



P. CHARRON

Département de Cardiologie et Département de Génétique. CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Athérome et hérédité

L'athérome représente toujours la cause principale de décès dans les pays occidentaux, et sa prévention demeure une priorité pour le clinicien comme pour la collectivité.

Cet article a pour but de faire le point sur l'hérédité de l'athérome, et plus particulièrement de la maladie coronaire.

Nous verrons si la publication d'études épidémiologiques récentes justifie de réviser la place des antécédents familiaux dans la stratification du risque cardiovasculaire.

Parallèlement, nous examinerons les avancées récentes et prometteuses de la génétique moléculaire qui laissent entrevoir la possibilité d'identifier précocement les sujets à haut risque d'athérome et aussi d'apporter un éclairage nouveau sur la physiopathologie de la maladie.

■ L'HISTOIRE FAMILIALE COMME FACTEUR DE RISQUE

1. – Etudes cas-témoins

La façon la plus simple d'apprécier la composante familiale de l'athérome est de comparer la fréquence des antécédents familiaux dans une population de patients ayant la pathologie et dans une population contrôlée. De nombreuses études cas-témoins ont ainsi rapporté une prévalence familiale de maladie coronaire 2 à 7 fois plus élevée chez les patients [1].

2. – Etudes prospectives

Des études plus élaborées de suivi prospectif de larges cohortes de population ont montré que la présence d'antécédents familiaux de maladie coronaire constituait un risque de survenue de maladie coronaire évalué entre 1,3 et 2,6 (hazard ratio ajusté) dans la plupart des études, comme la cohorte de Reykjavik qui a porté sur environ 20 000 personnes [2].

L'étude la plus récente et la plus intéressante à cet égard est l'étude "Offspring" de Framingham, publiée en 2004, portant sur 2 300 personnes (âgées de plus de 30 ans) suivies pendant 30 ans [3]. L'antécédent cardiovasculaire parental était validé indépendamment dans la cohorte parentale originelle. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est prématuré (avant l'âge de 55 ans chez le père ou avant l'âge de 65 ans chez la mère) avec un odds ratio (ajusté sur l'âge) qui est de 2,6 chez les hommes (IC 95 % : 1,7 à 4,1) et de 2,3 chez les femmes (IC 95 % : 1,3 à 4,3). Le risque persiste après ajustement pour les facteurs de risque conventionnels d'athérome et il est alors de 2,0 chez les hommes (IC 95 % : 1,3 à 3,1) et de 1,7 chez les femmes (IC 95 % : 0,9 à 3,1) (*fig. 1*) [3].

On note ici que l'antécédent parental précoce était présent dans environ 40 % des cas, et que le risque attribuable (combinaison du risque relatif et de la fréquence du facteur de risque dans la population) était de 29 % chez l'homme et de 21 % chez la femme.

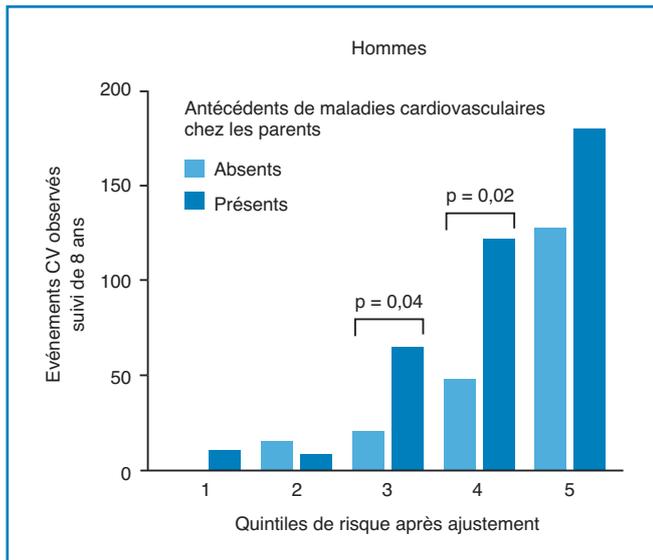


Fig. 1 : Taux d'événements cardiovasculaires selon la stratification conventionnelle et en incluant les antécédents familiaux précoces (étude Framingham [3]).

3. – Etudes de jumeaux

Les études menées chez des paires de jumeaux ont permis de confirmer que l'excès de risque familial était dû en grande partie à l'hérédité, et non à des facteurs environnementaux ou comportementaux. Le taux de concordance chez des jumeaux représente le pourcentage de cas où le second jumeau présente ou bien développe la maladie alors que le premier était déjà identifié comme atteint. L'hérédité apparaît significative lorsque la concordance est plus élevée chez les jumeaux monozygotes (génome identique à 100 %) que chez les dizygotes. Le taux de concordance pour la survenue d'un infarctus est ainsi de 39 à 65 % selon les études, dans les paires de jumeaux monozygotes, alors que la concordance est seulement de 22 à 26 % dans les paires de jumeaux dizygotes [4].

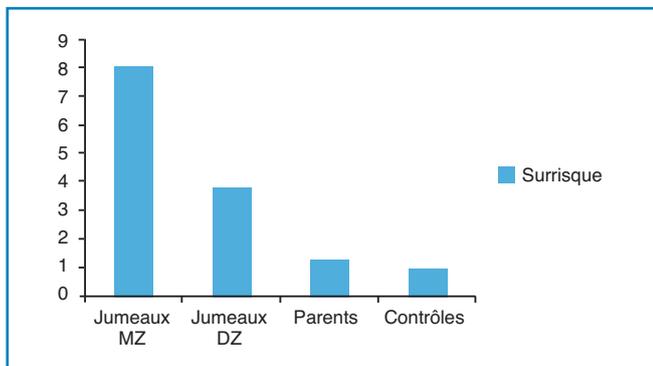


Fig. 2 : Risque relatif de décès par infarctus avant 55 ans selon le lien familial (Etude de jumeaux suédois [5]). MZ : monozygotes ; DZ : dizygotes.

De façon similaire, le suivi longitudinal et prospectif sur 26 ans de 21 000 paires de jumeaux suédois a montré que, dans le cas où un premier jumeau masculin était décédé d'infarctus avant l'âge de 55 ans, alors le risque de survenue d'un infarctus mortel chez le deuxième jumeau était multiplié par 8,1 dans les paires de jumeaux monozygotes (IC 95 % : 2,7 à 24,5) alors qu'il n'était que de 3,8 (IC 95 % : 1,4 à 10,5) dans les paires de jumeaux dizygotes (fig. 2) [5].

■ PLACE DE L'HEREDITE PARMIS LES AUTRES FACTEURS DE RISQUE D'ATHEROME

Le niveau de risque conféré par l'histoire familiale (hazard ratio ajusté sur l'âge : 1,3 à 2,6) se révèle très proche de celui conféré par les autres facteurs de risque conventionnels comme la dyslipémie, le diabète, le tabagisme, l'hypertension (hazard ratio habituellement entre 2 et 3,5 pour chacun de ces facteurs conventionnels). Lorsque l'analyse est ajustée sur l'ensemble des facteurs de risque conventionnels, le risque lié aux antécédents familiaux diminue légèrement, mais il reste toujours très significatif. Cela suggère que les facteurs génétiques sous-jacents sont pour une part en relation avec les facteurs de risque conventionnels (génétique de la dyslipémie par exemple), mais aussi pour une part en relation avec des facteurs de risque indépendants et encore méconnus.

Récemment, les résultats de l'étude INTERHEART (publiée en 2004) ont provoqué la confusion en suggérant que les antécédents familiaux, bien que constituant un facteur de risque indépendant (OR 1,55 ; IC 99 % : 1,44-1,67), ne représentaient que 10 % de la part attribuable à la survenue d'un infarctus du myocarde, 90 % du risque étant attribuable à 9 facteurs modifiables [6]. En fait, la présentation des résultats néglige le fait que la plupart des facteurs de risque conventionnels ont un déterminisme génétique souvent important, et la part de l'hérédité est donc fortement sous-estimée dans cette étude. De plus, la part de l'hérédité qui ne serait pas en rapport avec les facteurs conventionnels est également mal appréhendée pour des raisons méthodologiques.

Il s'agit en effet d'une étude [1] de type cas-témoins, et non d'une étude prospective de cohorte [2], pour laquelle les antécédents familiaux étaient rapportés mais non vérifiés ou validés [3], avec des antécédents familiaux considérés sans l'âge de leur survenue [4], qui mélange des populations ethniques très différentes, ce qui va diluer l'effet potentiel de facteurs génétiques spécifiques d'un groupe ethnique donné [5], qui enfin utilise une modélisation discutable pour la prise en compte simultanée d'aussi nombreux facteurs de risque.

Les résultats de cette étude ne permettent donc pas de remettre en cause les études prospectives de suivi de cohortes publiées antérieurement, et aussi simultanément (comme l'étude de Framingham). L'apport des antécédents familiaux dans les modélisations de stratification de risque reste cependant à préciser, et on note que certaines études prennent en compte ces antécédents (PROCAM), mais d'autres pas (SCORE, Framingham).

■ LES FACTEURS GENETIQUES

Les facteurs génétiques impliqués dans l'athérome peuvent être groupés en 2 catégories distinctes selon leur mécanisme : les gènes avec mutation causale et les gènes de prédisposition (ou de susceptibilité). Dans le premier cas, la mutation du gène est causale dans le sens où elle est directement responsable de la pathologie, et la transmission est mendélienne. Ces facteurs sont peu fréquents dans l'athérome, voire très rares (à l'exception notable de l'hypercholestérolémie familiale). A l'inverse, les gènes de prédisposition sont beaucoup plus fréquents. Il s'agit de polymorphismes génétiques présents dans la population générale et qui peuvent augmenter, ou diminuer, le risque de développement de l'athérome.

L'effet individuel d'un polymorphisme génétique est très modeste et sa présence n'est ni nécessaire ni suffisante pour l'apparition de la maladie. Ce sont les interactions entre plusieurs polymorphismes au sein du même gène et entre gènes différents, et en conjonction avec des facteurs environnementaux, qui vont aboutir au développement de la pathologie. De plus, la fréquence et l'effet des polymorphismes peuvent varier d'une population à une autre (entre groupes ethniques différents notamment). L'infarctus du myocarde est donc considéré comme une maladie polygénique multifactorielle (*fig. 3*), et cette complexité rend compte de la difficulté à identifier les facteurs génétiques sous-jacents.

Les facteurs génétiques impliqués dans l'athérome peuvent ensuite être groupés en 3 catégories distinctes selon la voie physiopathologique sous-jacente :

➤➤➤ **Le premier groupe** correspond aux facteurs génétiques qui sous-tendent les facteurs de risque conventionnels de l'athérome, comme les dyslipémies, le diabète, l'hypertension artérielle, l'obésité et le syndrome métabolique. Pour chacun de ces facteurs, l'environnement constitue un déterminant essentiel, mais l'héritabilité est importante, évaluée pour chacun entre 25 à 70 % (part de la variance de la maladie qui correspond à des différences génétiques) [7]. Certains facteurs

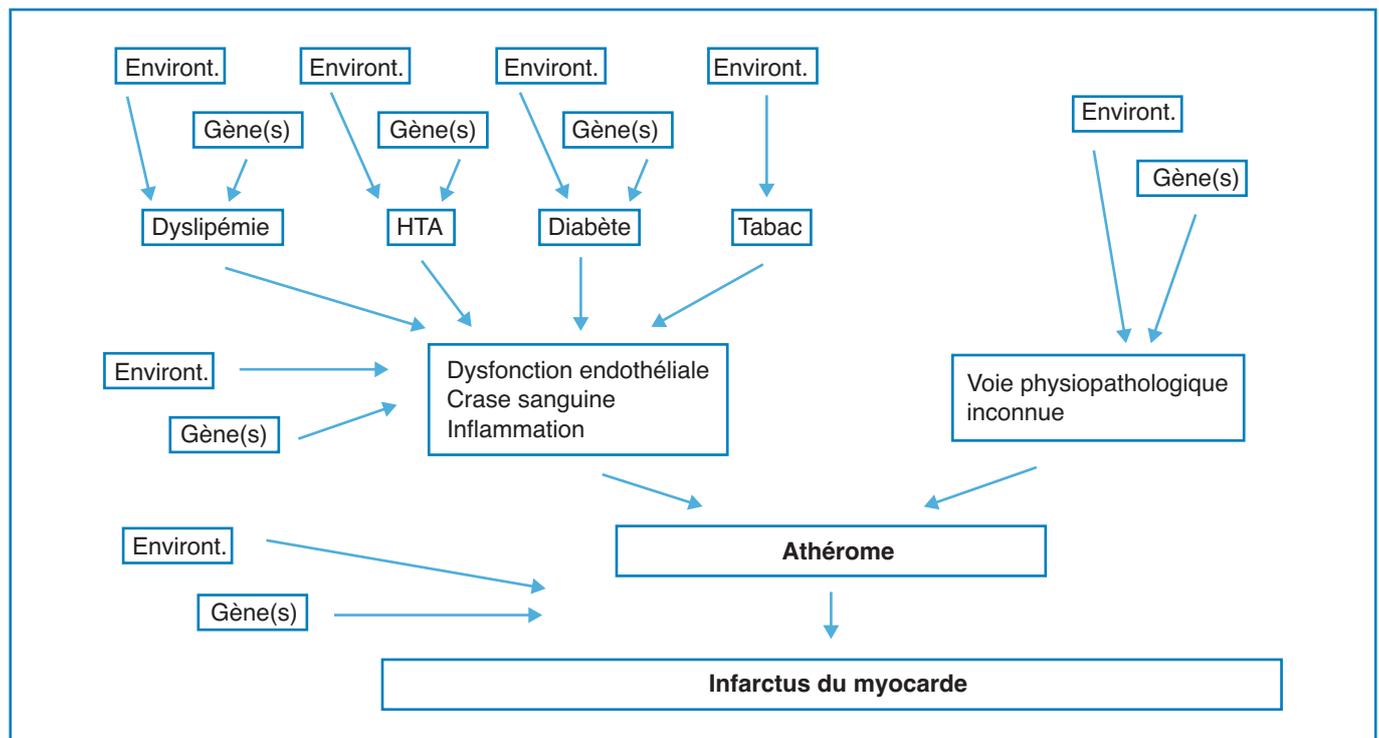


Fig. 3 : Représentation schématique des interactions entre facteurs de risque génétiques et environnementaux dans l'athérome.

- Une histoire familiale de maladie athéromateuse constitue un facteur de risque avéré (odds ratio ajusté: 1,5 à 2), d'autant que l'événement coronaire est survenu précocement et que le lien parental est proche (en pratique avant 55 ans chez un homme, avant 65 ans chez une femme, apparentés au premier degré).
- Ce facteur de risque est en grande partie indépendant des facteurs de risque conventionnels, mais sa place exacte dans la stratification du risque reste à préciser (elle semble être utile surtout chez les sujets avec niveau de risque intermédiaire).
- Les facteurs de risque sous-jacents sont en cours d'identification. On peut les regrouper, selon le mécanisme, en mutation causale (avec transmission mendélienne) et surtout en gènes de prédisposition.
- L'utilisation récente d'outils comme le criblage du génome est à l'origine d'un essor sans précédent de la génétique de l'athérome, et cela a permis tout récemment l'identification du premier gène causal indépendant des facteurs de risque conventionnels (MEF2A).

génétiques sous-jacents sont des mutations causales, comme dans l'hypercholestérolémie (exemple des mutations du récepteur au LDL, prévalence 1/500 dans la population générale), ou dans le diabète (ex.: MODY), dans l'HTA (ex.: syndrome de Liddle), ou l'obésité (ex.: mutation de la leptine). D'autres facteurs génétiques, les plus fréquents, correspondent à des gènes de prédisposition. De nombreux résultats ont été rapportés, mais les données sont souvent discordantes et l'effet individuel des variants apparaît modeste.

>>> **Le deuxième groupe** correspond aux facteurs génétiques étudiés selon une approche "gène-candidat", les produits des gènes étant impliqués dans la physiopathologie de l'athérome (mais hors les facteurs de risque habituels). De nombreux résultats ont été rapportés, dans des systèmes variés comme la thrombose (exemple des polymorphismes de GPIIb/IIIa, PAI-1, fibrinogène, thrombospondin), l'inflammation (exemple: Interleukine-6), le système rénine-angiotensine (exemple: polymorphisme I/D de l'ECA), l'homéostasie vasculaire (ecNOS), des facteurs métaboliques (MTHFR) [4]. Là encore, les résultats sont souvent discordants, et l'étude de très larges cohortes ou bien des méta-analyses ne retrouve finalement qu'un effet minime, ou parfois inexistant.

>>> **Le troisième groupe** est le plus récent et le plus prometteur. Il correspond à une approche méthodologique différente par criblage du génome entier (analyse de très nombreux marqueurs polymorphes régulièrement répartis), qui a l'immense avantage de ne pas formuler d'hypothèses physiopathologiques a priori. La méthode était utilisée avec succès depuis les années 1980 pour les maladies mendéliennes, mais elle

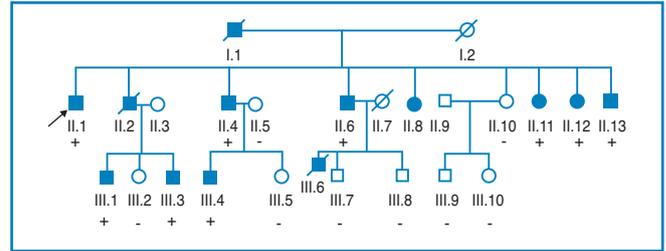


Fig. 4 : Famille ayant permis l'identification sur le chromosome 15 du premier gène (MEF2A) responsable de forme mendélienne d'athérome coronaire, en dehors des facteurs de risque conventionnels [9]. Symboles pleins : malade. Signe "+" : porteur de la mutation.

n'est utilisée que depuis peu pour les maladies multifactorielles, grâce au développement de cartes à haute densité de marqueurs (de type SNP) et des analyses par puces à ADN. De larges études d'associations ont ainsi pu identifier le lien entre maladie coronaire et le gène codant la lymphotoxine-alpha (rôle dans l'inflammation) alors que des études de liaison familiale ont observé un lien entre infarctus et le gène ALOX5AP (lipo-oxygénase), ou entre les accidents vasculaires cérébraux et le gène PDE4D (une phosphodiesterase) [8]. Par ailleurs, l'analyse par criblage du génome d'une grande famille avec 13 patients coronariens et transmission autosomique dominante (**fig. 4**) a permis d'identifier une mutation causale (délétion de 21 bases) dans le gène MEF2A, facteur de transcription très exprimé dans l'endothélium [9]. Il s'agit du premier gène responsable de forme mendélienne d'athérome coronaire identifié en dehors des facteurs de risque conventionnels, et des mutations seraient présentes chez environ 2 % des patients coronariens. ■

Bibliographie

1. RONCAGLIONI MC *et al.* Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation*, 1992 ; 85 : 2065-72.
2. MAYER B *et al.* Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*, 2006 ; 95 : 1-7.
3. LYOD-JONES DM *et al.* Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*, 2004 ; 291 : 2204-11.
4. NORDLIE MA *et al.* Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol*, 2005 ; 39 : 667-9.
5. MARENBERG ME *et al.* Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med*, 1994 ; 330 : 1041-6.
6. YUSUF S *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004 ; 364 : 937-52.
7. LUSIS AJ *et al.* Genetic basis of atherosclerosis: part I: new genes and pathways. *Circulation*, 2004 ; 110 : 1868-73.
8. WANG Q. Molecular genetics of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*, 2005 ; 20 : 182-8.
9. WANG L *et al.* Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science*, 2003 ; 302 : 1578-81.