

L'hypercholestérolémie familiale : quelques « tips » pour en faciliter son diagnostic et son traitement

Olivier S Descamps

Familial hypercholesterolemia : some « tips » to facilitate the diagnosis and its treatment

Familial Hypercholesterolemia (HF) affects more than 25,000 Belgians and leads, due to its severely elevated levels of LDL cholesterol since birth, to premature risk of cardiovascular disease. Currently, diagnostic tools, effective treatments and preferential reimbursement give the Belgian doctors the opportunity to achieve the early diagnosis and the intense treatment necessary to stop the dramatic prognosis of this disease.

KEY WORDS

Familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL cholesterol, genetics, atherosclerosis

L'hypercholestérolémie familiale (HF) atteint plus de 25.000 Belges et, du fait d'une exposition prolongée depuis la naissance à des taux sévèrement élevés de LDL cholestérol, est responsable d'un risque précoce de complications cardiovasculaires. Actuellement, des outils diagnostiques, des traitements efficaces et des remboursements préférentiels donnent aux médecins belges les moyens pour réaliser le diagnostic précoce et le traitement intense nécessaire pour enrayer le pronostic dramatique de cette maladie.

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une des maladies génétiques mortelles les plus fréquentes, touchant plus de 25.000 Belges (1, 2). Elle est responsable de taux sévèrement élevés de cholestérol (> 300mg/dl) depuis la naissance et d'un risque dramatiquement précoce de complications vasculaires, cardiaques, périphériques ou cérébrales dès l'âge de 30 ans chez les hommes, et 40 ans chez les femmes. Avec un diagnostic précoce et un traitement adéquat, idéalement commencé dès l'enfance, il est possible toutefois d'éviter toute complication cardiovasculaire.

QUAND ET COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC

Une HF devrait être suspectée face à un taux élevé de LDL-C ou face à des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiovasculaire (avant 55 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes).

Chez l'adulte, il est possible de poser le diagnostic avec plus de certitude sur base des critères du *Dutch Lipid Clinic Network* (Fiche), qui prennent en compte les taux de LDL-C, les antécédents personnels et/ou familiaux et les signes cliniques pouvant être présents chez certains patients HF. Il suffit d'additionner le score de chaque catégorie pour établir le diagnostic. Ainsi, un patient coronarien de 55 ans chez qui est découvert un LDL-C à 330 mg/dl ou un patient de 42 ans sans antécédent chez qui est découvert un LDL-C de 250mg/dl et un arc cornéen (Figure 1) ont certainement une HF. Les xanthomes tendineux (Figure 1) sont parfois plus sensiblement détectés par échographie (le critère positif est une épaisseur antéro-postérieure de plus de 5,8 mm du tendon d'Achille)

Chez l'enfant, les critères qui permettent d'établir un diagnostic formel sont présentés aussi sur la fiche (voir condition de remboursement des statines chez l'enfant). Chez un enfant, un taux de plus de 190 mg/dl est très spécifique d'une HF, puisque les taux habituels de LDL-C chez un enfant de 10 ans tournent autour d'une moyenne de 90 mg/dL. Pour poser le diagnostic d'une HF chez un enfant avec des taux moins élevés que 190 mg/dL, il faudra l'association d'un autre argument, tel l'existence d'une hypercholestérolémie importante chez un des parents ou d'antécédents cardiovasculaires prématurés dans la famille. Chez l'enfant d'un parent avec une HF, un taux de LDL-C > 130 mg/dl indique une forte probabilité d'HF (95 %). Dans le cas d'un enfant, plus que dans celui d'un adulte, un test génétique est conseillé pour assurer la certitude d'un diagnostic qui va imposer un traitement médicamenteux pour la vie.

La démonstration d'une mutation fonctionnelle sur le gène du LDL récepteur, de l'apoB ou du PCSK9 prouve sans équivoque l'existence d'une HF. La demande d'une telle analyse (couteuse !) devra toutefois être justifiée : avoir déjà au moins un DLCN > 5 et des éléments tels qu'un taux de LDL-C très élevé et des antécédents familiaux.

TRAITEMENTS DE L'HF ET CIBLES DE LDL-C

Le traitement idéal est de commencer à corriger le taux de LDL-C dès l'enfance. Chez ces enfants, la cible de LDL-C visée est un taux en dessous de 130 mg/dL, ce que l'on obtiendra facilement à l'aide d'une faible dose de statine mais que l'on choisira puissante (telle qu'atorvastatine 10 ou rosuvastatine 10) car ce seront celles-ci qu'il continuera de prendre à plus forte dose une fois adulte.

Lorsque le diagnostic n'est découvert qu'à l'âge adulte, la cible recommandée est celle de la prévention de patients "à risque élevé", soit un LDL-C en dessous de 100 mg/dl, ou, en cas de complication(s) cardiovasculaire(s) (ou de diabète ou d'insuffisance rénale), celle de la prévention de patients "à risque très élevé", soit un taux de LDL-C en-dessous de 70mg/dl. Ceci nécessitera la prescription d'une statine puissante à bonne dose (atorvastatine 20-80 mg ou rosuvastatine 10-40 mg) souvent combinée à l'ézétimibe, soit séparément (Ezétrol®) ou en combinaison fixe (Atozet® et Inegy® (3)). Ces traitements tout en étant très efficaces ne permettent pas d'obtenir toujours la cible souhaitée chez un certain nombre de ces patients. Pour ceux-ci, il est possible actuellement, d'aller plus loin grâce à la prescription d'anticorps monoclonaux anti-PCSK9, tels que l'alirocumab (Praluent® de Sanofi) ou l'évolocumab (Repatha® de Amgen) qui se délivrent en sous-cutané (une injection tous les 15 jours) (4).

REMBOURSEMENT SPÉCIAL

Les traitements chez ces patients bénéficient d'un remboursement spécial en catégorie A comme certaines spécialités destinées aux traitements du diabète ou du cancer. Ces critères de remboursement ont été

modifiés pour les statines et l'Ezetrol® en octobre 2016, et correspondent maintenant aux critères de diagnostic d'HF validés internationalement : score DLCN > 8 pour les adultes et critères spécifiques chez l'enfant. Ces nouvelles conditions de remboursement apportent surtout un progrès indéniable dans le remboursement du traitement des enfants souffrant d'hypercholestérolémie familiale, mais pourraient contribuer à supprimer chez un certain nombre d'adultes, les remboursements en catégorie A obtenus précédemment (avant octobre 2016) avec les anciennes conditions qui ne sont plus d'actualité (cholestérol total > 300 mg/dL et un antécédent CV prématuré chez un parent du premier degré). Pour ceux qui perdront leur remboursement en catégorie A, il faudra avoir recours à la prescription en chapitre 1 pour les statines, et au remboursement en catégorie B pour l'Ezétrol®, l'Atozet® et l'Inegy®.

Les anticorps anti-PCSK9 tels que le Praluent® (Sanofi) ou le Repatha® (Amgen), sont remboursés respectivement depuis septembre 2016 et mai 2017 (Fiche) chez des patients avec une HF confirmée sur base d'un score DLCN > 8 en présence de taux trop élevés de LDL-C : LDL-C ≥ 130mg/dL ou même ≥ 100 mg/dL en cas d'antécédent de syndrome coronarien aigu. Le Repatha® bénéficie de deux autres conditions. Celle des patients adultes avec un taux entre 100 et 130 mg/dl et ayant souffert d'accident vasculaire cérébral ou ayant bénéficié d'une revascularisation artérielle (cérébrale ou périphérique). Mais aussi les adultes et enfants (de plus de 12 ans) souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote : une forme très sévère et très rare (1/1,000,000) d'HF due à la présence des deux allèles mutés au niveau d'un des trois gènes de l'HF.

WWW.BELCHOL.BE

Une association de patients pour l'hypercholestérolémie familiale s'est constituée afin de sensibiliser le grand public et les politiques à prendre conscience de cette maladie trop souvent mal connue et banalisée dans la masse des taux de cholestérol communément élevé. Elle a également pour objectif de promouvoir le dépistage familial et particulièrement des enfants, de fournir des informations et de défendre les patients auprès des autorités de santé (pour les remboursements, ...).

CONCLUSIONS

Le pronostic désastreux de l'hypercholestérolémie familiale (HF) peut actuellement être enrayé dans les familles qui en souffrent. Mais cela demandera la participation et la collaboration de tous pour identifier et traiter les plus de 25,000 patients qui en sont atteints dans notre pays : médecins spécialistes, médecins généralistes, pharmaciens, mutuelles, patients et leurs familles.

Figure 1 Xanthômes tendineux et arcs cornéens

Les xanthômes tendineux se retrouvent sur les tendons extenseurs mais sont surtout visibles aux tendons d'Achille et plus rarement sur la face externe des mains. Parfois seulement un épaissement du tendon d'Achille est perceptible à la palpation (comparez avec vos propres tendons). Les arcs cornéens sont pathognomoniques lorsqu'ils sont détectés avant l'âge de 45 ans. Ils sont souvent incomplets et nécessitent de lever la paupière pour être vus.



RÉFÉRENCES

- 1 Descamps OS. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2016;135 (9):613-620.
- 2 Farnier-M, Civeira F, Descamps OS and the FH expert working group. How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolemia diagnosis and treatment. *Atherosclerosis Supplements* 2017 ; 26 : 25–35.
- 3 Descamps OS. ATOZET, Nouvelle Combinaison fixe d'atovastatine et d'ezetimibe. *Louvain Med* 2016; 135 (1): 1-11.
- 4 Descamps OS. Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle classe d'hypolipémiants. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5): 291-297.

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S. DESCAMPS

Département de Médecine Interne des Centres Hospitaliers Jolimont
7100 Haine Saint-Paul - Tel 064/23 31 67
et Service de cardiologie des Cliniques universitaires Saint-Luc
1200 Bruxelles - Tel 02/764 2812
olivierdescamps@hotmail.com

Critères diagnostiques cliniques d'une hypercholestérolémie familiale chez l'adulte

selon le 'Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for FH' (DLCN)

- Exclure une hypercholestérolémie secondaire (hypothyroïdie, maladie hépatique, autre).
- Additionnez le score de chaque catégorie (1 à 5). Si un patient a deux critères dans une catégorie, seul le score le plus élevé est compté.
- Selon le nombre total de points, le diagnostic est : **"certain"** (> 8 pts); **"probable"** (6-8 pts); **"possible"** (3-5 ps).

CATÉGORIES	POINTS
1. Antécédents familiaux	
1. un parent au premier degré (père, mère, enfant, fratrie) présentant:	
a. maladie coronarienne/vasculaire précoce (<55 a. chez hommes ; <60 a. chez femmes)	1
b. taux de LDL-C plasmatique > percentile 95 pour l'âge et le sexe	
i. à l'âge adulte (> 190 mg/dl)	1
ii. à un âge < 18 ans (> 135 mg/dl)	2
c. arc cornéen avant 45 ans et/ou xanthomes tendineux	2
2. Antécédents personnels	
Pathologie précoce (<55 ans chez les hommes ; <60 ans chez les femmes)	
a. coronarienne	2
b. vasculaire cérébrale ou périphérique	1
3. Examen clinique	
Xanthômes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
4. Taux de LDL-C non traité (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
5. Analyse ADN	
Montrant une mutation fonctionnelle du récepteur LDL (LDL-R) ou d'un autre gène lié à une HeFH	8

* valeurs de LDL-C : si on dispose de donnée avant tout traitement (des patients non traités), il faut tenir compte de deux mesures successives. A partir du taux de LDL-C sous traitement, il est possible d'utiliser une formule de correction pour estimer le taux basal de LDL-C avant traitement (Haralambos et al Atherosclerosis 2015;240:190-6).

FACTEURS DE CORRECTION DE LDL-C

TYPE DE STATINE ET SA DOSE PAR JOUR	SANS EZETROL	
	SANS	AVEC
Aucune	-	1,2
Pravastatine	10	1,2
	20	1,3
	40	1,7
Simvastatine	10	1,4
	20	1,6
	40	1,7
	80	1,9
Atorvastatine	10	1,6
	20	1,8
	40	2
	80	2,2
Rosuvastatine	5	1,8
	10	1,9
	20	2,1
	40	2,4

Pour obtenir la valeur basale (avant traitement), il faut multiplier le taux de LDL-C sous traitement par le facteur de correction correspondant. Pour les doses intermédiaires de statine, prendre la valeur moyenne entre les doses voisines.

Facteur de correction :	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	3,3
LDL traité																		
70	77	84	91	98	105	112	119	126	133	140	147	154	161	168	175	182	189	231
80	88	96	104	112	120	128	136	144	152	160	168	176	184	192	200	208	216	264
90	99	108	117	126	135	144	153	162	171	180	189	198	207	216	225	234	243	297
100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	330
110	121	132	143	154	165	176	187	198	209	220	231	242	253	264	275	286	297	363
120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264	276	288	300	312	324	396
130	143	156	169	182	195	208	221	234	247	260	273	286	299	312	325	338	351	429
140	154	168	182	196	210	224	238	252	266	280	294	308	322	336	350	364	378	462
150	165	180	195	210	225	240	255	270	285	300	315	330	345	360	375	390	405	495
160	176	192	208	224	240	256	272	288	304	320	336	352	368	384	400	416	432	528
170	187	204	221	238	255	272	289	306	323	340	357	374	391	408	425	442	459	561
180	198	216	234	252	270	288	306	324	342	360	378	396	414	432	450	468	486	594
190	209	228	247	266	285	304	323	342	361	380	399	418	437	456	475	494	513	627
200	220	240	260	280	300	320	340	360	380	400	420	440	460	480	500	520	540	
210	231	252	273	294	315	336	357	378	399	420	441	462	483	504	525			
220	242	264	286	308	330	352	374	396	418	440	462	484	506	528				
230	253	276	299	322	345	368	391	414	437	460	483	506	529					
240	264	288	312	336	360	384	408	432	456	480	504	528						
250	275	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550						
260	286	312	338	364	390	416	442	468	494	520								
270	297	324	351	378	405	432	459	486	513	540								
280	308	336	364	392	420	448	476	504	532									
290	319	348	377	406	435	464	493	522	551									
300	330	360	390	420	450	480	510	540	570									
310	341	372	403	434	465	496	527	558	589									
320	352	384	416	448	480	512	544	576	608									

1 point: LDL-C entre 150 et 189mg/dL
 3 points: LDL-C entre 190 et 249mg/dL
 5 points: LDL-C entre 250 et 329mg/dL
 8 points: LDL-C ≥ 330mg/dL
 Homozygote si LDL-C > 500 mg/dL

Conditions de remboursement des hypolipémiants en catégorie Af chez des patients (adultes ou enfants) avec une HF

Dans tous les cas, il faut avoir exclu une cause secondaire (hypothyroïdie, maladie hépatique, autre) et tenir les éléments de preuve à la disposition du médecin-conseil. Certaines demandes (STATINE pour 2, 3 et 4, REPATHA® et PRALUENT®) ne peuvent être faites initialement que par un médecin spécialiste (médecine interne, cardiologie; mais aussi, en pédiatrie pour STATINE (4) et pour REPATHA® chez HoFH \geq 12 ans) tandis qu'un avis préalable d'un spécialiste (documenté dans le dossier) est requis pour les bithérapies (addition d'EZETROL®, ou prescription d'ATOZET® ou d'INEGY®).

STATINE OU EZETROL® (ÉZÉTIMIBE)

1. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) avérée chez un adulte

- Un Score $>$ 8 points au "Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria" pour le diagnostic de HeFH

2. Hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH)

- soit un typage génétique positif SANS antécédent cardiovasculaire prématuré
- soit LDL-C non-traité $>$ 500 mg/dL OU LDL-C traité $>$ 300 mg/dL

3. Dyslipidémie de type génétique autre que celles décrites en 1 et 2

- Cholestérol total $>$ 300 mg/dl avec/sans hypertriglycéridémie (2 mesures malgré régime)
ET - Antécédents cardiovasculaires prématurés (Homme $<$ 55 ans, Femme $<$ 60 ans)

4. Hypercholestérolémie familiale avérée chez un patient âgé de moins de 18 ans

- soit LDL-C \geq 190 mg/dl (2 mesures successives après 3 mois d'un régime adéquat)
- soit LDL-C \geq 160 mg/dl (idem ci-dessus) ET une des conditions suivantes :
 - o Antécédents familiaux coronariens prématurés (hommes $<$ 55 ans, femmes $<$ 60 ans)
 - o Cholestérolémie élevée chez un parent au premier degré (père, mère, fratrie)
- soit LDL-C \geq 135 mg/dl (idem ci-dessus) ET une des conditions suivantes :
 - o Un parent au premier degré (père, mère, fratrie) avec diagnostic génétique d'HF
 - o Diagnostic génétique d'une HF

Cette hypercholestérolémie familiale est de type hétérozygote homozygote non déterminée

ATOZET® (ATORVASTATINE + ÉZÉTIMIBE 10 MG)

Pour l'INEGY® (simvastatine + ézétimibe 10 mg), les taux de LDL-C considérés comme trop élevés ($>$ 115 mg/dl et $>$ 100 mg/dl en cas d'antécédent de syndrome coronarien aigu ou de diabète) sont différents de ceux définis pour l'ATOZET® :

1. Traitement après monothérapie:

- le patient a reçu le remboursement d'une statine en catégorie A pour une HF
ET - LDL-C trop élevé malgré cette statine (dose la plus efficace et la mieux tolérée)

- soit LDL-C $>$ 100 mg/dl SANS antécédent cardiovasculaire prématuré
- soit LDL-C $>$ 70 mg/dl AVEC antécédent cardiovasculaire prématuré (H $<$ 55 ans; F $<$ 60 ans)

2. Traitement après bi-thérapie:

- le patient a un remboursement d'ézétimibe (association fixe ou non avec statine) en catégorie A pour HF

ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-PCSK9 (PRALUENT® et REPATHA® sous des conditions différentes)

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) chez l'adulte

- Score $>$ 8 points au "Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria" pour le diagnostic d'HeFH
ET - LDL-C trop élevé malgré de l'ézétimibe en association avec une statine à dose maximale tolérée ou de l'ézétimibe seul (en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines)

- soit LDL-C \geq 100 mg/dl AVEC antécédent de Syndrome Coronarien Aigu (PRALUENT® et REPATHA®)
- soit LDL-C \geq 130 mg/dl SANS antécédent de Syndrome Coronarien Aigu (PRALUENT® et REPATHA®)
- soit LDL-C \geq 100 mg/dl ET LDL-C $<$ 130 mg/dl AVEC antécédent d'accident ischémique cérébral OU revascularisation artérielle (coronaire ou périphérique), dans ce cas aussi avec seulement une statine (si intolérance ou contre-indication à l'ezetimibe) (REPATHA® uniquement)

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH) chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (REPATHA® uniquement et sous certaines conditions)