édition génétique et hérédité

DECEMBRE 2021

P 206097
DÉPÔT GENT X

édito
LA CARDIOLOGIE ENTRE DANS UNE NOUVELLE ÈRE.

échos de la Ligue
PODCASTS
CAMPAGNE DIABÈTE
CAMPAGNE CHOLESTÉROL

definition
LES AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES GÉNÉTIQUES

facteur de risque
LE SCORE DE RISQUE POLYGÉNIQUE

cœur & artères

JOURNAL DE LA LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE

appel aux **dons**

LA LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE, L'ASSOCIATION QUI SE BAT POUR VOTRE CŒUR DEPUIS 50 ANS.

Laissez parler votre cœur, faites un don à la Ligue.
Vous pouvez nous aider à sauver des vies.

La Ligue Cardiologique Belge ne reçoit aucune subvention de l'État.
Nous faisons appel à votre générosité pour nous aider à poursuivre notre mission de prévention et à lutter contre l'une des premières causes de mortalité en Belgique : les maladies cardiovasculaires.

De tout cœur **MERCI !**

LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE
BE77 0010 2495 4742
BIC : GEBABEBB

Les dons sont fiscalement déductibles à partir de 40 € par an.
Dans ce cas, vous recevrez une attestation fiscale.

VEF-AERF

GÉNÉTIQUE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES: LA CARDIOLOGIE ENTRE DANS UNE NOUVELLE ÈRE

PROF. ANTOINE BONDUE, PRÉSIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA LIGUE

Qu'il s'agisse de maladies rares ou fréquentes, les maladies cardiovasculaires sont associées à des facteurs qui pour certains d'entre- eux sont « en nous » (ou intrinsèques), et d'autres acquis (liés principalement à notre mode de vie, notre environnement, notre exposition à des toxiques,....). Pour toutes les maladies cardiovasculaires, il existe un poids de l'hérédité, de notre bagage génétique, qui sera très variable selon la situation ou la maladie considérée. La génétique est en fait une réalité derrière la plupart des maladies cardiovasculaires, mais avec une intensité variable. En pratique il est important de prendre le temps de bien mesurer la part de l'hérédité pour chacun, ou plutôt pour chaque famille, en prenant le temps notamment de s'intéresser à l'histoire familiale.

Le spectre des déterminants génétique est large, et leur influence très variable. Attention, génétique ne signifie pas toujours maladie rare, car une hérédité peut se cacher derrière des situations fréquentes comme l'hypertension artérielle, le surpoids, le diabète, l'hypercholestérolémie,... De manière schématique, on peut identifier des variants génétiques rares (présents chez moins d'une personne sur 2000 ; associés donc à des maladies plus ou moins rares), et pour lesquels la présence d'un seul variant suffit à expliquer le risque d'une maladie. C'est le cas des maladies qu'on appellera « monogéniques ». A l'inverse, il peut s'agir d'une accumulation de variants fréquents, échangés entre quasi tous les individus, qui seuls à seuls ne suffisent pas à donner un risque face à une maladie, mais dont l'accumulation chez certains individus entraîne un risque majoré. C'est le cas des déterminants « polygéniques », éléments clés dans notre risque cardiovasculaire. De nos jours, on s'accorde pour estimer que 30 à 50 % de notre risque cardiovasculaire est non modifiable par des mesures diététiques ou d'hygiène de vie, et déterminé par ces variants génétiques.

Dans ce numéro de « cœur et artères », nous vous invitons à découvrir le rôle de la génétique dans la prévention cardiovasculaire, alors que les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité dans notre pays. Par la génétique, la cardiologie évolue en permettant une meilleure définition des affections que présentent les patients. De ce fait, elle offre la possibilité d'une

SOMMAIRE

3 • édito
GÉNÉTIQUE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES : LA CARDIOLOGIE ENTRE DANS UNE NOUVELLE ÈRE.

4 • vocabulaire
COMPRENDRE LE VOCABULAIRE DES GÉNÉTICIENS

5 • définition
LES AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES GÉNÉTIQUES : DES MALADIES À VIE MAIS QUI SONT LOIN D'ÊTRE FATALES !

7 – 11 • parole aux associations

8• facteur de risque
LE SCORE DE RISQUE POLYGÉNIQUE

9 • échos de la Ligue
PODCASTS
CAMPAGNE DIABÈTE
CAMPAGNE CHOLESTÉROL

12 • nouveautés
L'ANALYSE GÉNÉTIQUE EST-ELLE L'AVENIR DE LA PRÉVENTION ?

15 • dictionnaire
L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

17 • question/réponse

18 • ils nous soutiennent

20 • à table !

meilleure définition du pronostic du patient, et ouvre les portes d'une approche « personnalisée » de prise en charge, parfois via le recours à des thérapies ciblées. Aussi, la génétique permet d'offrir des outils aux familles pour mieux mesurer le risque face aux maladies cardiovasculaires, et mettre en place des stratégies pour protéger les proches, voire les générations futures. Au-delà du contrôle du risque génétique, connaître son risque face à une maladie cardiovasculaire permet de mettre en place un suivi adéquat, de protéger les individus à risque (parfois via des modifications d'habitudes de vie ou le recours à des traitements) pour en modifier le décours, voire leur éviter des maladies. Notre société doit se préparer à rencontrer les enjeux de la génétique, qui n'est plus une médecine futuriste en cardiologie.

Bonne lecture !

COMPRENDRE LE VOCABULAIRE DES GÉNÉTICIENS :

Gêne : Séquence de nucléotides (lettres du code génétique et constituants de l'ADN) déterminant un élément de notre organisme, via une protéine (qui est donc codée). Un gène est une région du génome exprimée, dont la fonction est connue ou pas. Il se situe à un endroit précis du génome appelé « locus ». En situation normale, nous avons deux copies de chacun de nos gènes, chacune héritée de l'un de nos parents. Nous en avons environ 20000.

Génome : Ensemble des gènes et des régions non codantes, qui sont en fait les régions les plus importantes en quantité et les plus variables dans notre génome. On y retrouve notamment des régions régulatrices de l'expression des gènes.

Variant : Une altération de la séquence de l'ADN, soit dans un gène, soit dans une région non codante. Dans une région codante, un variant peut avoir un impact variable sur la séquence de la protéine correspondante : soit être silencieux (ne pas avoir d'effet), soit entraîner une modification de la séquence des acides aminés constituant la protéine, soit altérer la longueur de la protéine. Un variant dans une région non-codante peut altérer (ou pas) l'expression d'un gène. Il est important de souligner que toutes les variations de structure protéique ou toutes les modifications d'expression n'entraînent pas une altération fonctionnelle suffisante que pour engendrer une maladie : il est donc indispensable de classer les variants selon leur degré d'agressivité face à une maladie donnée car tous ne sont pas reconnus responsables de maladies. Attention la classification des variants peut changer au cours du temps et en fonction des connaissances. Aussi, certains variants peuvent avoir des effets protecteurs !

Mutation : Un variant responsable d'une maladie, sur base de critères bien définis.

Hérédité simple : Transmission de caractères héréditaires dans laquelle la présence d'un seul variant pathogène (ou mutation) permet d'expliquer l'observation (ou le phénotype). C'est le cas des maladies « monogéniques », en général rares (mais pas toutes), à transmission respectant les lois de Mendel.

Hérédité complexe : Transmission de caractères héréditaires dans laquelle la combinaison de plusieurs variants (fréquents) permet d'expliquer l'observation (ou phénotype). C'est un déterminant intrinsèque de notre risque cardiovasculaire, traduisant un risque familial plus flou.

Expression : L'intensité avec laquelle une maladie héréditaire s'exprime.

Pénétrance : La proportion d'individus porteurs d'un variant génétique et qui développent la maladie considérée, qui y est associée. La pénétrance peut être incomplète : certains individus porteurs de variants pathogènes ne développent pas toujours de maladie. Ce sont alors des porteurs « asymptomatiques », qui sont néanmoins à risque de transmettre à leur descendance. Attention une maladie peut apparaître avec l'âge, d'où la nécessité d'un suivi régulier et répété si on est dans une situation « à risque ». La pénétrance est souvent dépendante de l'âge

Epigénétique : Ensemble des facteurs qui modulent l'expression des gènes, mais sans en changer la séquence nucléotidique. Ce sont des modifications de l'état de notre ADN, qui module l'expression des gènes, et qui peuvent être modulés (notamment par des modifications de notre mode de vie, notre alimentation, l'exposition à des toxiques...). Les marqueurs épigénétiques peuvent également se transmettre, donnant une dimension supplémentaire à l'hérédité.

LES AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES GÉNÉTIQUES : DES MALADIES À VIE MAIS QUI SONT LOIN D'ÊTRE FATALES !

PROF. JULIE DE BACKER, UZ GENT

En médecine, le développement et les progrès du diagnostic génétique et, plus récemment, du traitement génétique, constituent une réussite majeure. Voici quelques décennies, les maladies génétiques étaient encore largement inconnues et le diagnostic génétique était une entreprise longue et coûteuse ; aujourd'hui, quiconque le souhaite peut faire cartographier l'ensemble de son génome en quelques semaines à un coût très acceptable, et de nouvelles maladies sont découvertes presque chaque jour. Sur la base de ces découvertes, des traitements ciblant les gènes sont désormais développés et peuvent servir à déceler non seulement des maladies génétiques rares, mais aussi des pathologies plus courantes.

Comme dans toute histoire à succès, il est également important de connaître les pièges. Cela implique la nécessité d'être correctement informé des avantages et des inconvénients des tests génétiques et — plus important encore — de l'interprétation des résultats et de leur signification pour le patient et sa famille. Dans la majorité des cas, l'identification d'un trouble génétique implique un suivi à vie. En revanche, elle ne signifie certainement pas une issue fatale, bien au contraire : dans un nombre croissant de cas, le diagnostic génétique ouvre la voie à de meilleures possibilités d'approche et de traitement personnalisés. Vous trouverez ci-dessous un bref aperçu de quelques principes de base ainsi qu'un état des lieux :

1. Types d'affections génétiques — le point de vue génétique

De nombreuses maladies cardiaques ont une origine génétique — c'est notamment ce qui explique l'incidence plus élevée de l'hypertension artérielle et des crises cardiaques au sein de certaines familles. La majorité de ces affections fréquentes ont un fond complexe ou polygénique, ce qui signifie qu'une combinaison de plusieurs facteurs génétiques (et environnementaux) est à l'origine de la maladie. Ces facteurs génétiques (ou variants) sont tous communs dans la population générale mais ont peu d'effet individuellement (on parle aussi de faible pénétrance). Détecter un tel profil génétique n'est pas si facile, mais c'est de plus en plus fréquent ces dernières années avec ce que l'on appelle les « scores de risque polygénique (SRP) ». L'utilisation de ces SRP dans la pratique clinique n'est pas encore recommandée, mais elle sera certainement plus répandue à l'avenir.

Outre ces affections courantes, il existe également un certain nombre de pathologies causées par des variants à effet modéré qui, lorsqu'ils se combinent à d'autres facteurs, induisent la maladie ; cela s'observe souvent dans des cas sporadiques ou dans de petites familles, comme certains cas d'anévrisme aortique. On parle alors de troubles oligogénétiques.

Enfin, il existe un groupe de maladies monogénétiques rares dont le tableau clinique s'explique par un seul facteur génétique très puissant. Elles présentent généralement un mode de transmission mendélien, qui, pour les maladies cardiaques, est autosomique dominant dans la majorité des cas, ce qui signifie que toutes les générations sont touchées à 50 % et qu'elles affectent les hommes et les femmes sans discrimination. C'est principalement pour ces affections que les possibilités de diagnostic et de traitement fondées sur l'origine génétique (variant) ont beaucoup progressé ces dernières années.

2. Types d'affections génétiques — le point de vue cardiaque

Au sein de la cardiologie, l'ensemble du spectre pathologique comporte des exemples de troubles génétiques (la figure 1 présente quelques exemples par groupe génétique). On constatera que plusieurs affections relèvent de différentes catégories, ce qui signifie par exemple que pour l'hypercholestérolémie familiale, des formes monogénétiques, oligogénétiques et polygénétiques ont été décrites. Les principales entités monogénétiques comprennent les cardiomyopathies ou maladies du muscle cardiaque sous diverses formes, les arythmies cardiaques héréditaires, les maladies héréditaires de l'aorte, les cardiopathies congénitales, l'hypertension pulmonaire et l'hypercholestérolémie familiale. Il est important de noter que pour certaines de ces affections, il existe un chevauchement significatif. Cela signifie que les variantes génétiques à l'origine de la cardiomyopathie peuvent non seulement donner lieu à différents types de cardiomyopathie, mais aussi être responsables d'arythmies cardiaques sans que le muscle cardiaque présente une atteinte de façon manifeste.

La figure représente ces affections sous forme graphique

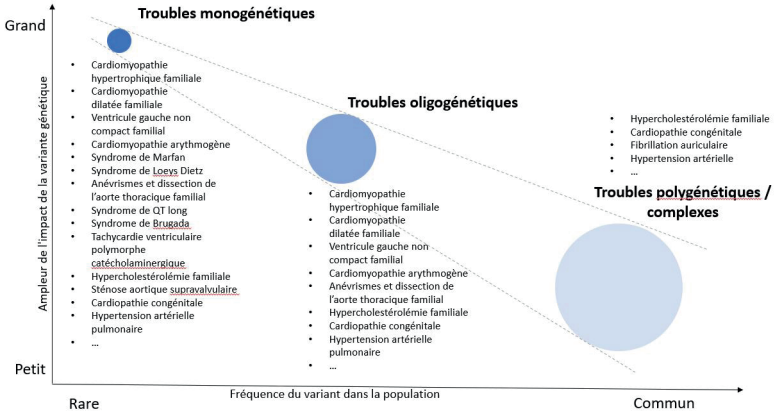


Figure 1 : Représentation graphique de la pathologie génétique cardiaque en fonction de la fréquence du variant génétique dans la population (axe X) et de l'effet du variant génétique (axe Y) : les maladies génétiques rares sont causées par des variants à fort effet ; les variants plus courants à faible effet sont à la base de maladies polygénétiques plus complexes.

AF : fibrillation auriculaire ; AHT : hypertension artérielle ; AVC : cardiomyopathie arythmogène ; CHD : cardiopathie congénitale ; CPVT : tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique ; DCMP : cardiomyopathie dilatée ; FH: hypercholestérolémie familiale ; HCMP : Cardiomyopathie hypertrophique ; LQTS : Syndrome de QT long ; LVNC : ventricule gauche non compact ; PAHT : hypertension artérielle pulmonaire ; SVAS : sténose aortique supravalvulaire ; TAAD : anévrismes et dissection de l'aorte thoracique

3. Quand faut-il envisager une maladie génétique ?

En principe, il faut toujours être vigilant face à la possibilité d'une pathologie génétique, mais dans certains cas, le lien doit se faire plus rapidement. C'est particulièrement nécessaire en cas :

- de co-occurrence d'anomalies dans différents systèmes organiques, par exemple le syndrome de Marfan dans lequel, en plus des anomalies aortiques, des anomalies oculaires et squelettiques se produisent également.
- de jeunes patients
- d'occurrence familiale de l'affection. Pour une évaluation correcte, il est nécessaire d'établir un arbre généalogique sur 3 générations ; un examen clinique des parents au premier degré peut également être requis

4. Comment les tests génétiques fonctionnent-ils en pratique ?

Dans la grande majorité des cas, le test génétique sera effectué sur de l'ADN obtenu à partir d'un échantillon de sang. Exceptionnellement, cette analyse peut également être effectuée sur d'autres tissus, et un échantillon de salive peut également être utilisé de manière occasionnelle.

Dans tous les cas, il est essentiel que le test génétique soit assorti d'un accompagnement. Cela signifie que le patient (et parfois aussi sa famille) reçoit une explication sur les raisons pour lesquelles un test génétique est effectué et sur ce à quoi il faut s'attendre. Les patients doivent savoir que dans la plupart des cas, les tests génétiques ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic et qu'il y a souvent une réelle chance qu'aucune anomalie ne soit décelée. Dans certains cas, il peut être souhaitable de procéder à un nouveau test après quelques années. Les patients doivent également savoir que l'on découvre parfois des variantes qui n'ont pas de lien clair avec la maladie et qui ne peuvent donc pas être attribuées à la cause et ne peuvent pas donner lieu à des tests supplémentaires dans la famille. Les patients doivent être informés du caractère héréditaire de la maladie et savoir qu'en plus des tests génétiques, il est important de procéder à des tests cliniques sur leur descendance.

5. Pourquoi un test génétique ?

La décision de procéder ou non à un test génétique pour un patient ou une famille après un conseil adéquat appartient toujours au patient lui-même. Plusieurs arguments peuvent être avancés à cet égard :

Confirmation du diagnostic : comme on l'a vu plus haut, dans la majorité des maladies cardiaques génétiques, le diagnostic est établi sur la base d'un examen clinique. La détection d'un variant causal peut, dans de nombreux cas, fournir une confirmation moléculaire et apporter une réponse formelle à la question «pourquoi suis-je atteint de cette maladie?». On peut répondre à cette question de manière beaucoup plus concrète dans le cas de troubles monogénétiques que dans le cas de pathologies oligogénétiques et certainement polygénétiques. Dans ce dernier cas en particulier, il est important de noter que le profil génétique n'est bien souvent qu'un des facteurs qui déterminent la maladie. Cet aspect doit être considéré au même titre que les autres facteurs de risque cardiaque classiques, où une prédisposition génétique n'entraînera souvent une maladie que si d'autres facteurs sont également présents. Il est important que les patients le sachent et qu'ils n'adoptent pas une posture déterministe voulant que les personnes ayant un profil génétique favorable ne sont pas obligées de respecter un mode de vie sain et vice versa.

Possibilité de dépistage précoce (présymptomatique) dans la famille : une fois qu'un variant génétique causal a été mis en évidence, on peut vérifier s'il y a d'autres individus affectés au sein de la famille. Un tel « dépistage en cascade » est utile car — surtout chez les jeunes — on peut souvent poser un diagnostic précoce et donc entamer un traitement à un stade précoce.

Planification familiale : dans les affections monogénétiques, si une cause génétique est identifiée, des techniques prénatales/préimplantatoires peuvent être proposées pour éviter la transmission.

Médecine de précision : grâce à une meilleure connaissance de l'évolution naturelle de certaines affections génétiques et de la physiopathologie sous-jacente, il est de plus en plus possible d'affiner les politiques médicales. Quelques exemples :

- Ajuster la limite de la chirurgie aortique prophylactique en fonction de la cause génétique sous-jacente (plus faible pour les variants TGFBR1/2 que pour les variants FBN1)
- Abaisser le seuil de placement d'un défibrillateur automatique implantable chez les patients atteints de cardiomyopathie/arythmie causée par des variants uniques (tels que les variants de la Laminine A/C).
- Mise au point et application clinique du mavacamten, un inhibiteur de la myosine, fondée sur la connaissance des causes génétiques de la cardiomyopathie hypertrophique pour le traitement de la cardiomyopathie obstructive
- Inhibition sélective de la PCSK-9 par modification génétique (CRISPR-CAS) pour le traitement de l'hypercholestérolémie.

parole aux associations

ASSOCIATION BELGE DU SYNDROME DE MARFAN.

Notre association de patients a été mise sur pied il y a plus de 20 ans par un petit groupe de familles concernées par le Syndrome Marfan.

A l'époque cette maladie n'était pas bien connue et il s'agissait donc surtout pour eux d'unir leur forces et d'obtenir un maximum d'informations sur cette maladie. Le Syndrome de Marfan est considéré comme une maladie rare, bien qu'elle concerne probablement entre 2000 et 5000 personnes en Belgique.

C'est une affection qui affecte les tissus conjonctifs et est dite « multisystémique » : elle atteint plusieurs systèmes de l'organisme, là où les tissus conjonctifs sont particulièrement abondants. Le squelette, les yeux, la peau peuvent être touchés, mais l'atteinte la plus sévère- et la moins visible- est celle du cœur et des gros vaisseaux. Une dilatation de la première portion de l'aorte (aorte ascendante, encore dite bulbe aortique) peut évoluer vers un anévrysme, une déchirure de la paroi (dissection), et une rupture le plus souvent léthale.

Les valves du cœur peuvent également être affaiblies par la mauvaise qualité des tissus. Cette atteinte cardio-vasculaire évolue à l'insu de la personne si le diagnostic n'a pas été posé. Il est donc important que le syndrome soit reconnu le plus tôt possible dans la vie, ce qui implique que les médecins doivent repérer les autres signes qui caractérisent cette affection.

Un traitement précoce , une chirurgie préventive et un suivi rigoureux ont permis d'améliorer l'espérance de vie des personnes atteintes qui, il y a quelques décennies encore, ne dépassait guère l'âge de 40 ans.

C'est une maladie héréditaire.

Le gène en cause (FBN1 sur le chromosome 15) a été décrit en 1991, et depuis lors, plus de 3000 mutations différentes ont été décrites.

La transmission est de type autosomique dominante, la maladie frappe donc des familles entières avec des atteintes très variables chez les différents individus.

L'Association se veut être un lieu d'écoute pour les personnes qui ont reçu un diagnostic et pour leurs familles. Elle tâche de mettre à leur disposition des informations simples mais néanmoins précises au sujet de leur affection (site internet, brochures, journal trimestriel, liens) . Elle publie également des recommandations concrètes issues de publications récentes (Covid, mise en garde pour certains médicaments..)

Elle a contribué à la mise en place d'une consultation pluridisciplinaire Marfan aux Cliniques Universitaires St Luc où se font aussi bien les diagnostics que les suivis.

Elle propose la rencontre entre patients à l'occasion d'une journée des familles (annuelle) et de conférences médicales.

Elle tient un stand d'information lors de certaines Journées à thème ou certains congrès scientifiques.

Elle est le trait d'union entre patients et centres de recherche : elle stimule la participation des patients aux projets de recherche et organise des rencontres entre chercheurs/cliniciens et patients.

Elle est en lien avec les associations d'autres pays dans le but d'échanger expériences et approches (MEN= Marfan Europe Network). Elle fait partie d'organismes-coupole comme RadiOrg et Eurordis qui défendent les Maladies Rares auprès des instances officielles.

Enfin, elle soutient la recherche par des dons, provenant d'actions caritatives et des membres sympathisants.

www.marfan.be
info@marfan.be
Dr. Douchka PEYRA
O470 42 91 39
Rue du Beau Vallon 176,
5002 Saint-Servais

LE SCORE DE RISQUE POLYGÉNIQUE

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE DANS L'APPARITION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES DE NATURE ISCHÉMIQUE : L'INFARCTUS, L'AVC, L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ISCHÉMIQUE.

PROF. EMÉRITE JEAN-LUC VANDENBOSSCHE, ULB

Les maladies cardiovasculaires les plus fréquentes, celles qui se caractérisent par la formation progressive d'athéro-sclérose (ou dépôts de graisses) dans les parois des artères, sont de mieux en mieux connues et comprises : depuis la seconde partie du 20° siècle, on a progressivement découvert que ces maladies se développaient en présence de facteurs de risque extérieurs à la personne, liés principalement à son mode de vie et son alimentation. Ainsi, une alimentation trop abondante, trop riche en graisse et sucre, trop salée, un mode de vie trop sédentaire, et le tabagisme, ont été identifiés comme les facteurs de risque majeurs d'apparition d'infarctus et d'AVC.

Ces facteurs de risque étant, du moins en théorie, évitables, on a été étonné de constater qu'un nombre non négligeable de patients sans ces facteurs de risque développaient pourtant la maladie (jusqu'à 30%), et que d'autres, malgré qu'ils cumulaient plusieurs facteurs, restaient parfois de très longues années à l'abri. On s'est également rendu compte qu' il y avait des familles chez qui la maladie frappait tôt dans la vie plusieurs personnes apparentées, et que par contre, certaines familles semblaient particulièrement protégées. On a dû en déduire qu'il y avait autre chose que ces facteurs de risque cités plus haut, que probablement nous avions en nous, des facteurs intrinsèques, bénéfiques, ou défavorables, qui pouvaient moduler l'influence de ces facteurs de risque externes.

La recherche scientifique ne cesse de découvrir des nouvelles données. Par ailleurs, les techniques de génétique évoluant à grande vitesse, on a accès à une information de plus en plus large en un temps et à un prix raisonnables, permettant de progressivement faire rentrer cette information dans la réalité de la recherche, et parfois dans la pratique clinique.

Dans notre code génétique (ou génome) sont inscrits nos gènes, qui sont un peu comme les mots d'un immense texte, mots qui correspondent à des informations, c'est à dire des plans de fabrication des matériaux qui constituent et qui font fonctionner notre organisme. En particulier il s'agit des protéines, ces molécules si particulières, qui prennent des formes tridimensionnelles très précises, et qui servent à l'emboîtement de molécules dans des structures tridimensionnelles, afin que ces molécules réagissent entre-elles et puissent fonctionner correctement. La forme de ces protéines est donc essentielle pour leur bon fonctionnement. Or, il suffit parfois d'une erreur d'un des constituants des protéines que sont les acides aminés pour que la forme soit totalement différente. L'erreur dans le choix d'un acide aminé plutôt qu'un autre vient d' une variation parfois d'une seule lettre (une mutation), dans l'un des mots de notre code génétique.

Mais même lorsque les mots sont écrits correctement, il a été découvert qu'il y avait, dans le texte, à proximité des mots, des instructions qui influencent la force du mot, comme si par exemple le mot était écrit en gras, ou au contraire en petit caractère, ou souligné. Pour prendre un exemple concret, nous naissons tous avec deux yeux très similaires dans leur anatomie, mais leur couleur varie d'un individu à l'autre, avec des milliers de nuances, même si, très souvent, les enfants ont des yeux de couleurs très semblables à celles de leurs parents. Cette variation individuelle vient du fait que nous avons dans notre code génétique des millions de variants, sur environ 3 milliards de lettres, soit environ une lettre variant, d' une personne à l' autre, toutes les 300 lettres. Le nombre de lettres différentes de notre alphabet est limité à 4 lettres (A,T,G,C), mais ces millions de variants se combinent en une infinité de possibilités, expliquant qu' à part les vrais jumeaux, aucun individu n' est exactement semblable à aucun autre parmi les 7 milliards d' êtres humains. Certains de ces variants se situent justement dans ces zones d' instructions qui influencent la force d' expression des gènes. D' autres se situent dans des zones dites muettes, qui ne semblent pas avoir d' influence.

En faisant du séquençage d'un grand nombre de personnes présentant une maladie cardio-vasculaire, on s'est rendu compte que certaines mêmes lettres variantes étaient plus fréquentes : par ex. la lettre A en position rs 1333046. On a actuellement identifié environ plus de 400 positions et type de lettres défavorables, dans des régions très diverses du génome.

Un individu qui par malchance, aurait une majorité de ces lettres défavorables serait donc à risque génétique majoré. Par contre, un individu qui, pour les mêmes positions, aurait chaque fois la lettre favorable (par ex le T en position rs 1333046) serait donc à risque génétique réduit. De même, il existe des familles où des variants « défavorables » sont plus présents, et d'autres où l'on concentre des variants «favorable», expliquant cette modulation du risque cardiovasculaire face aux facteurs modifiables.

Il est actuellement possible d'établir pour chaque individu, un score proportionnel au nombre et au poids des variants défavorables dont il est porteur, c'est ce qu'on appelle le score de risque polygénique. Plusieurs versions de ces scores existent selon le nombre et le type de variant étudié.

Alors qu'être porteur d'une mutation d'un des gènes (atteinte monogénique) de l'hypercholestérolémie familiale (5/1000 individus) confère un risque 4x plus élevé de développer une maladie cardio-vasculaire ischémique, posséder un risque polygénique défavorable multiplie par deux le risque cardiovaculaire, et survient chez 200/1000 individus; un score polygénique très défavorable (risque x 5) est observé dans 20/1000 individus.

Ce score peut théoriquement s'établir très tôt au cours de la vie, permettant alors théoriquement de mettre en place des stratégies précoces de prévention, et de sensibiliser les personnes concernées. Ces approches médicales doivent encore être validées pour devenir une réalité clinique, et ouvrent un débat important autour des possibilités de médecine « prédictive » , basée sur des scores de risque génétique.

A titre d'exemple récemment validé, dans la population générale adulte, environ 25% de la population présente un taux de LDL compris entre 130 et 160 mg/dl. Si ce taux peut être considéré comme ne justifiant pas d'emblée un traitement médicamenteux chez des personnes sans autres facteurs de risque, la présence d'un score polygénique défavorable (soit 5% de la population totale) doit faire considérer ces patients comme s' ils avaient en réalité un LDL très élevé, de l'ordre de 190mg/dl, justifiant la prise médicamenteuse.

Déjà soupçonnée depuis les années 1950, sur base d'études de gémellité, l'influence du patrimoine génétique sur le risque cardiovasculaire est donc actuellement de mieux en mieux déterminé, entre progressivement dans la réalité clinique, et permet des mesures préventives plus personnalisées et plus précoces.

Ces facteurs intrinsèques, transmissibles par l'hérédité, sont inscrits dans notre patrimoine génétique. (Notons que des découvertes encore plus récentes montrent que des facteurs internes se situeraient aussi dans notre flore bactérienne intestinale. Mais ce dernier point n'est pas le sujet de cet article, même si notre flore bactérienne est probablement partiellement déterminée génétiquement.)

échos de la Ligue

PODCAST DE LA LIGUE "ÇA VIENT DU COEUR"

Des victimes de maladies cardiovasculaires vous racontent leur histoire. Un médecin fournit quelques notions scientifiques en toile de fond.

À quoi ressemblait leur vie avant la maladie? Quelle direction a-t-elle pris depuis l'accident ? Comment la maladie impacte-t-elle ceux qui les entourent?

Tant de questions, auxquelles les témoins donnent des réponses personnelles et sincères. Chaque histoire est différente, puissante et inspirante.

Si vous aussi vous voulez raconter votre histoire, n'hésitez pas à nous contacter à l'adresse suivante : info@liguecardioliga.be

CAMPAGNE DIABÈTE & COEUR

En octobre dernier, la Ligue Cardiologique Belge s'est associée à la Belgian Heart Foundation pour une nouvelle campagne de sensibilisation. Celle-ci avait pour thème le diabète de type 2 et les risques de maladies cardiovasculaires, car il existe un lien étroit entre ces deux pathologies.

Cette sensibilisation est très importante. Il faut savoir que les personnes atteintes de diabète de type 2 ont un risque 2 à 4 fois plus élevé de contracter des maladies cardiovasculaires. De plus, le risque de décès dû à un problème cardiaque ou à un AVC est plus que doublé chez les personnes diabétiques.

Il est essentiel de rappeler que le diabète de type 2 peut être évité grâce à un mode de vie sain. Maintenir un poids sain, être plus actif, adopter une alimentation saine et ne pas fumer vous aideront indéniablement à vous protéger des maladies cardiovasculaires ainsi que du diabète de type 2.

Vous trouverez plus d'informations sur notre site ainsi qu'à travers nos brochures.

POUR LE CHOLESTÉROL, FAITES PLUTÔT CONFIANCE À VOTRE MÉDECIN.

Diminuer votre cholestérol, c'est bon pour votre santé.

Pour plus d'informations rendez-vous sur www.liguecardioliga.be

CAMPAGNE CHOLESTÉROL

Il y a beaucoup d'idées reçues, de questionnements légitimes et d'incompréhension autour du cholestérol. C'est un sujet difficile à comprendre.

Dans sa campagne de fin d'année 2021, la Ligue Cardiologique Belge déconstruit certaines vérités ou croyances : que ce soit sur le bon ou le mauvais cholestérol, les risques cardiovasculaires qui y sont liés, les statines ou encore l'hypercholestérolémie familiale, le cholestérol n'aura plus de secrets pour vous.

Retrouvez la campagne sur notre site et commandez nos brochures pour plus d'informations.

HARTEKINDEREN

Qui sommes-nous ?

L'asbl Hartekinderen a pour objectif de soutenir les parents, les enfants, les adolescents et les adultes présentant une malformation cardiaque congénitale dans leur recherche de réponses sur les questions relatives à la vie en tant que porteuse ou porteur de cette affection. Nous offrons ce service en renforcement du soutien médical et psychologique des hôpitaux.

Notre principal mode d'action consiste à mettre nos membres en contact les uns avec les autres, ainsi qu'à favoriser l'échange d'expériences et d'informations. Nous aidons nos membres à résoudre les problèmes médicaux, psychologiques, sociaux et éducatifs auxquels ils se trouvent confrontés.

L'asbl Hartekinderen est une association de bénévoles indépendante et autonome. Ses ressources financières proviennent des cotisations des membres, de dons, de parrainages, de cadeaux, de la vente de gadgets, de legs etc.

Que faisons-nous ?

Chez Hartekinderen, c'est non seulement la personne présentant une malformation cardiaque congénitale qui est au centre des préoccupations, mais aussi son environnement. Nous nous efforçons d'impliquer tout le monde dans notre association en organisant une activité adaptée à chaque groupe cible. Par exemple, nous organisons pour les adultes (et bientôt, nous l'espérons, pour nos jeunes membres) des soirées de contact régionales avec des conférences intéressantes; nous proposons aux enfants, adolescents et adultes membres des activités ludiques par groupe d'âge et nous accueillons également leurs familles à l'occasion de nos journées familiales. En outre, chaque année depuis 2015, nous organisons pour nos enfants et jeunes de 6 à 18 ans un camp qui connaît un grand succès.

En plus de nos activités, nous essayons de soutenir nos membres à distance par le biais de diverses publications, dont un album de lecture et de collages (« Floor & Bink »), un livre expliquant le pacemaker aux enfants (« Een batterijtje voor Manu ») et une publication qui aborde les voyages avec une MCC. Notre prochain livre d'images, rédigé en collaboration avec le Professeur van de Bruaene et consacré au thème de la malformation cardiaque chez un parent, paraîtra au printemps 2022 aux éditions Eenhoorn.

Nous essayons également de sensibiliser le public aux malformations cardiaques congénitales par le biais de campagnes telles que « Scarred for Life ». Cette exposition itinérante, réalisée en collaboration avec Lieve Blancquaert, dresse le portrait de personnes présentant une malformation cardiaque congénitale et montre comment leurs cicatrices ont développé leur personnalité et leur ont permis de mener une vie de qualité. L'exposition est actuellement présentée à l'Hôpital universitaire de Gand.

Nouveaux projets — Outils de communication

Il n'est pas toujours facile de parler d'une malformation cardiaque. Pour soutenir nos membres dans cette démarche, nous leur offrons une « Heart ID » et un « Heart Passport ». Ces deux outils facilitent la communication avec leur environnement et peuvent également être vitaux en cas d'urgence.

La Heart-ID est une carte en plastique conçue pour se glisser facilement dans un portefeuille. Elle

contient diverses données importantes sur l'anomalie cardiaque, de manière à permettre d'agir rapidement en cas d'urgence.

Le Heart Passport est un livret où noter toutes les informations relatives à la malformation cardiaque. Ce document détaillé sert de support de communication en cas d'incident.

HARTEKINDEREN vzw

Pour en savoir plus au sujet de l'asbl Hartekinderen, rendez-vous sur notre site web : **www.hartekinderen.be** ou écrivez à **info@hartekinderen.be.**

Adresse : Hagedoornlaan 4, 9032 Wondelgem (Gent)

Tel : 0476 84 55 98

nouveautés : prévention, thérapeutique

L'ANALYSE GÉNÉTIQUE EST- ELLE L'AVENIR DE LA PRÉVENTION ?

PROF. EM. CHRISTIAN BROHET, DR.JEAN-CLAUDE LEMAIRE

« Absolument » est a priori la réponse à cette excellente question si l'on prend en compte les immenses progrès de la compréhension de l'influence de la génétique et la mise au point de techniques permettant de modifier son impact. Cependant, dans les faits, tout n'est pas si simple... Essayons donc d'y voir plus clair.

Nous savons depuis longtemps qu'un certain nombre de maladies cardiovasculaires fréquentes ont une composante génétique. La preuve en est fournie, par exemple, par le poids des antécédents familiaux dans la panoplie des facteurs de risque de la maladie coronarienne.

Dans le domaine cardiovasculaire, rares sont les maladies héréditaires dans lesquelles un seul gène (maladies « monogéniques »), ou seulement quelques gènes peu nombreux sont impliqués (maladies « oligogéniques »). Dans ce cas, une mutation du gène rend celui-ci totalement dysfonctionnel, avec un impact majeur sur la synthèse d'une protéine, et des conséquences biologiques et cliniques considérables. Le tableau reprend les principales maladies cardiovasculaires de ce type.

Maladies cardiovasculaires héréditaires mono-ou-oligogéniques.

- Maladies du muscle cardiaque ou cardiomyopathies (ex cardiomyopathies dilatée, hypertrophique, restrictive, ou arythmogène)
- Hypercholestérolémie familiale
- Canalopathies (responsables d'arythmies potentiellement mortelles : QT long, Brugada, etc.)
- Aortopathies (anomalie structurelle de l'aorte avec risque de rupture, p. ex. Marfan).
- Certaines cardiopathies congénitales

L'influence de la génétique se manifeste également, mais dans une moindre mesure, dans des affections beaucoup plus courantes telles que l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 ou la maladie athéro-scléreuse, responsable des infarctus, des accidents vasculaires cérébraux (AVC), du rétrécissement des artères, et aussi de leur dilatation (anévrysmes). Cependant, dans ces maladies il est difficile

d'identifier un seul gène responsable. Il s'agit plutôt de ce qu'on appelle des maladies « polygéniques », c'est-à-dire qu'un grand nombre de gènes ont un rôle partiel dans le développement de ces maladies, et peuvent influer sur l'accélération de celle-ci, si par malchance, la personne concernée cumule un grand nombre de « variants défavorables », càd des mutations à proximité des gènes, modulant légèrement, mais défavorablement leurs actions.

En pratique, la question posée est celle de l'utilité de l'analyse génétique dans le but de prévenir l'apparition des maladies cardiovasculaires ou de mieux traiter les personnes qui en sont atteintes. Si la réponse est claire pour ce qui est des maladies monogéniques, elle mérite discussion en matière de maladies polygéniques[1].

Maladies cardiovasculaires mono-ou oligogéniques : forte valeur du testing génétique.

Dans ces maladies, l'analyse génétique partant d'un cas « index » (c'est à dire une personne présentant une maladie donnée, et de préférence bien définie), permet de détecter un ou quelques gènes ayant un effet sur la survenue de cette maladie. Il est alors possible, à partir d'un cas identifié et à travers une consultation de conseil génétique, de rechercher les membres de la famille susceptibles d'être porteurs ou déjà malades par ce qu'on appelle un dépistage en cascade (« cascade clinique », suivie d'une « cascade génétique »).

Parmi les exemples, nous avons l'hypercholestérolémie familiale traitée plus en détail dans ce numéro de la revue.

On trouve aussi la cardiomyopathie hypertrophique qui est une augmentation de l'épaisseur du muscle cardiaque en l'absence de charge anormale du cœur. Dans cette affection héréditaire, des mutations ont été décrites dans plus de 15 gènes différents, permettant d'expliquer environ 60 % des cas. Certaines d'entre elles entraînent un risque élevé de mort subite, d'autres sont au contraire associées à une évolution bénigne. Un test génétique peut être proposé à ces patients, permettant d'apporter une meilleure caractérisation de la maladie que présente le patient, d'optimiser sa prise en charge thérapeutique, et d'apporter un outil pour évaluer le risque face à cette maladie chez les proches. De plus, de nos jours, il existe une série de nouvelles approches thérapeutiques permettant de cibler cette maladie : alors que seuls les b-bloquants, les antagonistes calciques, ou des anti-arythmiques pouvaient être proposé sur le plan médicamenteux jusqu'il y a peu[2], de nouvelles molécules émergent pour contrôler cette maladie, offrant de nouvelles perspectives à ces patients et leur famille.

D'autres maladies cardiovasculaires s'accompagnent d'un risque élevé de mort subite prématurée. Ce sont les arythmies causées par des anomalies des canaux ioniques des cellules (syndrome du QT long, syndrome de Brugada, dysplasie arythmogène du ventricule droit, etc.). L'analyse génétique permet, non seulement d'identifier les membres de la famille porteurs ou atteints, mais aussi d'adapter le traitement médicamenteux ou de préconiser l'implantation d'un défibrillateur interne.

Maladies cardiovasculaires polygéniques : un test génétique difficile

Dans ces maladies cardiovasculaires qui sont bien plus fréquentes (infarctus du myocarde, hypertension artérielle, diabète de type 2, AVC, fibrillation auriculaire), de très nombreux variants du génome, dont l'impact individuel est souvent faible, sont impliqués et il reste difficile en génétique clinique d'identifier ces variants multiples chez les personnes à risque élevé, qui pourraient amener des mesures préventives plus rigoureuses, ou un traitement mieux adapté.

Par exemple, il y a une bonne dizaine d'années, une association a été mise en évidence entre une modification en un endroit spécifique d'un chromosome particulier et le risque de maladie coronarienne, mais cela n'a pas débouché sur des mesures applicables en clinique humaine. A ce jour, l'évaluation des scores de risque polygéniques commencent seulement à être utilisés en clinique, et sont encore pour la plupart d'entre eux accessibles via des protocoles de recherche visant à les valider. Cela n'a pas empêché hélas de voir fleurir des propositions multiples de tests génétiques commerciaux pour prédire le risque de maladie coronarienne. Si obtenir un résultat génétique est une démarche aisée, son interprétation en reste pour le moins délicate : Iil faut donc toujours encadrer un test génétique d'un conseil génétique et, à l'heure actuelle, condamner les tests génétiques réalisés sans encadrement médical, comme on en trouve sur internet !

Pas de fatalisme décourageant, le chemin est difficile mais pas impraticable

La génétique, à travers les techniques et les connaissances, ne cesse de progresser, est de plus en plus accessible et permet de mesurer de plus en plus finement notre « hérédité ». Il est donc tout à fait envisageable qu'à l'avenir l'utilité des tests génétiques s'élargisse encore, y compris pour certaines affections polygéniques. Ainsi, des cardiologues du Baylor College of Medicine à Houston ont identifié dans un groupe de 709 individus 158 gènes de vulnérabilité cardiovasculaire. Ils ont élaboré un score de risque génétique pour l'apparition de maladies

cardiovasculaires et colligé des données génétiques sur les interactions médicamenteuses. Ils ont trouvé chez un bon tiers de ces personnes des modifications génétiques pouvant justifier une prise en charge médicale. Chez 9 % des personnes, une cardiopathie héréditaire fut découverte. Chez également 9 %, un score de risque génétique élevé a conduit à une modification du style de vie[3].

Par ailleurs, la génétique offre la possibilité d'une meilleure compréhension des maladies, avec à la clé des possibilités de thérapie ciblée .

Ces dernières années ont émergé des traitements novateurs consistant à moduler l'expression de certains gènes au moyen de petits acides ribonucléiques interférents (pARNi) qui se lient spécifiquement à une séquence d'ARN messager, l'empêchant d'exercer sa fonction délétère. Deux nouveaux médicaments sont apparus : l'inclisiran qui est un pARNi dirigé contre l'ARN messager du PCSK9 pour le traitement de l'hypercholestérolémie sévère et le patisiran qui est un pARNi ciblant l'ARN messager de la transthyrétine (TTR) pour le traitement de l'amyloïdose héréditaire à TTR.

Tout récemment, des chercheurs ont réussi chez des primates un essai de thérapie génique visant à réduire considérablement le taux de cholestérol LDL en inactivant l'enzyme PCSK9 qui permet la pénétration des particules LDL dans la cellule. Pour cela, ils ont utilisé une sorte de ciseaux moléculaires (CRISPR) pour remplacer un élément bien précis du gène par un autre et ainsi produire l'inhibition du gène[4]. Il s'en suit qu'au lieu d'administrer par injection un médicament une ou deux fois par mois, il sera possible d'imaginer chez des patients atteints d'une hypercholestérolémie importante un traitement efficace une fois pour toute la vie[5]. Le même genre d'approche est possible dans de nombreuses affections cardiovasculaires.

Utilité de l'analyse génétique pour prédire la réponse aux traitements ou des effets secondaires.

Un autre domaine où l'analyse génétique peut s'avérer utile est celui de la pharmacogénétique qui consiste à examiner le rôle des variations génétiques sur la réponse à certains médicaments ou la survenue d'effets secondaires, dans l'optique d'une médecine plus personnalisée. On peut citer comme exemple l'association entre variants génétiques et le risque d'effets secondaires de type musculaire après prise de statines ou encore l'influence de certains variants sur l'efficacité des bêta-bloquants.

Les variations les plus connues en pharmacogénétique cardiovasculaire sont celles qui expliquent les résistances aux traitements anti-agrégants comme l'aspirine et le clopidogrel. Une analyse génétique est également préconisée pour prédire des variations individuelles de réponse à un anticoagulant (la warfarine) et ajuster le traitement des patients.

En conclusion

- A l'heure actuelle, il est certainement prématuré de recommander systématiquement une analyse génétique pour le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires polygéniques communes, manquant encore de données cliniques solides pour valider cette approche. Néanmoins, les connaissances dans ce domaine évoluent et il n'est pas impossible que cette position doive être revue dans un futur proche… Une approche ciblée au cas doit se discuter de nos jours, surtout pour ne pas passer à côté d'une maladie monogénique (ex: hypercholestérolémie familiale), ou pour discuter d'une approche de score de risque à travers des études cliniques.
- Il en va autrement pour les maladies cardiovasculaires héréditaires à caractère monogénique pour lesquelles une consultation spécialisée en cardiologie et en génétique médicale est clairement indiquée.
- Un domaine d'application déjà d'actualité est celui de la pharmacogénétique avec la recherche de variants sur deux gènes susceptibles de modifier la réponse à un traitement anticoagulant par warfarine et permettant donc de guider et adapter le traitement.

Références :

1. M. Bochud et al. Les tests génétiques peuvent-ils être utiles pour la prévention cardiovasculaire ? Revue Médicale Suisse. 2012; 8: 519-24.
2. C. Ho et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers. JACC heart failure. 2015; 3: 180-8.
3. D. R. Murdock et al. Genetic testing in ambulatory cardiology clinics reveals high rate of findings with clinical management implications. Genetics in Medicine. 06 August 2021. Online ahead of print.
4. K. Musunuru et al. Invivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. Nature. 2021; 593: 429–434
5. M. Nicholls. Gene editing for cardiovascular disease prevention. European Heart Journal. 2021, 42 : 3812-3813.

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

DR OLIVIER DESCAMPS, CENTRES HOSPITALIERS JOLIMONT EN CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT LUC

Vous avez un cholestérol très élevé depuis l'enfance, vous avez un parent qui a eu un accident cardiovasculaire avant 55 ans, certains membres de votre famille vous disent qu'ils ont un taux de cholestérol qui a effrayé leur médecin, il est temps de songer à la possibilité que votre famille soit atteinte d'une hypercholestérolémie familiale et qu'il est temps de vous en inquiéter.

Qu'est-ce que l'hypercholestérolémie familiale ?

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique relativement fréquente, qui touche au moins 1 personne sur 400, soit près de 25.000 personnes en Belgique. Elle se caractérise par des taux très élevés de cholestérol et de sa fraction « LDL » (le « mauvais cholestérol ») dès la prime enfance : taux de « cholestérol total » souvent supérieur à 300 mg/dl et taux de cholestérol LDL souvent supérieur à 190 mg/dl. Du fait de ces taux élevés, les personnes portant cette maladie soufrent d'un risque dramatiquement précoce et élevé de maladie cardiovasculaire : certaines développent un infarctus du myocarde dès l'âge de 20 ans, d'autres un accident vasculaire cérébral dès l'âge de 40 ans.

Petit rappel sur le cholestérol et son transport dans le sang sous forme de LDL

Etant une « graisse » non soluble dans le sang (comme l'est, au contraire, le glucose), le cholestérol circule uniquement dans le sang à l'intérieur de particules microscopiques (comme celles que l'on crée quand on mélange de l'huile et de l'eau pour former une émulsion). Dans le sang, ces particules sont stabilisées par une protéine appelée apolipoprotéine B et sont dès lors appelées « lipoprotéines ».

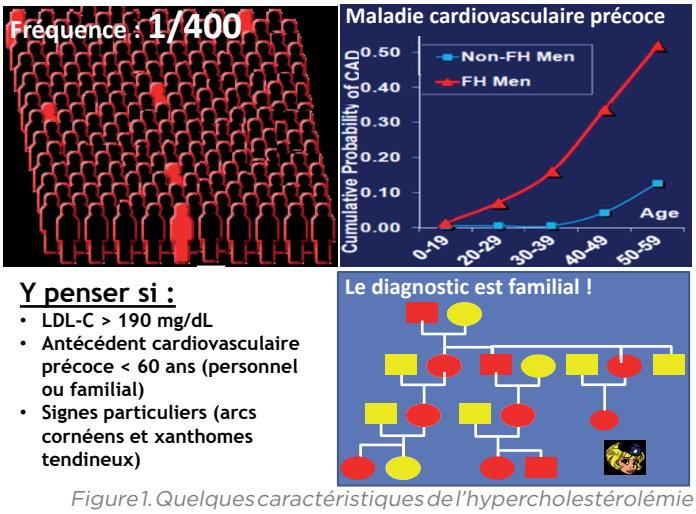


Figure 1. Quelques caractéristiques de l'hypercholestérolémie familiale

Il y a une autre caractéristique importante qui distingue le cholestérol du glucose. Contrairement à celui-ci et à beaucoup d'autres substances produites ou assimilées par le corps humain (acides gras, protéines, acides aminés, acides nucléiques, ...), le cholestérol n'est pas destructible par les cellules de notre organisme. Ces molécules ne peuvent donc être éliminées que par excrétion dans l'intestin (via la bile, voir plus bas). De plus, lorsqu'elles sont concentrées dans des tissus comme la paroi des artères ou les tendons (voir plus bas), elles s'accumulent alors sous forme de cristaux de cholestérol. Toutes ces caractéristiques sont à la base des problèmes rencontrés dans l'hypercholestérolémie familiale.

Comment le cholestérol peut-il être si élevé en l'absence d'excès alimentaire ?

L'hypercholestérolémie familiale développe ses complications chez des personnes ayant une vie saine et une alimentation équilibrée ! C'est là une des injustices de la maladie ! Contrairement à ce qu'on entend aussi et même s'il est vrai que les cellules de l'organisme humain contribuent pour plus de 60% du cholestérol sanguin, ces personnes ne produisent pas plus de cholestérol que toutes les autres. Le problème chez ces personnes est qu'elles n'éliminent plus assez le cholestérol qu'elles produisent. Le mécanisme d'élimination du cholestérol par le foie est bien connu depuis les travaux des Prix Nobel Brown et Goldstein. Ce qu'ils ont découvert était que le foie est couvert, à la surface de chacune de ses cellules, de « récepteurs des LDL ».

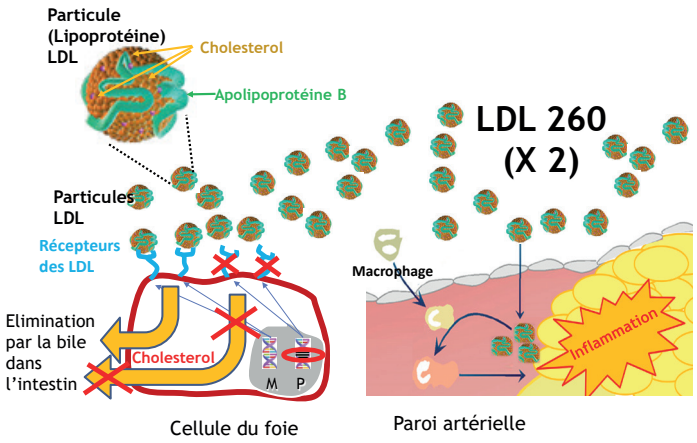


Figure 2. Comment le taux de LDL-C est élevé dans l' hypercholestérolémie familiale et comment il abime les artères ?

Ces récepteurs, espèces de petits « filets de pêche» protéiques, chargés de capter les particules LDL permettent l'entrée (appelée « endocytose ») de ces

particules dans la cellule hépatique et leur orientation vers le système lysosomial qui est le système de nettoyage des déchets cellulaires. Pour être captée par son récepteur, la particule LDL doit être reconnue comme une clef reconnait spécifiquement sa serrure. Une fois captées, les particules sont désagrégées dans le système lysosomial de la cellule et ces éléments dont les molécules de cholestérol sont ensuite évacuées vers les voies biliaires (dans la bile) puis vers l'intestin où ils seront éliminés dans les selles. Chez le patient ayant une hypercholestérolémie familiale, c'est la reconnaissance entre particules LDL et leur récepteur qui ne marche plus, parce que ce patient a hérité de son père ou de sa mère une mutation sur un de ses gènes codant la protéine «récepteur des LDL» ou la protéine « APOB ». Un défaut même minime suffit à enrayer le mécanisme, les particules LDL ne sont plus captées proprement et le cholestérol n'est plus éliminé suffisamment. Le taux de cholestérol LDL atteint le double de celui que l'on rencontre habituellement.

Comment développent-ils des maladies cardiovasculaires si jeunes même en l'absence de facteur de risque ?

Comme il s'agit d'un trouble génétique, le mécanisme d'élimination du cholestérol fait défaut depuis la naissance. Déjà chez les nouveau-nés portant une mutation de l'hypercholestérolémie familiale, les taux de cholestérol LDL sont le double des taux observés chez les autres enfants, et cette différence se perpétue tout au long de l'enfance puis de l'âge adulte. Ainsi, les parois de artères, exposées à ces taux plus élevés, accumulent-elles plus tôt et plus vite des particules LDL qui vont déclencher une cascade inflammatoire, produisant des plaques d'athérosclérose. Des études ont démontré la présence d'épaississements plus importants des parois artérielles dès l'âge de 10 ans. Des taux très élevés de ce facteur de risque, même isolés, c'est-à-dire en l'absence d'autres facteurs de risque (tabac, hypertension, diabète...) suffisent ainsi à provoquer des maladies cardiovasculaires à un âge précoce. Sans traitement approprié, 50% des hommes développeront une maladie cardiovasculaire avant l'âge de 55 ans (30% chez les femmes).

Le caractère sournois de l'hypercholestérolémie familiale !

Malgré les taux très élevés de cholestérol depuis la naissance, l'HF reste silencieuse et asymptomatique pendant des années avant de se révéler par un événement dramatique (infarctus, AVC, décès...) survenant dans un ciel serein. Les personnes affectées ne se doutent de rien, ont un poids normal, un mode de vie normal et ne ressentent aucun symptôme, jusqu'à ce que le drame survienne. Ce caractère « sournois » de l'HF explique la difficulté du diagnostic en pratique courante.

Qui penserait en effet doser le cholestérol avant l'âge de 30 ans ? C'est ce qu'il faut pourtant faire le plus tôt possible dans les familles où de nombreux évènements cardiovasculaires se sont répétés au cours des générations (surtout s'ils survenaient à un âge précoce), ou si des membres de la famille ont déjà été diagnostiqués avec des taux très élevés de cholestérol.

Comment mieux venir à bout de l'HF ?

Un simple dosage de cholestérol suffit ! Il faut juste le faire à temps, si possible avant 20 ans. Si le cholestérol est élevé, des critères tels que l'histoire cardiovasculaire de la famille, l'accumulation visible au niveau de l'œil (présence d'arc cornéen) ou palpable au niveau des tendons (notamment le tendon d'Achille, on parle de xanthomes tendineux) aideront à orienter le diagnostic qui pourra être éventuellement confirmé par un test génétique.

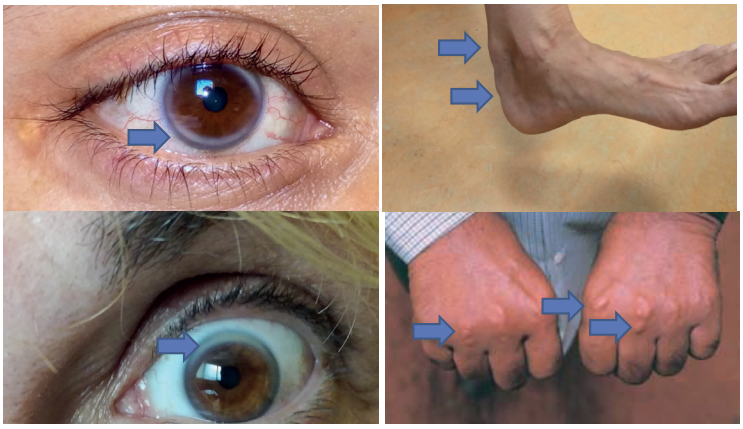


Figure 3. Arcs cornéens et xanthomes tendineux dans l'hypercholestérolémie familiale. Les taux de cholestérol sont si élevés depuis la naissance que le cholestérol s'accumule dans des endroits insolites comme la périphérie de l'iris des yeux et les tendons (exemple : les tendons d'Achille et les tendons extenseurs du dos des mains).

Après cela, la prescription dès l'âge de 10 ans (parfois avant) de traitements efficaces et facilement accessibles éviteront beaucoup de drames. Car, ce qui est une bonne nouvelle avec cette maladie pourtant génétique, c'est que contrairement à la plupart des autres maladies génétiques, il existe des traitements ! Ceux-ci consistent en la prescription de statine, souvent associée à de l'ézétimibe, deux médicaments couramment employés depuis plus de 20 ans pour traiter l'hypercholestérolémie dans toute la population. Leur mécanisme d'action et leur efficacité sont donc bien connus. Le premier réduit la production de cholestérol et le second réduit l'absorption intestinale du cholestérol. Des études réalisées aux Pays Bas depuis les années 1990 démontrent qu'en normalisant le taux de cholestérol depuis l'âge de 10 ans, on éradique complétement le risque cardiovasculaire élevé de ces patients.

L'objectif est d'atteindre un taux de cholestérol LDL inférieur à 135 mg/dl avant 18 ans pour aligner ces petits patients aux enfants de leur âge. Si elle est diagnostiquée plus tard à l'âge adulte, la cible de cholestérol LDL est plus basse (inférieur à 70 mg/dl) afin de rattraper le retard et corriger les lésions qui se sont déjà installées au cours des années.

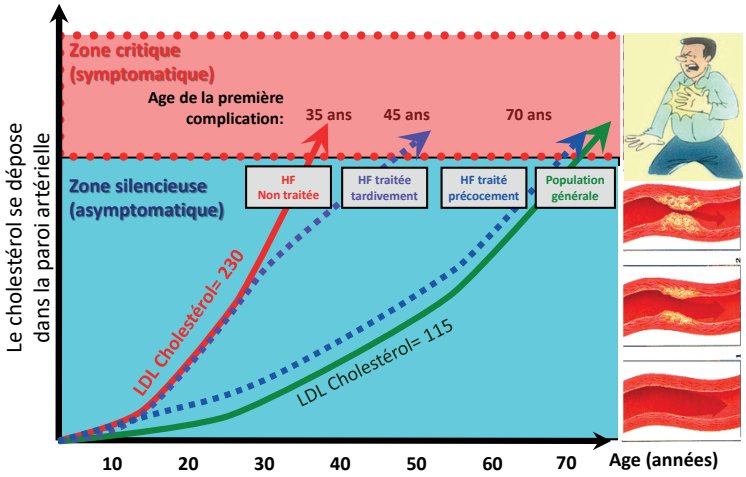


Figure 4. Pourquoi il vaut mieux traiter l'hypercholestérolémie familiale très tôt ? L'exposition à un certain taux sanguin de cholestérol a un effet cumulatif (qualifié de «cholestérol-année»). Cette accumulation qui se concrétise au niveau des artères par l'épaississement progressif des parois et l'émergence de plaques d'athéromes peut résulter, lorsqu'elle atteint un certain degré (niveau critique qui dépend aussi des autres facteurs de risque), en la survenue d'un événement cardiovasculaire (par rupture de plaques avec embolisation ou thrombose sur le site de rupture). Pour un individu avec un taux de cholestérol LDL bas (< 115mg/dl), ce niveau critique est atteint à l'âge de 75 ans. Pour un individu dont le taux de cholestérol est très élevé (par exemple 230mg/dl comme une HF), ce niveau critique est atteint à un âge beaucoup plus jeune. Du fait d'une accumulation plus précoce, un traitement commencé seulement à 45 ans ne prolongera la vie que de quelques années. Commencé à l'âge de 10 ans, il y a un espoir que l'espérance de vie soit identique à tout autre individu.

Chez les adultes qui ont souffert d'une maladie cardiovasculaire, la cible doit être extrêmement basse (<55 mg/dl). Chez les patients dont le taux de cholestérol reste encore trop élevé malgré des doses optimales et bien supportées de statine et d'ézétimibe, on peut aussi ajouter un médicament d'un type particulier, très efficace et très sécurisant: les anticorps monoclonaux contre la protéine PCSK9 (REPATHA® ou PRALUENT®), une protéine interférant avec l'expression des récepteur LDL à la surface de nos cellules. Ces traitements se donnent par auto-injections sous-cutanées une fois toutes les 2 semaines.

Conclusions

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique fréquente associée à un taux de cholestérol très élevé et un risque cardiovasculaire précoce. La bonne nouvelle est qu'elle est facilement traitable, mais il est important de commencer le traitement très tôt avant que ne surviennent les complications. Il est important lorsque le diagnostic est fait chez une personne de diffuser cette information au sein de la famille. Tant que l'HF reste sous-diagnostiquée et sous-traitée, des familles entières continueront de souffrir inutilement d'une morbidité et mortalité prématurées par maladie cardiaque. Avec des moyens très efficaces et tout à fait abordables pour assurer le diagnostic et le traitement de l'HF, ce cycle de décès précoces pourrait être définitivement arrêté.

questions/réponses

J'AI UNE QUESTION

PROF. ANTOINE BONDUE, PRÉSIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA LIGUE

Chez qui faut-il faire un test génétique ?

La question est évidemment délicate et la réponse évolutive, car la génétique cardiovasculaire est en plein essor. De nos jours, par l'explosion des connaissances dans ce domaine, et par le développement des techniques de séquençage, la génétique occupe une place de plus importante dans la réalité clinique en cardiologie. Il appartiendra à votre médecin de discuter de votre situation médicale et familiale, et de décider avec vous de l'opportunité d'un test génétique pour mesurer le poids de cette hérédité. Pour ce faire, il vous enverra vers un généticien (ou un cardio-généticien pour les maladies cardiovasculaires), lequel vous proposera une consultation spécialisée permettant de vous informer précisément sur les attentes que l'on peut avoir d'un test génétique, de ses limites, des implications potentielles pour vous, pour vos proches et peut-être pour les générations futures. C'est ce qu'on appelle le « conseil génétique », une consultation spécialisée encadrant les analyses génétiques. Le droit de savoir (ou de ne pas savoir) est une réalité pour le patient et ses proches, et ce n'est qu'après conseil génétique et obtention d'un consentement éclairé qu'un test génétique doit être réalisé, balisant le cadre de cette analyse et le souhait du patient, tout en respectant une confidentialité nécessaire.

Dernièrement, **le Cercle Royal des Assureurs Belges** a décidé de faire un don à notre association, et nous a remis un chèque de 4.000 €.

En tant qu'assureur, ils ont trouvé important de nous soutenir en période de crise Covid.

Nous les remercions pour ce geste si généreux et leur confirmons qu'avec leur aide, nous continuerons de mener à bien nos actions de prévention et de dépistage des maladies cardiovasculaires.

Lorsque le cœur d'un être cher, d'une épouse, s'arrête soudainement de battre sans aucun antécédent, les endeuillés se retrouvent non seulement avec beaucoup d'incompréhension et de chagrin, mais aussi avec de nombreuses questions sans réponse.

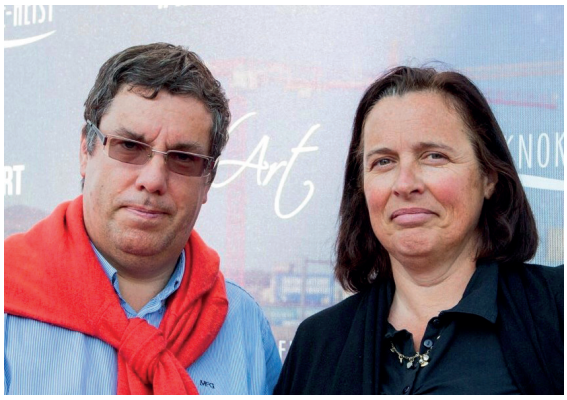
Chaque jour, des gens sont confrontés à une telle situation.

L'information et la sensibilisation sont très importantes, mais la poursuite des recherches l'est tout autant. Apporter des réponses aux nombreuses questions et, par la prévention, éviter que cela n'arrive à quelqu'un d'autre demain est primordial.

C'est pourquoi je soutiens le travail de la Ligue Cardiologique Belge, et qu'**en mémoire de mon épouse Marian**, j'ai invité les convives de ma fête d'anniversaire à faire un don au profit de la Ligue. J'ai été très heureux que de nombreux invités aient accepté cette invitation.

Grâce à la Ligue Cardio, toutes les personnes présentes ont reçu des brochures et des informations utiles, ainsi qu'un appel à prendre soin d'elles-mêmes et de leur cœur.

Marc



Nous remercions chaleureusement Marc et ses convives pour leur générosité.

Le Commute Smart Group est une initiative du **centre d'innovation BASF**. Ce groupe incite les collègues à adopter un comportement sécurisant dans le trafic et les motive à venir travailler en favorisant l'esprit durable. En septembre 2021, ils ont mobilisé plusieurs employés pour faire du vélo pour la bonne cause. Cette année, ils ont récolté 1.845 € pour la Ligue Cardiologique Belge.

Nous tenons à remercier le Commute Smart Group pour son soutien à la Ligue et nous le félicitons pour cette belle initiative. De plus, la pratique régulière du vélo contribue à prévenir les maladies cardiovasculaires !

Si vous aussi vous avez envie de nous soutenir, n'hésitez pas à nous proposer vos idées généreuses et initiatives impliquées.

loterie nationale
BIEN PLUS QUE JOUER

Vous avez aimé ce magazine, vous souhaitez être informé de ce qui est bon pour votre cœur ?
N'hésitez pas à vous abonner !

L'abonnement s'élève à 15 € par an pour 4 numéros.

Pour vous abonner,
veuillez verser 15 € sur ce compte :
Ligue Cardiologique Belge
BE25 0012 6378 2482

CŒUR & ARTÈRES
Journal de la **Ligue Cardiologique Belge**

DIRECTRICE GÉNÉRALE : Sandrine Daoud
ADMINISTRATRICE DÉLÉGUÉE : Michèle Paque

COMITÉ SCIENTIFIQUE :
Prof. Antoine Bondue (ULB), Président
Prof. Ernst Rietzschel (UGent)
Prof. Nicolas Paquot (ULg)
Dr. Muriel Sprynger (CHU Liège)
Prof. Jean-Luc Balligand (UCL)
Dr. Olivier Descamps (UCL)
Prof. Jean-Luc Vandenbossche (ULB)
Prof. Philippe van de Borne (ULB)
Prof. Ruben Casado (ULB)
Prof. Thomas Vanassche (KUL)
Dr. Sebastien Knecht (AZ Sint Jan Bruges)
Prof. Tine de Backer (UZ Gent)
Prof. Steven Droogmans (VUB)
Prof. Jean-François Argacha (UZ Brussels)
Prof. Julie De Backer (UZ Gent)
Prof. Patrick Chenu (UCL)
Dr. Nada Lakiss (Bouges)
Prof. Anne-Catherine Pouleur (UCL)
Dr. Jimmy Fontaine (SSMG)
Dr. Jos De Smedt (Domus Medica)

COMITÉ DE RÉDACTION :
Dr Jean-Claude Lemaire
Prof. Christian Brohet
Prof. Bernard Cosyns
Prof. Luc Piérard
Prof. Jean-Luc Vandenbossche
Sandrine Daoud
Audrey Velghe-Lenelle
Dominique Kocklenberg
Katrien Verberckmoes

EDITEUR RESPONSABLE :
Sandrine Daoud
Rue des Champs Elysées, 63
1050 Bruxelles

DONS
(déductibles fiscalement à partir de 40 euros)
BE77 0010 2495 4742

Dit tijdschrift verschijnt eveneensin het Nederlands («Hart & Slagaders»)
La Ligue Cardiologique Belge n'engage aucune responsabilité quant aux publicités.

LIGUE CARDIOLOGIQUE BELGE
Rue des Champs Elysées, 63
1050 Bruxelles
Tél. : 02/649 85 37
info@liguecardioliga.be
www.liguecardioliga.be
Tous droits de reproduction réservés

POUR 6-8 PARTS

PRÉPARATION 15 MIN

CUISSON 30 MIN

FACILE

€€€

à table !

GÂTEAU MOELLEUX AU CHOCOLAT ET AUX ÉPICES DOUCES

- **200 g chocolat noir**
- **5 cl de lait**
- **1 jaune d'oeuf oméga 3**
- **4 c à s de sucre de canne**
- **1 c à c de cardamome, en poudre**
- **1 c à c de cannelle**
- **2 c à s de farine**
- **6 blancs d'oeufs**
- **1 c à c de beurre**

Garniture :

- **des physalis**

1. Préchauffez le four à 180°.
2. Cassez le chocolat en morceaux. Faite fondre au four à micro-ondes 3 min. (750 W)
3. Mélangez le chocolat avec le lait.
4. Fouettez le jaune d'oeuf avec le sucre et ajoutez à la préparation au chocolat. Aromatisez avec la cardamome et la cannelle. Ajoutez la farine. Mélangez bien.
5. Montez les blancs en neige. Incorporez-les progressivement dans la préparation précédente, en soulevant le mélange délicatement avec une spatule
6. Enduisez un moule à gâteau à charnières avec un peu de beurre.
7. Versez l'appareil dans le moule.
8. Faites cuire au four, 30 min.
9. Laissez refroidir. Démoulez et posez sur une assiette.
10. Découpez en parts égales. Décorez avec un physalis

+ Excellent avec un coulis de mangue, de framboises ou une crème anglaise.
+ Variante : si vous disposez d'un four à micro-ondes avec la fonction 'crisp', versez l'appareil à chocolat dans le moule haut 'crisp' et faites cuire 9 min, fonction 'crisp'.

E 190 kcal/627 kJ - P 8.9 g - L. T. 9.1 g - L.S. 5.8 g - G 21 g - F 1,8 g - Ch 4 mg

+ La bonne nouvelle nutritionnelle : ce dessert est bien la preuve que l'on peut concilier gastronomie et santé. Très acceptable sur le plan diététique, avec moins de 200 kcal et 10 g de graisses la portion. La cannelle possède des propriétés particulières : elle donne un petit coup de pouce à l'organisme pour gérer les sucres qui lui sont apportés.