozygote pour la mutation aura une LDL sur deux incapable de se lier à son

récepteur. Le LDL-cholestérol s'accumule alors dans la circulation sanguine. La situation est plus sévère chez les patients homozygotes car ils ne possèdent aucune molécule d'Apo B capable de se lier correctement à son récepteur (22).

c) Le PCSK9

La proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) est une protéine jouant un rôle dans la voie de dégradation du LDL-récepteur. Son gène codant se nomme PCSK9 et se localise dans le bras court du chromosome 1. La protéine est synthétisée dans les hépatocytes, mais aussi dans d'autres cellules telles que les neurones et entérocytes (23).

Comme nous l'avons vu, le LDL-récepteur se lie à son ligand Apo B et le complexe est internalisé par endocytose. Une fois dans l'endosome, le complexe se dissocie sous l'effet de l'acidité ambiante (20). À cette étape et en fonction des concentrations de cholestérol intracellulaire, le LDL-récepteur peut suivre deux voies différentes : soit il regagne sa place dans la membrane plasmique en suivant la voie du recyclage, soit il est détruit en suivant la voie de la dégradation.

Si la concentration intracellulaire en cholestérol est basse, la synthèse du facteur de transcription SREBP (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins) augmente. Celui-ci augmente la transcription du LDL-récepteur mais aussi celle du gène PCSK9. L'expression de la proprotéine convertase de type 9 augmente donc et celle-ci se dirige vers l'endosome où se trouve le LDL-récepteur. L'acidité de l'endosome a un effet négatif sur la liaison entre le récepteur et son ligand Apo B mais elle augmente l'affinité entre le récepteur et la protéine PCSK9. Il y a donc formation d'un complexe LDL-récepteur/PCSK9 qui est préférentiellement dirigé vers le lysosome où le récepteur est dégradé. Une augmentation de PCSK9 favorise donc, indirectement, une élévation du LDL-cholestérol sanguin.

Dans le cas inverse, s'il y a une augmentation du cholestérol intracellulaire, la PCSK9 n'est pas produite et le LDL-récepteur retourne vers la membrane cellulaire afin d'y exercer à nouveau sa fonction (23). Il faut noter que PCSK9 est aussi produite dans le milieu extracellulaire et qu'elle peut se lier au LDLR à la surface de l'hépatocyte pour activer sa dégradation. Ceci ouvre la possibilité de contre-carrer l'effet de PCSK9 au moyen d'anticorps bloquants extracellulaires (voir plus loin) (24).

Différents types de mutations peuvent toucher le gène PCSK9. Il existe des mutations « gain de fonction » et des mutations « perte de fonction ». Les mutations « gain de fonction » entraînent un excès de dégradation du récepteur au LDL. Elles sont donc néfastes pour la santé car elles s'accompagnent d'un taux de LDL-cholestérol, et ainsi, d'un risque cardio-vasculaire, augmentés. Les mutations « perte de fonction » sont, quant à elles, bénéfiques d'un point de vue cardio-vasculaire car elles favorisent la préservation du LDL-récepteur et, par conséquent,

majorent l'internalisation du LDL-cholestérol. Le risque cardio-vasculaire est ainsi diminué, car les concentrations de cholestérol sanguin sont abaissées.

Ce sont les mutations « gain de fonction » qui causent l'HF (25). Il existe plus d'une dizaine de mutations du PCSK9 favorisant cette maladie (26). Ces mutations ne causent cependant que moins d'1% des HF, elles sont donc plus rares que les mutations touchant les gènes LDLR et APOB (19).

3. Manifestations cliniques

Les différents symptômes et signes cliniques que l'on retrouve dans l'HF sont liés à l'excès de LDL-cholestérol circulant (13).

Les dépôts de cholestérol se localisent typiquement dans :

➔ **Les tendons et la peau.** Ces dépôts sont appelés des xanthomes. Les xanthomes sont définis comme étant des amas jaunâtres de lipides localisés au niveau de la peau et des tendons et pouvant avoir un aspect de plaque, de papule ou de nodule (27) et (28). Dans l'HF, on les retrouve plus fréquemment au niveau du tendon d'Achille et des surfaces extensives des articulations des doigts, des coudes, des orteils et des genoux (28). Les xanthomes tendineux peuvent être difficiles à détecter visuellement. Il ne faut donc pas hésiter à palper la région tendineuse et/ou à réaliser une échographie de la zone afin de rechercher un épaissement (28).

Une autre forme de xanthome que l'on peut avoir est le xanthelasma palpebrum. Les xanthélasmas se localisent dans les paupières, essentiellement au niveau de l'épicanthus médial des paupières supérieures (30).

Figure 2. Xanthomes du tendon d'Achille (28)



Figure 3. Xanthomes sévères des tendons extenseurs (31)



➔ **Les yeux.** Les dépôts de cholestérol dans la cornée des yeux sont appelés des arcs cornéens. Ils sont pathognomoniques de l'HF lorsqu'ils sont présents avant l'âge de 45 ans (28).

Figure 4. Arc cornéen (28)



➔ **Les artères.** L'athérosclérose dont on a parlé plusieurs fois peut, quant à elle, obstruer les artères et être responsable de maladies coronaires, de sténose aortique, d'AVC ou encore d'artérite

périphérique (32). Il faudra donc être attentif à ces complications, et surtout à la survenue d'angor et d'infarctus, car les artères les plus fréquemment touchées dans l'HF sont les artères coronaires (33).

Les complications cardio-vasculaires dans la population normale ne sont pas peu communes. Cependant, dans l'HF, ces événements se manifestent de manière précoce. Il n'est donc pas anodin de rencontrer ce genre de complications avant l'âge de 55 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes atteints d'HF. Dans les cas d'HFHo, la maladie évolue beaucoup plus rapidement et les problèmes surviennent déjà avant la trentaine (31).

4. Diagnostic

Une HF doit être suspectée face à un taux élevé de LDL-cholestérol ou face à des antécédents personnels et/ou familiaux précoces de maladie cardio-vasculaire (avant 55 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes) (3).

Dès lors, on peut calculer le score DLCN (Dutch Lipid Clinic Network criteria for diagnosis of HF) qui détermine la probabilité du patient à avoir une HF. Le score est calculé sur base de différents critères repris dans le tableau ci-dessous. Plus le score est élevé, plus la probabilité augmente (28).

Figure 5. Critères diagnostiques cliniques d'une hypercholestérolémie familiale chez l'adulte selon le « Dutch Lipid Clinic Network diagnosis criteria for FH » (DLCN) (2).

CRITÈRES	POINTS
ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX	
Un membre du premier degré avec maladie cardiovasculaire précoce (H < 55 ans; F < 60 ans) ou un membre du premier degré avec C-LDL > 190mg/dl	1
Un membre du premier degré avec des xanthomes tendineux ou des arcs cornéens ou un enfant de moins de 18 ans avec LDL-C > 135mg/dl	2
ANTÉCÉDENTS PERSONNELS	
Patient avec maladie coronarienne précoce (H < 55 ans; F < 60 ans)	2
Patient avec maladie vasculaire cérébrale ou périphérique précoce	1
EXAMEN CLINIQUE	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
TAUX DE LDL-C (AVANT TOUT TRAITEMENT)	
LDL-C ≥ 330mg/dl	8
LDL-C entre 250 et 329mg/dl	5
LDL-C entre 190 et 249mg/dl	3
LDL-C entre 150 et 189mg/dl	1
TEST GÉNÉTIQUE	
Mutation sur le gène LDL-R, APOB ou PCSK-9	8

Figure 5. H = homme; F = femme; C-LDL = LDL-cholestérol ; LDL-R = récepteur aux LDL ; APOB = apolipoprotéine B ; PCSK-9 = proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9

Lorsque le score est :

- Supérieur à 8, le diagnostic d'HF peut être affirmé avec certitude.
- Entre 6 et 8, il est probable que la personne présente une HF. Il faut alors réaliser une analyse génétique pour rechercher une mutation génétique causale.
- Entre 3 et 5, le diagnostic d'HF est toujours possible mais moins probable. Dans ce cas, il est intéressant de génotyper le patient, surtout s'il présente des signes cliniques typiques d'HF.
- Inférieur à 3, le diagnostic est très peu probable. Toutefois, à ce stade, il pourrait être judicieux d'inviter d'autres membres de la famille afin de faire un dépistage chez eux. Un dépistage positif nous permettrait de diagnostiquer ces patients précocement et d'augmenter la probabilité d'HF chez le cas index (29).

L'HF, bien qu'elle soit délétère, est une maladie sous-diagnostiquée. Seul 1 patient sur 5 serait conscient de sa maladie. Il est pourtant crucial de la diagnostiquer précocement afin de retarder au maximum les complications cardio-vasculaires (34).

Un autre problème, qui est entre autres lié au premier, est que l'HF est une maladie silencieuse. L'accumulation du LDL-cholestérol dans les artères commence dès la naissance (35). Cependant, cela se fait de façon silencieuse. Les malades ne ressentent en général presque aucun symptôme jusqu'au moment où ils subissent une complication très sérieuse telle qu'un infarctus du myocarde. Cela peut donc prendre 30-50 ans pour qu'on mette le doigt sur une maladie que le patient a depuis sa naissance. Dans les maladies silencieuses comme l'HF, les maître-mots sont le dépistage et la prévention. Lorsqu'un parent est atteint d'HFHe, chaque enfant a une chance sur deux d'avoir la maladie. Il est donc crucial d'inviter les membres de la famille à se faire dépister et de les sensibiliser quant à l'existence d'une prédisposition familiale à des maladies cardio-vasculaires (29).

5. Traitements

Une alimentation saine, une activité physique régulière et une abstinence tabagique sont plus que recommandés chez ces patients. Cependant, les mesures hygiéno-diététiques ne sont presque jamais suffisantes pour traiter une HF.

Le traitement médicamenteux de l'HF consiste en l'utilisation de molécules hypolipémiantes. Il doit être débuté dès que possible afin de ralentir la progression des dépôts lipidiques.

Il est recommandé d'abaisser les valeurs de LDL-cholestérol en dessous de :

- 70 mg/dL chez tout patient HF sans facteurs de risques surajoutés
- 55 mg/dL chez les patients présentant une maladie coronaire ou d'autres facteurs de risques cardio-vasculaires, en plus de leur HF (36).

Les différentes thérapies hypolipémiantes pouvant être utilisées sont :

- Les statines
- L'ézétimibe
- Les inhibiteurs du PCSK9
- L'acide bempédoïque
- Les fibrates
- Les oméga-3
- La LDL-aphérèse
- La transplantation d'hépatocytes

Les statines restent la pierre angulaire du traitement. Elles inhibent l'HMG-CoA réductase, enzyme clé dans la synthèse du cholestérol (9). La production de novo étant diminuée, le facteur de transcription SREBP est activé et augmente la transcription du gène LDLR et l'expression des récepteurs aux LDL à la surface des hépatocytes (23); ainsi, les statines favorisent l'internalisation du LDL-cholestérol dans les cellules et la diminution du taux de LDL circulant.

Si le traitement par statine n'est pas suffisant, on ajoute, en deuxième étape, l'ézétimibe. L'ézétimibe est une molécule bloquant l'absorption du cholestérol au niveau des intestins par inhibition du transporteur spécifique NPC1L1 (12).

En cas d'échec, les inhibiteurs du PCSK9 peuvent être ajoutés en plus des statines et de l'ézétimibe. Les inhibiteurs du PCSK9 sont des anticorps monoclonaux qui inhibent le PCSK9 et favorisent le recyclage du LDL-récepteur. Cela augmente, par conséquent, la clearance du LDL sanguin (24).

L'acide bempédoïque, molécule approuvée par la FDA dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale en 2020 (36), est une nouvelle piste pouvant être exploitée pour son effet hypolipémiant. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'ATP citrate lyase, enzyme responsable de la production de l'acetyl-CoA. Son inhibition empêche donc la production de cholestérol et induit une diminution du LDL-cholestérol par inhibition de la même voie de synthèse (mais en amont) que les statines (38).

D'autres molécules telles que les fibrates(37) ou encore les oméga-3 (39), peuvent être utilisées. Toutefois, ces molécules sont assez limitées d'un point de vue efficacité et/ou ne sont pas toujours bien tolérées (37) et (39).

La LDL-aphérèse et la transplantation d'hépatocytes sont des thérapies beaucoup plus exclusives et ne sont utilisées que dans des cas très particuliers (40).

IV. Objectifs du travail

Dans l'hypercholestérolémie monogénique, la sévérité de la maladie et l'âge auquel se manifestent les symptômes et signes cliniques peuvent être très variables d'un patient à un autre (3).

Les objectifs du travail visent à :

- Premièrement, déterminer quelles classes de mutation entraînent des phénotypes à pronostic sévère (déterminé par la survenue d'évènements cardio-vasculaires précoces et/ou une mauvaise réponse aux hypolipémiants).
- Deuxièmement, nous allons étudier si des co-facteurs pourraient avoir un effet sur la morbidité de la HF.
- Troisièmement, une analyse sur la prise en charge de nos patients sera réalisée afin d'apprécier si la détection, le diagnostic et le suivi des patients porteurs d'une HF se réalise de manière optimale en Belgique.
- Finalement, le cas échéant, nous allons voir si, parmi nos patients, certains individus ayant eu une suspicion de HF et chez qui le score DLCN est positif (≥ 8) seraient négatifs au testing génétique. Si le cas se présente, une analyse génétique plus étendue serait proposée à ces patients, avec la possibilité de découvrir de nouvelles mutations.

V. Matériel et méthode

DESIGN

Notre étude est une étude académique de type rétrospective. Les Cliniques Universitaires Saint-Luc en sont les promoteurs. Mon tuteur est le Professeur Jean-Luc Balligand. J'ai, par ailleurs, pu bénéficier de l'aide de la Professeure Annie Robert, co-tutrice de ce mémoire, pour la partie statistique du travail. Un avis favorable du Comité d'éthique des Cliniques universitaires Saint-Luc a été rendu le 18/10/2021.

SÉLECTION DES PATIENTS

Notre étude comporte 200 patients. Nous avons commencé, dans un premier temps, à recenser les dossiers concernant tous les patients suivis en consultation de Lipidologie des CUSL par le Pr. Balligand. Nous avions 92 patients initialement. Nous avons complété notre étude avec des patients ayant réalisé leur analyse génétique au sein des CUSL mais étant suivis par d'autres professionnels de la santé. Ceux-ci s'élèvent à 108 patients. Parmi ces 108 patients, nous avons 77 patients suivis par le Dr. Descamps à l'Hôpital de Jolimont et 31 patients suivis aux CUSL par d'autres médecins (Dr. Sokal, Dr. Stephenne, Dr. Beauloye, etc).

Les critères d'inclusion étaient donc un suivi en lipidologie dans les CUSL et/ou une analyse génétique à la recherche d'une mutation causale d'une HF, réalisée au sein des CUSL.

COLLECTE DE DONNÉES

La collecte de données s'est réalisée au sein des CUSL pour les patients suivis par le Dr. Balligand ainsi que pour les patients suivis par les autres professionnels de santé. J'ai complété, avec l'assistante du Dr. Descamps, Mme A. Sperone, à l'Hôpital de Jolimont, le recensement des informations des 77 patients suivis par le Dr. Descamps.

Pour chacun de ces patients, les paramètres suivants ont été collectés :

- Données démographiques (âge, sexe, origine ethnique,...)
- Données génétiques (date de l'analyse génétique, nom de la mutation,...)
- Données cliniques (présence d'arc cornéen/xanthome/xanthelasma, BMI,...)
- Antécédents familiaux (accidents cardio-vasculaires précoces ou non)
- Antécédents personnels (accidents cardio-vasculaires précoces ou non, stéatose hépatique,...)
- Médicaments hypolipémiants et autres (statine, ézétimibe, inhibiteur du PCSK9,...)

- Prise de sang au moment du diagnostic (valeurs lipidiques, glycémie, enzymes hépatiques,...)
- Prise de sang la plus récente par rapport à la date du recensement (valeurs lipidiques, glycémie, enzymes hépatiques,...)
- Examens complémentaires (échographie carotidienne, échographie cardiaque, angioscanner,...)

Certaines valeurs peuvent être sous-estimées, comme le score DLCN pour lequel toutes les informations nécessaires au calcul du score n'étaient pas toujours présentes dans les dossiers. Cela est également vrai pour certaines valeurs de cholestérol et LDL-cholestérol, car certains patients étaient préalablement traités par statine avant d'être suivis par nos praticiens à Saint-Luc ou Jolimont et ne connaissaient pas leur valeur de cholestérol initiale. Toutefois, ceci ne s'est présenté que de manière épisodique.

ANALYSE STATISTIQUE

Les calculs de moyenne, de déviation standard, de médiane, de quartiles, ainsi que la réalisation des graphiques ont été réalisés grâce au logiciel *Excel*. Les courbes de survie et le calcul du hazard ratio, des intervalles de confiance et de la p-valeur ont été réalisés grâce au logiciel statistique *IBM SPSS Statistics*.

VI. Résultats

A. Caractérisation de notre population

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et démographiques de notre cohorte

Caractéristiques	Patients (N = 200)
Age – ans	
Moyenne $\pm$ déviation standard	43 $\pm$ 19
Médiane (quartile inférieur – quartile supérieur)	45 (9 – 81)
Genre – no. (%)	
Féminin	112 (56)
Masculin	88 (44)
Ethnicité – no./no. total (%)	
Caucasiens	151/151 (100)
Indice de masse corporelle – kg/m ² *	24,6 $\pm$ 4,5
Statut tabagique – no./no. total (%)	
Fumeurs	25/166 (15)
Anciens fumeurs	24/166 (17)
Non-fumeurs	141/166 (85)
Analyse génétique - no. (%)	
Positive	115 (58)
Négative	70 (35)
Non réalisée	15 (8)
Score DLCN – no. (%)	
Supérieur ou égal à 8	122 (61)
Entre 5 et 7	15 (8)
Inférieur ou égal à 4	48 (24)
Cholestérol total le plus élevé – mg/dL*	352,2 $\pm$ 142,7
LDL-cholestérol le plus élevé – mg/dL*	243,1 $\pm$ 97,2

Tableau 1. N = nombre total de patients constituant la cohorte; no. (%) = nombre de patients (pourcentage de patients); no. (total) = nombre total de patients; * = moyenne $\pm$ déviation standard; DLCN = Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria; MWC = Medped/Who Criteria

Notre étude comporte 200 patients, avec un ratio approximatif homme-femme de 1 :1. L'âge moyen ($\pm$ déviation standard (DS)) est de 43 ans ($\pm$ 19). L'âge médian est de 45 ans. L'entièreté de notre population est d'ethnicité caucasienne. 61% de la population étudiée sont caractérisés par un score DLCN $\geq$ 8 et 58% possèdent une analyse génétique positive pour une hypercholestérolémie familiale. Le taux moyen de LDL-cholestérol le plus élevé ($\pm$ DS) est de 243 mg/dL ($\pm$ 97).

B. Prise en charge de la HF chez nos patients

1. Mode d'entrée dans la maladie

Sur nos 200 patients étudiés, 115 personnes ont eu un diagnostic positif de HF sur base d'une analyse génétique. Sur ces 115 patients diagnostiqués, 2 manquent d'information quant à l'évènement ayant fait suspecter une HF initialement. Sur les 113 patients restants, 58 **(51%)** sont entrés dans la maladie en bénéficiant d'un testing génétique dans le cadre d'un dépistage familial. 46 patients **(41%)** ont été diagnostiqués suite à une suspicion de HF liée à un taux sanguin élevé de LDL-cholestérol (LDL-cholestérol > 190 mg/dL ou LDL-cholestérol élevé à un âge précoce) (2). Les 9 patients restants **(8%)** ont été détectés suite à un évènement cardio-vasculaire précoce (< 55 ans chez les hommes, < 60 ans chez les femmes) (3).

2. Pourcentage de screening en cascade

Sur nos 200 patients, 57 ont eu une suspicion de HF suivie d'un testing génétique positif. Sur ces 57 cas-index chez qui une mutation a été avérée, 25 **(44%)** ont invité leur famille à réaliser un dépistage familial. Les 32 autres patients **(56%)** n'ont pas continué le dépistage familial.

3. Méthode diagnostique utilisée

Sur les 131 patients ayant un diagnostic certain de HF dans notre étude, 115 patients **(88%)** ont vu leur diagnostic se confirmer par une analyse génétique et 16 patients **(12%)** ont eu leur confirmation sur base d'un simple score DLCN positif (≥ 8) (2).

C. Accidents cardio-vasculaires

1. Pourcentage de mortalité chez nos patients

Dans notre cohorte de 200 patients, le pourcentage de mortalité est de **0%**.

2. Pourcentage de personnes ayant présenté un évènement cardio-vasculaire après son diagnostic

Sur les 131 patients ayant un diagnostic avéré de HF, 8 patients **(6%)** ont présenté un ou des évènements cardio-vasculaires après leur diagnostic. L'écart d'âge moyen ($\pm$ DS) entre la date du diagnostic et la date du premier évènement CV post-diagnostic est de 14 ans ($\pm$ 7).

3. Corrélation entre la lipoprotéine (a) et la présence de maladie sténosante aortique

La Lp(a) est une lipoprotéine athérogène à propos de laquelle il persiste de nombreuses inconnues. Il a été démontré que son taux est généralement majoré dans les hypercholestérolémies familiales, et qu'elle est associée à une prévalence augmentée de sténoses valvulaires aortiques par rapport à la population générale (14). D'après le consensus HEART UK (2019), un taux supérieur ou égal à 200 nmol/L est associé à un risque cardio-vasculaire élevé (41). Nous avons dès lors recherché, parmi nos patients présentant un taux de Lp(a) $\geq$ 200 nmol/L, quel était le pourcentage de patients présentant une sténose valvulaire aortique. Le résultat est de **29%** (2 patients sur 7) (voir Tableau 2).

Tableau 2. Prévalence de sténose valvulaire aortique chez les patients ayant un taux de lipoprotéine (a) $\geq$ à 200 nmol/L.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Taux de Lp(a) (nmol/L)	210	225	237	300	330	340	466
Sténose valvulaire aortique – oui/non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non

Tableau 2. Lp(a) = lipoprotéine (a).

Une autre observation intéressante concernant la Lp(a) est de déterminer son taux moyen chez les patients souffrant d'une sténose de la valve aortique. Sur notre cohorte de 200 patients, 6 patients ont présenté une sténose aortique. Le taux moyen de Lp(a) calculé à partir de ces 6 patients est de **123 nmol/L**.

D. Statine et diabète

Il a été démontré, dans la littérature, que les statines ont comme effet secondaire potentiel l'augmentation de la résistance à l'insuline. Elles peuvent ainsi favoriser des nouveaux cas de diabète ou péjorer des diabètes préexistants (42). Nous avons donc analysé chez nos patients si de nouveaux cas de diabète avaient été rencontrés depuis le début de leur thérapie et/ou si des médicaments hypoglycémisants ont dû être ajoutés chez des patients présentant déjà du diabète avant de recevoir leur première statine. Cela n'a été le cas chez aucun de nos patients (**0%**). La durée moyenne de suivi entre le début du traitement par statine et le moment où nous avons réalisé nos observations est de 16 ans. Nous ne possédons cependant pas de date concernant le début du diabète chez les patients diabétiques de notre cohorte.

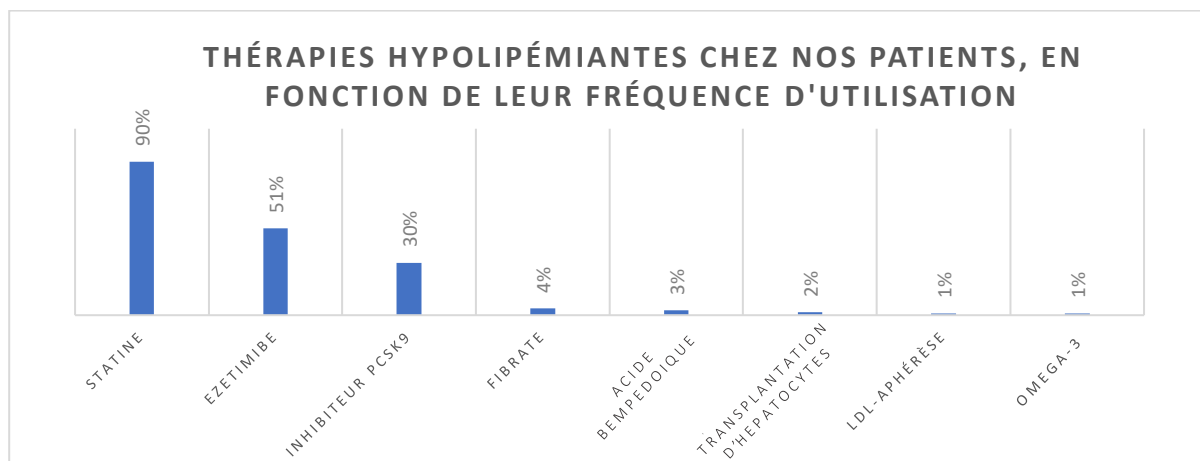
E. Traitements hypolipémiants

1. Types de traitements utilisés

Sur nos 115 patients ayant une mutation génétique causale, 9 n'ont pas d'information dans leur dossier concernant leur thérapie. Sur les 106 patients restants, 95 **(90%)** utilisent une statine. 54 **(51%)** utilisent de l'ézétimibe, en plus (93%) ou indépendamment (7%) de la statine (ratio 50 :4). 32 patients **(30%)** recourent à l'inhibiteur du PCSK9. Parmi les thérapies moins fréquemment utilisées, nous retrouvons 4 patients **(4%)** utilisant des fibrates, 3 patients **(3%)** utilisant de l'acide bempédoïque, 1 patient **(1%)** utilisant des oméga-3, 1 patient **(1%)** ayant eu recours à de la LDL-aphérèse (au moins 20 sessions) et 2 patients **(2%)** ayant subi une transplantation d'hépatocytes dans le cadre de leur HF.

À noter que sur nos 106 patients traités pour leur hypercholestérolémie familiale, 56 **(53%)** utilisent au minimum 2 molécules hypolipémiantes. L'association la plus couramment rencontrée est celle de l'atorvastatine et de l'ézétimibe (33 patients sur 56, **59%**).

Figure 6. Pourcentages d'utilisation des différentes thérapies hypolipémiantes parmi nos patients atteints d'hypercholestérolémie familiale



2. Influence du génotype sur la thérapie utilisée

Comme démontré dans le tableau ci-dessous (Tableau 3), nous constatons que, quels que soient la classe et/ou le nombre de mutations retrouvés chez un patient, le traitement le plus fréquemment utilisé pour l'hypercholestérolémie monogénique reste la statine. Nous ne constatons pas de différence majeure quant au recours à un certain type de molécule en fonction du génotype.

Tableau 3. Pourcentages des différentes thérapies hypolipémiantes utilisées en fonction du génotype

Génotype	Statine	Ezetimibe	Inhibiteur du PCSK9	Acide bempédoïque	Fibrate	Oméga-3	LDL- aphérèse	Transplantation d'hépatocytes	Total
3/5 – no. (%)	13 (57%)	6 (26%)	3 (13%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	23 (100%)
4/5 – no. (%)	8 (42%)	4 (21%)	5 (26%)	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	19 (100%)
5/5 – no. (%)	49 (49%)	31 (31%)	17 (17%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	100 (100%)
MM – no. (%)	13 (42%)	8 (26%)	6 (19%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (7%)	31 (100%)
Total – no.	83	49	31	2	4	1	1	2	173

Tableau 3. No. (%) = nombre de patients (pourcentage de patients) ; 3/5 = mutation de classe 3/5 ; 4/5 = mutation de classe 4/5 ; 5/5 = mutation de classe 5/5 ; MM = multiples mutations. La classe d'une mutation traduit le degré de certitude de pathogénicité caractérisant la mutation. Les mutations multiples reprennent les « compound heterozygotes » et les mutations homozygotes.

Nous avons dès lors recherché si, en fonction de la mutation, une molécule de statine particulière avait été utilisée. La molécule la plus fréquemment utilisée est l'atorvastatine. Nous constatons néanmoins (Tableau 4) que presque 30% des patients atteints d'une mutation de classe 5/5 ont recours à la rosuvastatine.

Tableau 4. Pourcentages des différentes molécules de statines utilisées en fonction du génotype

Génotype	Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine	Total
3/5 – no. (%)	8 (62%)	0 (0%)	2 (15%)	3 (23%)	0 (0%)	13 (100%)
4/5 – no. (%)	6 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	8 (100%)
5/5 – no. (%)	29 (59%)	0 (0%)	3 (6%)	14 (29%)	3 (6%)	49 (100%)
MM – no. (%)	10 (77%)	1 (8%)	0 (0%)	2 (15%)	0 (0%)	13 (100%)
Total – no.	53	1	5	21	3	83

Tableau 4. No. (%) = nombre de patients (pourcentage de patients) ; 3/5 = mutation de classe 3/5 ; 4/5 = mutation de classe 4/5 ; 5/5 = mutation de classe 5/5 ; MM = multiples mutations. La classe d'une mutation traduit le degré de certitude de pathogénicité caractérisant la mutation. Les mutations multiples reprennent les « compound heterozygotes » et les mutations homozygotes.

3. Efficacité des traitements hypolipémiant

L'efficacité du traitement hypolipémiant est déterminée sur base de la valeur la plus récente de LDL-cholestérol. Les patients ayant un risque CV élevé doivent atteindre des valeurs de LDL-cholestérol inférieures à 70 mg/dL. Les patients ayant un risque CV très élevé doivent, quant à eux, cibler une valeur inférieure à 55 mg/dL (36).

Sur nos 106 patients traités par hypolipémiants et ayant une analyse génétique positive, 13 n'ont pas de valeur récente de LDL-cholestérol. Sur les 93 patients restants, 69 (**74%**) n'ont pas atteint leur valeur cible de LDL-cholestérol malgré leur thérapie. Le pourcentage de réussite du traitement est de **26%**, correspondant à 24 patients sur les 93.

4. Influence du type de mutation sur l'efficacité des traitements

Les pourcentages de réussite des thérapies en fonction des différentes mutations sont repris dans le tableau ci-dessous (Tableau 5). Nous constatons un pourcentage de réussite de 33% chez les patients présentant une mutation de classe 3/5, 56% chez les patients présentant une mutation de classe 4/5, 26% chez les patients présentant une mutation de classe 5/5, 20% chez les patients présentant plusieurs mutations (c'est-à-dire les compound hétérozygotes et les mutations homozygotes) et 0% chez les patients dont la classe de la mutation n'a pas pu être définie sur base de la littérature disponible.

Tableau 5. Pourcentages d'efficacité des hypolipémiants chez les patients porteur d'hypercholestérolémie familiale, en fonction du génotype

	Classe 3/5	Classe 4/5	Classe 5/5	Mutations multiples	Classe inconnue
<i>Pourcentage de réussite - % (no.)</i>	33% (4/12)	56% (5/9)	26% (12/46)	20% (3/15)	0% (0/11)

Tableau 5. No. = nombre de patients chez qui le traitement est efficace sur le nombre de patient total utilisant un traitement ; 3/5 = mutation de classe 3/5 ; 4/5 = mutation de classe 4/5 ; 5/5 = mutation de classe 5/5 ; MM = multiples mutations. La classe d'une mutation traduit le degré de certitude de pathogénicité caractérisant la mutation. Les mutations multiples reprennent les « compound heterozygotes » et les mutations homozygotes.

Pour évaluer l'efficacité du traitement, nous nous sommes également penchés sur la diminution absolue du LDL-cholestérol sanguin (mg/dL), calculée en soustrayant la valeur de LDL-cholestérol la plus récente sous thérapie de la valeur de LDL-cholestérol avant thérapie. Nous constatons une diminution pour chaque classe. Cette diminution varie de 117 à 179 mg/dL (Figure 7).

Figure 7. Diminution absolue du LDL-cholestérol sanguin sous thérapie hypolipémiante, en fonction du génotype

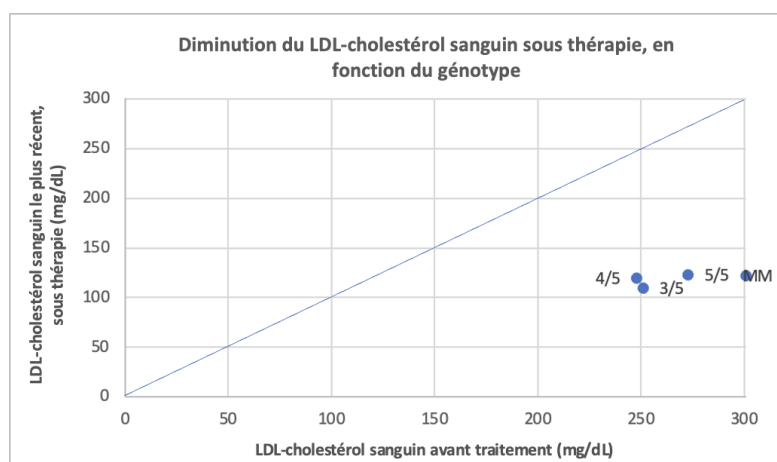


Figure 7. 3/5 = mutation de classe 3/5 ; 4/5 = mutation de classe 4/5 ; 5/5 = mutation de classe 5/5 ; MM = multiples mutations. La classe d'une mutation traduit le degré de certitude de pathogénicité caractérisant la mutation. Les mutations multiples reprennent les « compound heterozygotes » et les mutations homozygotes.

Il faut noter que les diminutions lipidiques sont plus élevées dans certaines classes, mais que les risques cardio-vasculaires, et par conséquent, les valeurs cibles de LDL-cholestérol dans les différentes classes, ne sont pas identiques. Nous retrouvons, par exemple, une proportion plus importante de patients ayant un risque cardio-vasculaire très élevé parmi les mutations de classe 3/5 (42%) que les mutations 4/5 (11%). La diminution absolue du LDL-cholestérol supérieure dans la classe 3/5, qui nous laisserait penser que ces patients sont peut-être mieux traités et/ou répondent mieux aux traitements, s'explique donc également par le fait que nous devons globalement atteindre des valeurs de LDL-cholestérol plus basses dans la classe 3/5 que dans la classe 4/5.

Tableau 6. Diminution absolue du LDL-cholestérol sanguin sous thérapie hypolipémiante, en fonction des différentes classes de mutation

Génotype	Nombre de patients (n)	LDL-cholestérol avant la thérapie (mg/dL)	LDL-cholestérol le plus récent (mg/dL)	Diminution absolue du LDL-cholestérol (mg/dL)	Proportion de patients avec un risque CV très élevé - %
3/5	12	251 ± 63	110 ± 66	142 ± 94	42%
4/5	9	248 ± 72	120 ± 67	129 ± 87	11%
5/5	46	273 ± 116	123 ± 49	156 ± 121	28%
Multipl es mutations	15	301 ± 177	122 ± 70	179 ± 146	33%
Classe inconnue	11	231 ± 35	125 ± 50	117 ± 53	18%

Tableau 6. N = nombre de patients ; risque CV = risque cardio-vasculaire ; 3/5 = mutation de classe 3/5 ; 4/5 = mutation de classe 4/5 ; 5/5 = mutation de classe 5/5 ; MM = multiples mutations. La classe d'une mutation traduit le degré de certitude de pathogénicité caractérisant la mutation. Les mutations multiples reprennent les « compound heterozygotes » et les mutations homozygotes. « Classe inconnue » est une catégorie reprenant les patients pour lesquelles nous n'avons pas trouvé de classe pour leur mutation génétique dans la littérature.

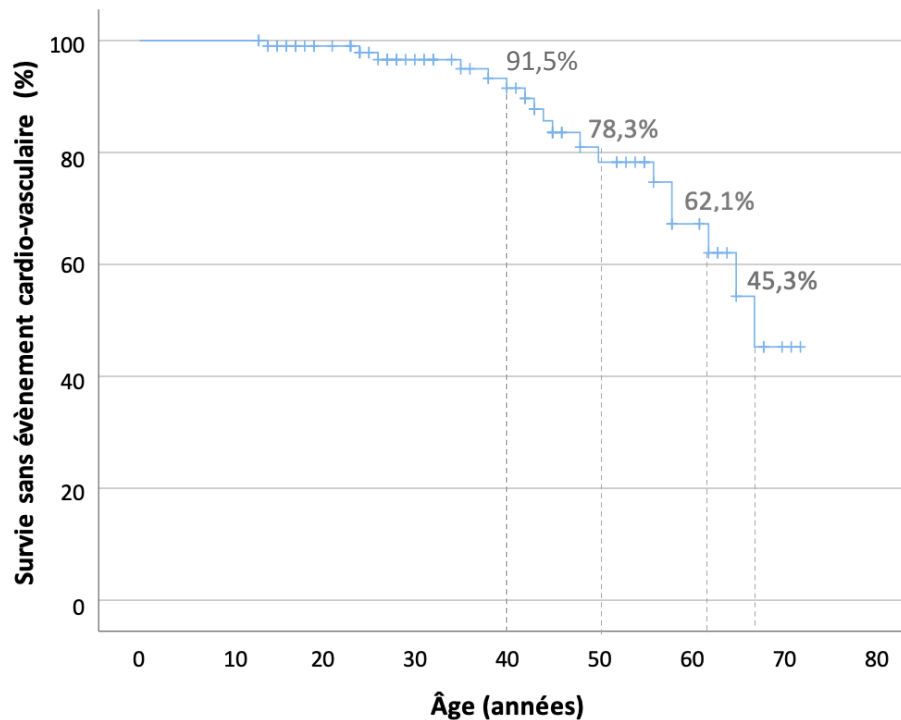
F. Stratification du risque cardio-vasculaire

1. Survie sans évènement cardio-vasculaire

Avant d'étudier l'influence du génotype sur la survenue d'évènements cardio-vasculaires, nous nous sommes dans un premier temps intéressés au taux de survie sans évènement cardio-vasculaire (ECV) dans notre population de patients tous génotypes confondus.

Nous constatons qu'à l'âge de 40 ans, le taux de survie sans ECV est de $91,5 \pm 3\%$. À 50 ans, il s'élève à $78,3 \pm 6\%$. Cela signifie que 22% de notre population a déjà présenté un évènement cardio-vasculaire avant l'âge de 50 ans. Les âges moyen et médian pour la survenue du premier ECV sont de 62 et 67 ans respectivement. Le taux de survie sans ECV à l'âge moyen est de $62,1 \pm 9\%$. Le taux de survie sans ECV à l'âge de 67 ans est de $45,3 \pm 12\%$ (voir Figure 8).

Figure 8. Courbe de survie sans évènement cardio-vasculaire



2. Influence du génotype sur la stratification du risque cardio-vasculaire

Pour quantifier ce taux de survie sans ECV en fonction des génotypes, nous avons divisé notre population en 4 groupes, à savoir : groupe 1 = patients présentant une mutation de classe 3/5 ; groupe 2 = patients présentant une mutation de classe 4/5 ; groupe 3 = patients présentant une mutation de classe 5/5 et groupe 4 = patients présentant au minimum 2 mutations causales (mutations multiples). Malheureusement, les valeurs statistiques de ces groupes 1, 2, 3 et 4 ne sont pas significatives ($p=0,38$, $p=0,56$, $p=0,87$ et $p=0,88$ respectivement) et ne sont donc pas sujettes à être exploitées pour étudier la survie sans évènement cardio-vasculaire pour ces génotypes.

Figure 9. Courbe de survie sans ECV, en présence d'une mutation de classe 3/5

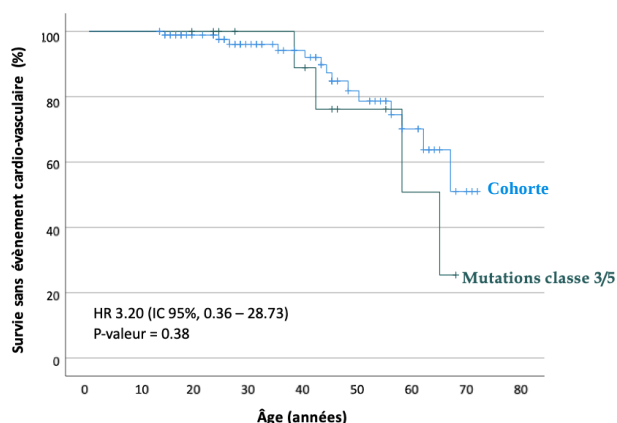


Figure 10. Courbe de survie sans ECV, en présence d'une mutation de classe 4/5

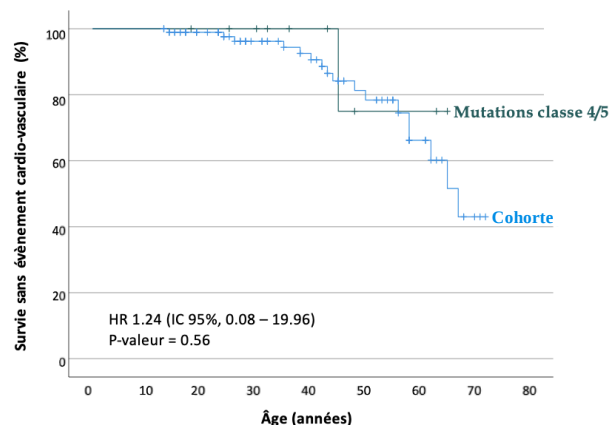


Figure 11. Courbe de survie sans ECV, en présence d'une mutation de classe 5/5

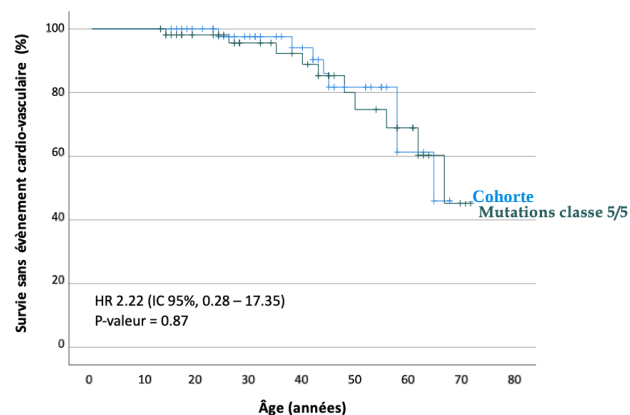
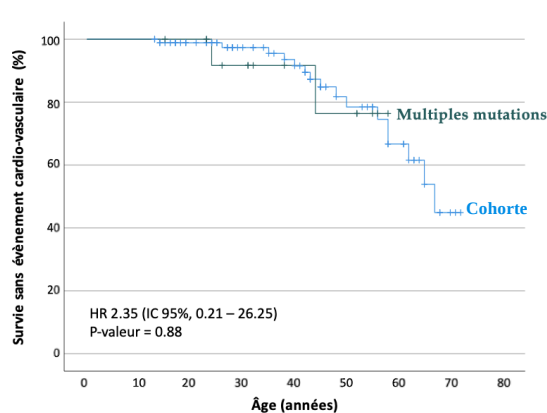


Figure 12. Courbe de survie sans ECV, en présence de mutations multiples



3. Influence de co-facteurs sur la stratification du risque cardio-vasculaire

Pour aller plus loin, nous nous sommes également intéressés quant à l'existence de facteurs pouvant, indépendamment de l'HF, augmenter le risque cardio-vasculaire et, par conséquent, favoriser la survenue d'évènements cardio-vasculaires. Nous avons dès lors réalisé des courbes de survie pour différents facteurs biologiques et environnementaux et nous avons corrélié chacune de ces courbes à notre courbe de survie initiale (cohorte).

Les facteurs ayant été étudiés sont l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme, l'hypertriglycéridémie, le diabète, la lipoprotéine (a) et un score MWC ≥ 8 .

L'hypertriglycéridémie est définie comme étant la présence d'une triglycéridémie ≥ 150 mg/dL à minimum 2 reprises (47).

Le score MWC, ou encore Medped/WHO criteria (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death/ World Health Organization criteria), est un outil d'aide au diagnostic de l'HF utilisé essentiellement aux Etats-Unis. Il est semblable au score DLCN que nous utilisons en Belgique, à la seule différence qu'il ne comptabilise pas de points pour la présence de mutation génétique délétère pour une HF. Il s'intéresse donc, tout comme le DLCN, aux antécédents personnels et familiaux du patient, à la présence ou non de xanthomes ou arc cornéen (caractéristiques cliniques) et au taux sanguin de LDL-cholestérol du patient (caractéristique biologique), mais ne tient pas compte des éventuelles mutations génétiques que pourrait présenter le patient. Un score MWC ≥ 8 permet de poser le diagnostic certain de HF (43). J'ai donc trouvé intéressant d'étudier la courbe de survie chez les patients avec un score MWC ≥ 8 afin de voir si un score élevé pouvait, indépendamment de la présence d'une mutation génétique, être associé à un taux de survie péjoré.

Nous constatons que le risque de survenue d'évènements cardio-vasculaires par rapport à la cohorte est majoré de :

- **5,10** chez les personnes présentant une HTA ($p < 0,001$).
- **3,06** chez les personnes présentant de l'hypertriglycéridémie ($p = 0,02$)
- **4,57** chez les personnes caractérisées d'un score MWC ≥ 8 ($p = 0,002$)

Les valeurs statistiques pour la présence de tabagisme, de diabète et d'un taux de lipoprotéine (a) ≥ 70 nmol/L sont non significatives ($p = 0,54$, $p = 0,15$ et $p = 0,85$ respectivement).

Figure 13. Courbe de survie sans ECV, en présence d'hypertension artérielle

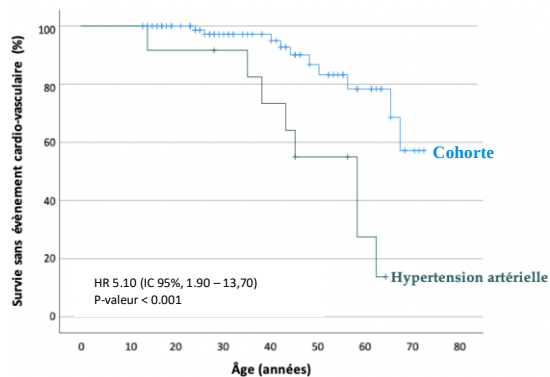


Figure 14. Courbe de survie sans ECV, en présence de tabagisme

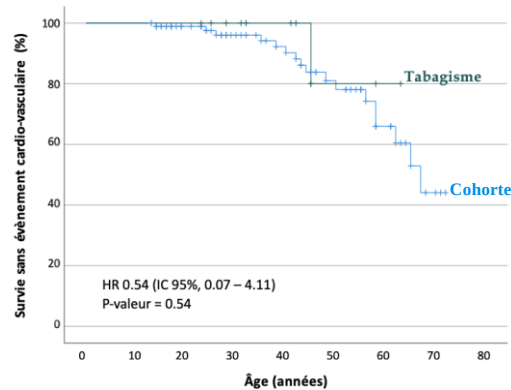


Figure 15. Courbe de survie sans ECV, en présence d'une triglycéridémie ≥ 150 mg/dL

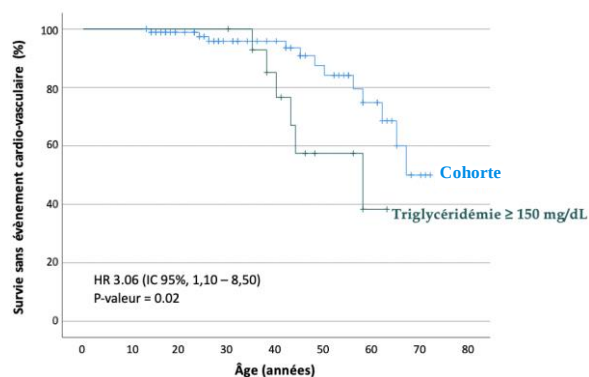


Figure 16. Courbe de survie sans ECV, en présence de diabète

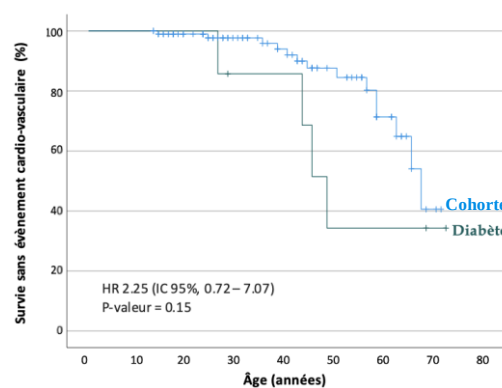


Figure 17. Courbe de survie sans ECV, en présence d'un taux de lipoprotéine (a) ≥ 70 nmol/L

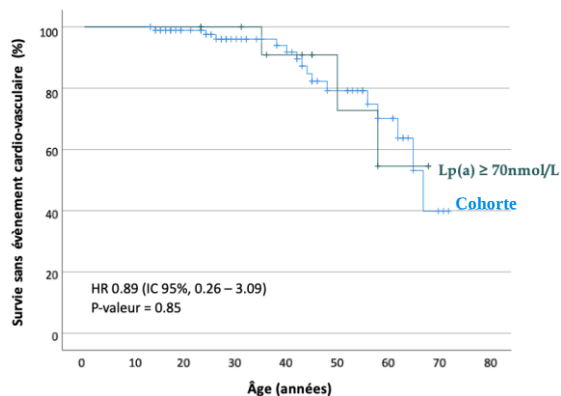
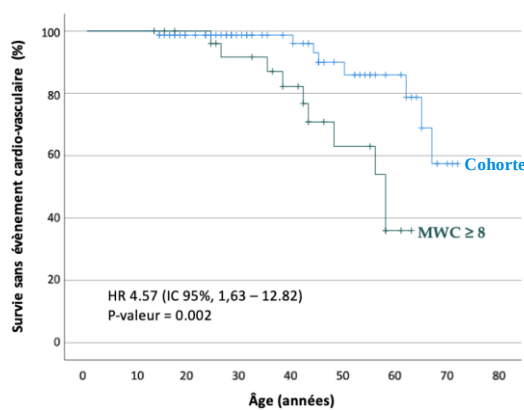


Figure 18. Courbe de survie sans ECV, en présence d'un score MWC ≥ 8



VII. Discussion

L'analyse de nos observations aboutit aux résultats suivants :

- a) Le taux de survie sans évènement cardio-vasculaire est de $78,3 \pm 6\%$ à 50 ans. Les âges moyen et médian pour la survenue du premier évènement cardio-vasculaire sont de 62 et 67 ans respectivement.
- b) L'hypertension artérielle [HR 5,10 (IC 95% 1,90 – 13,70), p-valeur <0,001], l'hypertriglycémie [HR 3,06 (IC 95% 1,10 – 8,50), p-valeur = 0,02] et un score MWC ≥ 8 [HR 4,57 (IC 95% 1,63 – 12,82), p-valeur = 0,002] augmentent significativement le risque de présenter un évènement cardio-vasculaire.
- c) Le génotype n'est pas un facteur assez discriminant pour déterminer la survenue d'évènements cardio-vasculaires dans notre étude ($p > 0,05$).
- d) Seuls 26% des patients traités atteignent les valeurs cibles souhaitées de LDL-cholestérol.
- e) Le pourcentage de screening en cascade chez les cas-index est de 44%

TRAITEMENT

Nous avons analysé, d'une part, la réponse aux traitements hypolipémiants chez nos patients atteints d'HF. La thérapie la plus utilisée demeure la statine (90% des patients traités), associée à de l'ézétimibe dans 53% des cas. Nous constatons que, globalement, la réponse aux traitements n'est pas optimale dans notre population de patients. En effet, le taux de réussite de traitement, définie par l'atteinte d'un taux de LDL-cholestérol sanguin adéquat par rapport au risque cardio-vasculaire du patient, ne s'élève qu'à 1 patient sur 4 (26%). Cela peut s'expliquer par une thérapie insuffisamment puissante (dose faible et/ou molécule inadaptée) et/ou par une mauvaise compliance au traitement. Ce pourcentage varie en fonction des caractéristiques génétiques de la mutation (classe de mutation et/ou nombre de mutations retrouvés chez un patient) (voir Tableau 5). Le pourcentage de réussite le plus élevé est retrouvé chez les patients présentant une mutation de classe 4/5 (56%). Les patients touchés par une mutation de classe 3/5 ont un moins bon pourcentage de réussite (33%). Seul 1 patient sur 3 atteints donc la valeur cible de LDL-cholestérol sous thérapie hypolipémiante. Les taux de réussite sont encore moins bons chez les patients présentant une mutation de classe 5/5 (26% de réussite) et chez ceux portant au moins 2 mutations pathogènes (20%).

La classe de mutation représente le degré de certitude de pathogénicité de la mutation. Ce degré de certitude est déterminé par différentes analyses, entre autres par la fréquence à laquelle la mutation a été rapportée dans la littérature tout en étant associée à des phénotypes pathologiques, par des tests de reproduction de la mutation et d'analyse in vitro de la fonction protéique résultante, et par des analyses phylogénétiques (44). Il existe 5 classes de mutations différentes selon l'ACMG (American College of Medical Genetics) : classe 1/5 = bénin ; classe 2/5 = probablement bénin ; classe 3/5 = signification incertaine ; classe 4/5 = probablement pathogène ; classe 5/5 = pathogène. La classe de mutation 3/5 représente une classe pour laquelle nous ne disposons pas de suffisamment de données et donc de certitude que pour affirmer ou infirmer le caractère délétère d'une mutation. Étant donné que le pourcentage de réussite de traitement et la prévalence de patients caractérisés d'un risque cardio-vasculaire très élevé étaient plus élevés dans la classe 3/5 que dans la classe 4/5, nous nous sommes penchés sur les différentes mutations 3/5 que nous avons dans notre étude et nous avons analysé leur histoire clinique. Nous retrouvons 13 patients atteints d'une mutation 3/5. Parmi ces 13 cas, nous relevons 6 mutations différentes, 4 touchant le gène LDLR et 2 touchant le gène PCSK9. L'âge moyen ($\pm$ DS) auquel le diagnostic a été posé, pour toutes ces mutations, est de 43 ans ($\pm$ 22). L'âge moyen actuel ($\pm$ DS) de ces patients est de 48 ans ($\pm$ 21). Malgré ces âges jeunes, nous retrouvons des antécédents cardio-vasculaires chez 4 de ces 13 patients, dont 3 sont rencontrés chez des patients partageant la même mutation, à savoir la mutation *c.2389G>T* affectant le gène LDLR.

Nous avons, conséquemment, analysé le profil des 5 patients atteints de cette mutation *c.2389G>T*. Les patients n°1 et n° 2 ont actuellement 23 et 24 ans respectivement. Ils ont été diagnostiqués à 13

et 15 ans. Ils ne présentent aucun antécédent cardio-vasculaire ni aucun signe de dépôt lipidique tissulaire (arc cornéen, xanthome, xanthelasma). Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'ils sont jeunes, et qu'ils sont traités depuis leur diagnostic, c'est-à-dire depuis l'adolescence. Les 3 autres patients sont ceux présentant des profils pathogènes. Le patient n° 3, âgé de 53 ans et diagnostiqué à 44 ans, a comme antécédents de l'athérosclérose carotidienne bilatérale depuis ses 35 ans, un infarctus ayant bénéficié d'une angioplastie à l'âge de 42 ans, et une resténose avec mise en place d'un nouveau stent à l'âge de 43 ans. Le patient n°4, âgé de 77 ans et étant diagnostiqué depuis ses 67 ans, a présenté un AIT à 58 ans, a bénéficié d'un stenting fémoral à 66 ans, d'une angioplastie périphérique à 67 ans, d'un remplacement valvulaire aortique à 67 ans également, d'une endartériectomie carotidienne à 68 ans, d'une angioplastie de l'artère fémorale à 69 ans, a présenté un NSTEMI à 73 ans et une occlusion de la carotide interne gauche à 76 ans. Par ailleurs, il souffre d'HTA et présente une stéatose hépatique. Le dernier patient, patient n°5 âgé de 80 ans et diagnostiqué depuis ses 75 ans, a présenté un infarctus à 38 ans, a bénéficié d'un stent à 44 ans, présente de l'athérosclérose carotidienne bilatérale depuis ses 57 ans, a bénéficié d'un pontage aorto-coronarien pour maladie des 3 vaisseaux à 62 ans, a présenté un AIT à 64 ans et a subi une endartériectomie fémorale à 71 ans. En outre, ces 3 patients (patients n°3, n°4 et n°5) présentent un arc cornéen. Nous constatons que ces patients ont de lourds antécédents cardio-vasculaires et qu'ils appartiennent à une classe de mutation où le pourcentage de réussite de traitement n'est pas optimal (33%). Toutefois, cette corrélation ne peut être concluante à ce stade car la petite taille de l'échantillon, le manque de données objectives quant à la compliance thérapeutique et l'hétérogénéité des facteurs de risques CV concomitants sont tous des éléments rendant difficile l'attribution d'un lien de causalité entre la mutation spécifique *c.2389G>T* et le relatif échec thérapeutique.

STRATIFICATION DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

L'âge moyen de survenue du premier évènement cardio-vasculaire dans notre cohorte, tous sexes confondus, est de 62 ans. L'âge médian est de 67 ans. Les évènements cardio-vasculaires reprennent les infarctus myocardiques, les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les athéroscléroses aortiques, carotidiennes et autres maladies vasculaires périphériques.

Dans la littérature, il est rapporté que l'âge moyen de survenue d'un premier infarctus myocardique dans la population générale, sans hypercholestérolémie monogénique, est de 65 ans chez les hommes et 72 ans chez les femmes (45).

Les courbes de survie en fonction des différents génotypes retrouvés dans notre population ne permettent pas de mettre en évidence une influence statistiquement significative du génotype ($p>0,05$). La classe de mutation et le nombre de mutations que présentent nos patients ne sont donc pas des facteurs assez discriminants pour déterminer la survenue d'évènements cardio-vasculaires

dans notre étude. Cela s'explique probablement par le fait que la taille des échantillons n'est pas suffisamment grande.

L'étude de l'influence de co-facteurs sur la stratification du risque cardio-vasculaire met en évidence une augmentation du risque cardio-vasculaire pour 3 facteurs étudiés sur 6. En effet, le hazard ratio (HR) s'élève à 5,10 pour l'hypertension artérielle ($p < 0,001$), 3,06 pour l'hypertriglycémie ($p = 0,02$) et 4,57 pour un score MWC ≥ 8 ($p = 0,002$). Les valeurs obtenues pour le tabagisme, le diabète et le taux de Lp(a) ≥ 70 nmol/L sont statistiquement non-interprétables ($p = 0,54$, $p = 0,15$ et $p = 0,85$ respectivement).

L'HTA et l'hypertriglycémie sont des facteurs de risque cardio-vasculaire bien connus dans la littérature (46) et (47). Avec nos résultats, nous objectivons à nouveau l'impact significatif qu'ils peuvent avoir et concluons qu'il est primordial de contrôler au mieux ces comorbidités chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale afin de diminuer la sévérité de leur pronostic en terme de survenue d'évènement cardio-vasculaire. De plus, ces comorbidités déterminent le « risque cardiovasculaire résiduel ». Cela signifie que malgré un traitement hypolipémiant bien conduit et des valeurs de LDL-cholestérol satisfaisantes, il persiste un certain risque cardio-vasculaire lié à la présence de l'une ou l'autre comorbidité (48). Par exemple, en cas d'hypertriglycémie, les triglycérides sont le reflet d'une élévation des taux de lipoprotéines athérogènes riches en triglycérides mais contenant aussi du cholestérol (à savoir, les chylomicrons et leurs remnants, les VLDL et les IDL) (49). Cela va favoriser l'athérosclérose et la survenue d'ECV, malgré un abaissement thérapeutique du LDL-cholestérol. Il faut donc tâcher à prendre en charge ces comorbidités individuellement afin d'optimiser la réduction des facteurs de risques cardio-vasculaires (48).

En ce qui concerne le score MWC, le hazard ratio est, à nouveau, significativement augmenté. Ce score tient compte des antécédents personnels et familiaux, des valeurs sanguines de LDL-cholestérol et de la présence ou non de dépôts lipidiques tissulaires (arc cornéen, xanthome) (43). Chez un patient n'ayant pas bénéficié d'une analyse génétique, les scores MWC et DLCN sont identiques. Ce hazard ratio de 4,57 pourrait par conséquent être extrapolable chez une personne ayant un score DLCN ≥ 8 , score majoritairement utilisé dans nos pays. L'intérêt d'avoir étudié ce paramètre était de pointer l'importance de l'utilisation de ces scores, car en plus de leur utilité dans la détermination du diagnostic, ils font preuve d'intérêt dans le pronostic de l'hypercholestérolémie monogénique.

PRISE EN CHARGE

Pour évaluer la prise en charge de l'HF chez nos patients, nous avons analysé les différents contextes ayant fait suspecter une HF chez un patient initialement non connu pour cette pathologie, les méthodes ayant permis de poser le diagnostic et le pourcentage de cas-index ayant bénéficié d'un dépistage familial.

Près de la moitié de nos patients (51%) sont entrés dans la maladie grâce à un dépistage familial. 41% ont été suspectés de HF suite à des taux de LDL-cholestérol élevé (LDL-cholestérol > 190 mg/dL ou LDL-cholestérol élevé à un âge précoce) (2) et 8% ont été suspectés suite à un évènement cardio-vasculaire précoce. Le fait que plus de la moitié des patients de notre étude ait eu un diagnostic en bénéficiant d'un screening familial prouve que la détection des cas-index est encore insuffisante. Sans le dépistage, ces patients auraient probablement eu leur diagnostic plus tard dans leur vie, voire trop tard. Afin d'éviter cela, les professionnels de la santé devraient être davantage sensibilisés quant à l'utilisation du score DLCN, qui, finalement, est un score peu complexe ne requérant que de l'information découlant d'une simple anamnèse, d'un examen clinique et d'une prise de sang.

Concernant la méthode diagnostique, nous observons que la majorité de nos patients (88%) ont leur diagnostic d'HF grâce à un testing génétique. Les 12% restants ont eu leur diagnostic confirmé avec un calcul du score DLCN.

Quant au screening génétique familial, nous constatons qu'il n'a été réalisé que chez 44% de nos cas-index. Les praticiens détectant une HF ont invité les patients à informer leur famille, mais l'initiative est peut-être manquante chez les patients et/ou les familles. Cela pourrait être largement amélioré, avec une meilleure sensibilisation à la pathologie et des rappels d'invitation lors des consultations (29).

INCIDENCE D'ACCIDENTS CARDIO-VASCULAIRES

Nous avons trouvé intéressant d'analyser si, malgré une thérapie suivie, des accidents cardio-vasculaires avaient eu lieu après un diagnostic confirmé ou si des accidents cardio-vasculaires ont été plus fréquemment associés à certains facteurs.

Nous constatons que 6% des patients ont eu un évènement CV post-diagnostic. Ce pourcentage de 6 semble raisonnable, mais il est important de noter que l'âge moyen ($\pm$ DS) de nos patients ayant un diagnostic positif d'HF n'est que de 41 ans ($\pm$ 19). Afin de comparer cette donnée avec la littérature, nous avons analysé une étude s'étant intéressée à la survenue d'ECV après une maladie coronarienne chez des sujets âgés de 18 à 40 ans. Un diagnostic certain d'HF, sur base d'un DLCN $\geq$ 8, n'a été posé que chez 4,3% de ces patients. Néanmoins, le taux d'ECV post-maladie coronarienne s'élève à 18% dans cette étude, et le hazard ratio pour les patients atteints d'HF est de 2,30 (50). Ces deux pourcentages demeurent trop élevés pour des patients jeunes ayant un diagnostic confirmé. Il est donc crucial d'optimiser la prise en charge et le traitement de cette population.

Parmi les facteurs pouvant impacter la morbidité de la maladie, nous retrouvons la lipoprotéine (a) et nous avons corrélié les taux de Lp(a) $\geq$ 200 nmol/L à la présence de sténoses aortique. Nous constatons que 29% des patients (2 patients sur 7) présentant un taux de Lp(a) $\geq$ 200 nmol/L souffrent de sténose aortique (Tableau 2). Ce taux n'est pas extrapolable car la taille de l'échantillon sur lequel il a été calculé est faible. Toutefois, cela reste une piste à exploiter car il a été prouvé dans la littérature que la

lipoprotéine (a) favorise la survenue de sténose aortique (14). En outre, bien que notre taux de 29% dispose d'une interprétation limitée, il reste très différent de la prévalence de sténose aortique dans la population normale, chez des patients âgés de 60 ans ou plus, où il ne s'élève qu'à 2% (51).
Finalement, nous avons calculé le pourcentage de mortalité dans notre population qui est nul (0%).

STATINE ET DIABÈTE

La production d'un état d'insulino-résistance, voire l'augmentation de l'incidence de nouveaux cas de diabète secondaire à l'utilisation des statines a été démontrée dans plusieurs études (42). Dans la nôtre, aucun cas de diabète de novo ni d'aggravation d'un diabète préexistant n'a cependant été décelé. Cela peut s'expliquer par le fait que la prévalence des patients diabétiques n'était que de 5,5% (11 patients sur 200) dans notre étude, et que la plupart de ces patients n'avaient pas leur suivi endocrinologique aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. Il nous manquait donc des informations quant à leur médication et leur suivi diabétique.

VIII. Conclusion

L'hypercholestérolémie monogénique est une maladie génétique s'accompagnant de phénotypes variés. Nous avons analysé différents facteurs (génétiques, biologiques et environnementaux) afin de déterminer s'ils avaient une influence sur le phénotype et s'ils pouvaient entraîner des tableaux cliniques plus sévères. Le degré de pathogénicité d'une mutation et le nombre de mutations que porte un patient aggravent son pronostic médical par diminution de l'efficacité aux traitements hypolipémiants classiques. Il est donc intéressant de réaliser une analyse génétique, même lorsque le DLCN suffit à diagnostiquer une hypercholestérolémie, afin de traiter au mieux le patient. Outre l'aspect génotypique, des comorbidités telles que l'HTA et l'hypertriglycémie sont des facteurs pour lesquels un suivi et un bon contrôle sont exigés car leur présence péjore significativement le risque cardio-vasculaire, et par conséquent, le pronostic de l'HF. Au-delà des facteurs conditionnant la sévérité de la maladie, le score DLCN semble intéressant à calculer car, outre son intérêt diagnostique, il est associé à un risque cardio-vasculaire nettement majoré lorsqu'il est supérieur ou égal à 8 (en l'absence d'analyse génétique). Il apporte donc, lui aussi, des informations quant au pronostic.

Concernant la prise en charge de la HF en Belgique, une meilleure sensibilisation quant au sous-diagnostic de la maladie et à ses enjeux devrait être réalisée. Cette sensibilisation doit être faite du côté des professionnels de la santé, afin d'avoir une meilleure détection des patients (anamnèse complète, utilisation du score DLCN,...) mais également du côté des patients en vue d'améliorer le dépistage familial. De surcroît, le suivi pourrait être considérablement amélioré en conscientisant davantage les patients quant à l'intérêt de leur médication et/ou en intensifiant les molécules utilisées, car le taux d'efficacité des traitements est faible. Cela permettrait d'améliorer la survie sans événement cardio-vasculaire chez les patients atteints de HF.

Par ailleurs, la lipoprotéine (a) est une lipoprotéine athérogène dont les taux sont généralement majorés dans l'HF. Elle augmente, indépendamment de l'HF, le risque cardio-vasculaire (46). Malheureusement, nous ne disposons pas de données définitives quant à la Lp(a) et espérons que davantage d'études seront réalisées afin de mieux définir son impact sur l'hypercholestérolémie monogénique.

Finalement, 15 patients de notre cohorte se sont retrouvés avec une analyse génétique négative malgré un score DLCN ≥ 5 (catégories « diagnostic probable d'HF » et « diagnostic certain d'HF »). Ces patients ont été retenus et une analyse plus approfondie de leur génome va leur être proposée afin de déterminer si de nouvelles mutations, touchant des gènes autres que les gènes LDLR, APOB et PCSK9, pourront être décelées. Leur analyse génétique négative peut également s'expliquer par un faux négatif, par la présence d'une hypercholestérolémie polygénique ou encore par la présence d'une dyslipidémie génétique mixte.

IX. Abréviations

LDLR = récepteur aux LDL
APOB = apolipoprotéine B
PCSK9 = proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9
CUSL = Cliniques Universitaires Saint-Luc
Score DLCN = score “Dutch Lipid Clinical Network”
HF = hypercholestérolémie familiale
HMG-CoA = hydroxyméthylglutaryl-CoA
NPC1L1 = Niemann-Pick C1-like 1
VLDL = lipoprotéine de très basse densité
IDL = lipoprotéine de densité intermédiaire
LDL = lipoprotéine de basse densité
HDL = lipoprotéine de haute densité
Lp(a) = lipoprotéine (a)
Apo-A = apolipoprotéine A
Apo-B = apolipoprotéine B
ACAT = Acyl-CoA: cholesterol acyltransferase
LPL = Lipoprotéine Lipase
CETP = Cholesteryl Ester Transfer Protein
HFHe = hypercholestérolémie familiale hétérozygote
HFHo = hypercholestérolémie familiale homozygote
LCAT = Lecithine Cholestérol Acyl Transférase
SREBP = Sterol Regulatory Element-Binding Proteins
AVC = accident vasculaire cérébral
LDL-C = LDL-cholestérol
BMI = Body Mass Index
CV = cardio-vasculaire
FR CV = facteur de risque cardio-vasculaire
HR = hazard ratio
IC = intervalle de confiance
HTA = hypertension artérielle
Score MWC = score “Medped/Who Criteria”
ACMG = American College of Medical Genetics

X. Bibliographie

- (1) Soutar A-K. et Naoumova R-P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine* 2007; 4 (4): 214-225.
- (2) Descamps O-S. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain médical* 2008 ; 127 (1) : 3.
- (3) Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H-N. et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 2014; 35(32): 2146-57.
- (4) Béliard-Lasserre S. Registre national de l'hypercholestérolémie familiale : pourquoi et comment?. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2020 ; 14 (6) : 518-523.
- (5) Ridgway N. et Mcleod R. Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes. *Elsevier* 2015; 6: 1-40.
- (6) Lutton C. Dynamique du cholestérol et des acides biliaires. Aspects comparatifs. *Reproduction Nutrition Development* 1990 ; 30 (2) : 145-160.
- (7) Kapourchali F-R., Surendiran G, Goulet A. et al. The role of dietary cholesterol in lipoprotein metabolism and related metabolic abnormalities: a mini-review. *Critical reviews in food science and nutrition* 2016; 56 (14): 2408-2415.
- (8) Soliman G-A. Dietary cholesterol and the lack of evidence in cardiovascular disease. *Nutrients* 2018; 10 (6): 780.
- (9) Garcia Mediavilla V., Bayon Darkistade J-E., Culebras Fernandez J-M. et al. Hepatic metabolism of cholesterol. *Nutricion hospitalaria* 1996; 11 (1): 37-42.
- (10) Betters J-L. et Yu L. NPC1L1 and cholesterol transport. *Febbs Letters* 2010; 584 (13): 2740-7.
- (11) Walker H-K., Hall W-D. et Hurst J-W. Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. *Butterworth* 1990; 3 : 153-160.
- (12) Kenneth R et Feingold M-D. Introduction to lipids and lipoproteins. *Endotext* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
- (13) Bailey A., Mohiuddin S-S. Biochemistry, High Density Lipoprotein. *StatPearls* 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747209/>
- (14) Vuorio A., Watts G-F., Scheinder W-J. et al. Familial Hypercholesterolemia and elevated lipoprotein (a): double heritable risk and new therapeutic opportunities. *Journal of Internal Medicine* 2020; 287 (1): 2-18
- (15) Likoazar A-R., Zavrtanik M. et Sebestjen M. Lipoprotein (a) in atherosclerosis: from pathophysiology to clinical relevance and treatment options. *Annals of Medicine* 2020; 52 (5): 162-177.
- (16) Bouhairie V-E. et Goldberg A-C. Familial hypercholesterolemia. *Cardiology clinics* 2015; 33 (2): 169-179.
- (17) Nielsen L-B. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996; 123 (1-2): 1-15.
- (18) Rafieian-Kopaei M., Setorki M., Doudi M. et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International journal of preventive medicine* 2014; 5 (8): 927.
- (19) Migliara G., Baccolini V., Rosso A. et al. Familial hypercholesterolemia: a systematic review of guidelines on genetic testing and patient management. *Frontiers in public health* 2017; 5: 252.
- (20) Pirahanchi Y., Sinawe H. et Dimri M. Biochemistry, LDL-cholesterol. *Statpearls* 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519561/>
- (21) Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Uribe K-B. et al. Mutation type classification and pathogenicity assignment of sixteen missense variants located in the EGF-precursor homology domain of the LDLR. *Scientific reports* 2020; 10 (1): 1-11.

- (22) Rabès J-P., Varret M. et Boileau C. L'hypercholestérolémie familiale 25 ans après. II-Formes non-liées au récepteur des LDL. 1997.
- (23) Lambert G., Costet P. Krempf M. *et al.* PCSK9: un nouveau gène impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale. *Médecine/sciences* 2004 ; 20 (12) : 1068-1070.
- (24) Handelsman Y. et Lepor N-E. PCSK9 Inhibitors in Lipid Management of Patients With Diabetes Mellitus and High Cardiovascular Risk : A Review. *Journal of the American Heart Association* 2018; 7: 13.
- (25) Peterson A-S., Fong L-G. et Young S-G. PCSK9 function and physiology. *Journal of lipid research* 2008; 49 (7): 1595-1599.
- (26) Blesa S., Vernia S., Garcia-Garcia A-B. *et al.* A new PCSK9 gene promoter variant affects gene expression and causes autosomal dominant hypercholesterolemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93 (9): 3577-3583.
- (27) Bell A. et Shreenath A-P. Xanthoma. *StatPearls* 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965912/>
- (28) Alnouri F, Al-Allaf F-A, Athar M. *et al.* Xanthomas Can Be Misdiagnosed and Mistreated in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients: A Call for Increased Awareness Among Dermatologists and Health Care Practitioners. *Global Heart* 2020; 15: 1.
- (29) Descamps O-S., Van Caenegem O., Hermans M. *et al.* A Belgian consensus strategy to identify familial hypercholesterolemia in the coronary care unit and its subsequent cascade screening and treatment: BEL-FaHST. *Atherosclerosis* 2018; 277: 369-376.
- (30) Nair P-A et Singhal R. Xanthelasma palpebrarum—a brief review. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology* 2018; 11: 1.
- (31) McGowan M-P., Dehkordi S-H., Moriarty P-M et Duell B-P. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8: 24.
- (32) Vaezi Z. et Amini A. Familial Hypercholesterolemia. *StartPearls* 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556009/>
- (33) Yamamoto A., Kamiya T., Yamamura T. *et al.* Clinical features of familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (1): 166-74.
- (34) Yasar U. et Sansoy V. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir* 2014; 42: 1-9.
- (35) Sharifi M., Futema M., Nair D. *et al.* Genetic architecture of familial hypercholesterolaemia. *Current cardiology reports* 2017; 19 (5): 44.
- (36) Rosenson R-S. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with drugs other than statins and PCSK9 inhibitors. *UpToDate* 2021. <https://www.uptodate.com/contents/low-density-lipoprotein-cholesterol-lowering-with-drugs-other-than-statins-and-pcsk9-inhibitors?csi=789edf92-e68e-4f9c-82f3-a741bd1d5933&source=contentShare>
- (37) Bardolia C., Amin N-S et Turgeon J. Emerging Non-statin Treatment Options for Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2021; 8: 789931.
- (38) Perreault L. Obesity in adults: drug therapy. *UpToDate*, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy?csi=f0f6e207-5f84-493f-be40-4438e601c5cf&source=contentShare>
- (39) Rosenson R-S., De Ferranti S-D. et Durrington P. Treatment of drug-resistant hypercholesterolemia. *UpToDate* 2020. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-drug-resistant-hypercholesterolemia?csi=01abf1b5-5f73-459a-89ce-5b5188f9ceb3&source=contentShare>
- (40) Lambert C-T., Sandesara P, Isadinso I. *et al.* Current treatment of familial hypercholesterolaemia. *European Cardiology Review* 2014; 9 (2): 76.

- (41) Cegla J., Dermot R., Neely G. et al. HEART UK consensus statement on Lipoprotein(a): A call to action. *Atherosclerosis* 2019; 291: 62-70.
- (42) Mansi I-A., Chansard M. et Lingvay I. Association of Statin Therapy Initiation with Diabetes Progression. *Journal of the American Medical Association* 2021; 181(12): 1562-1574.
- (43) Mytilinaiou M., Kyrou I., Khan M., et al. Familial Hypercholesterolemia: New Horizons for Diagnosis and Effective Management. *Frontiers in Pharmacology* 2018; 9: 707.
- (44) Unai G-G., Asier B-V., Kepa B., et al. Mutation type classification and pathogenicity assignment of sixteen missense variants located in the EGF-precursor homology domain of the LDLR. *Scientific reports* 2020; 10: 1-1727.
- (45) Go AS., Mozaffarian D., Roger VL., et al. Older Americans & Cardiovascular Diseases. *Circulation* 2013; 127: e6-e245.
- (46) Petrie J-R., Guzik T-J et Touyz R-M. Diabetes, Hypertension and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian Journal of Cardiology* 2018; 34 (5): 575-584.
- (47) Pejic R. et Lee D. Hypertriglyceridemia. *Journal of the American Board of Family Medicine* 2006; 19(3): 310-316
- (48) Fruchart J-C., Hermans M. et Amarenco P. Lipid-related residual risk: lessons from PROMINENT?. *R3I Editorial* 2022. <https://www.r3i.org/editorial-163>
- (49) Ginsberg H-N., Packard C-J., Chapman M-J. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal* 2021; 42: 4791 – 4806.
- (50) Wang X., Cai G., Wang Y., et al. Comparison of long-term outcomes of young patients after a coronary event associated with familial hypercholesterolemia. *Lipids in Health and Disease* 2019; 131: 18.
- (51) Goody P-R., Hosen M-R, Christmann D. et al. Aortic Valve Stenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2020; 40: 885-900.

