

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

O.S. Descamps (1)

Familial hypercholesterolemia

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common fatal genetic diseases, affecting over 25,000 Belgians. It is responsible for very high cholesterol levels (> 300mg/dL) from birth, along with an increased risk of early vascular, cardiac, and cerebral complications, such as myocardial infarction and stroke, from the age of 30 years onwards in men and 40 in women. Cardiovascular complications may, however, be prevented by means of early diagnosis and proper treatment, ideally started in childhood.

KEYWORDS

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

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une des maladies génétiques mortelles les plus fréquentes, touchant plus de 25.000 Belges. Elle est responsable de taux sévèrement élevés de cholestérol (> 300mg/dl) depuis la naissance et d'un risque dramatiquement précoce de complications vasculaires, cardiaques 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.

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est causée par la présence d'un (seul) allèle muté (état hétérozygote) des gènes LDLR, codant le LDL récepteur, APOB codant l'apolipoprotéine B responsable de la liaison entre particules LDL et leur récepteur (1) ou PCSK9 codant pour la « Protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 » qui facilite la dégradation lysosomiale des récepteurs aux LDL (2) (Figure 1). Un seul allèle muté contribue à réduire de 50 % l'épuration hépatique des lipoprotéines LDL, produisant ainsi un taux de LDL-cholestérol (LDL-C) deux fois supérieur aux taux habituels depuis la naissance.

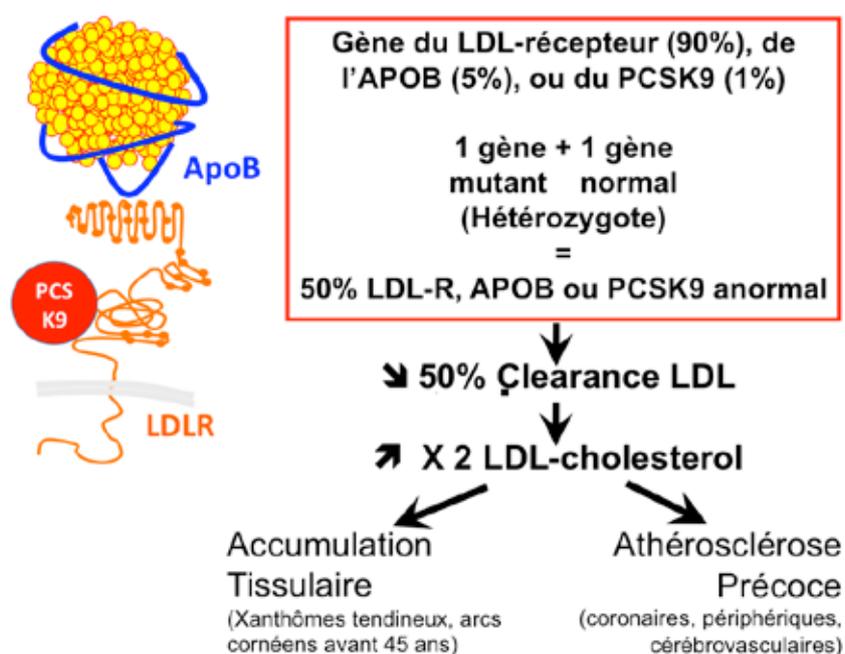


Figure 1. Physiopathologie de l'hypercholestérolémie familiale

MOTS-CLÉS ► Hypercholestérolémie familiale, maladies cardiovasculaires, prévention cardiovasculaire, lipoprotéines, LDL cholestérol, génétique, athérosclérose

Le cholestérol se dépose ainsi dans les parois artérielles conduisant à des complications cardiovasculaires précoces. Ils se déposent aussi typiquement dans d'autres tissus produisant l'apparition d'**arcs cornéens** (ressemblant aux gérontoxons mais à un âge plus précoce) et des **xanthomes tendineux** (nodosités sur les tendons des mains ou sur les tendons d'Achille) (Figure 2). Étant donné le caractère autosomal dominant de la transmission de la maladie, d'autres membres de la famille présentent un tableau semblable à celui du patient.

Il existe aussi une forme homozygote où les deux copies de gènes sont anormales. Le système de capture est alors quasiment aboli et le taux de cholestérol LDL s'élève parfois jusqu'à 10 fois les valeurs habituelles, au point de produire des problèmes cardiaques dès l'enfance. Cette situation est cependant bien plus rare (1/1000.000, moins de 10 cas connus en Belgique) et nous n'en parlerons pas ici pour nous concentrer sur la forme hétérozygote, plus fréquente.

La prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale a fait récemment l'objet de recommandations européennes pour la prise en charge chez l'enfant et l'adolescent (3) ainsi que l'adulte (4), suivant en cela la mise sur pied de réunions de *consensus* dans de nombreux pays, dont la Belgique (5).

Bien que l'HF et sa physiopathologie soient bien connues et bien que ses complications soient parables, elle reste une affection héréditaire encore largement sous-

diagnostiquée et sous-traitée.

Cet article a pour but de sensibiliser le corps médical sur l'urgence de cette problématique et de développer des solutions pour la résoudre.

LES PROBLÈMES

L'hypercholestérolémie familiale (HF), bien que fréquente et sévère reste encore sous-diagnostiquée et sous-traitée.

2.1. Fréquence ... Plus qu'on ne croit

Des études plus récentes (4) suggèrent de plus en plus l'idée qu'elle est bien plus répandue qu'on ne le pensait : 1/200 à 1/400. Au minimum, donc l'HF (Tableau 1) touche plus de 25.000 Belges. Ce serait donc la maladie génétique mortelle la plus fréquente.

2.2. Complications ... désastreuses et prématurées

Ce taux de LDL-cholestérol très élevé (190-250 mg/dl) depuis la naissance (Tableau 1) produit des dépôts précoces et progressifs de cholestérol dans les parois artérielles et donc la survenue de **maladies cardiovasculaires** (MCV) entre 30 et 50 ans, même en l'absence de diabète, d'hypertension ou de tabagisme. **Avant l'ère des statines, 40 % de ces hommes et 15 % de ces femmes en souffraient avant l'âge de 50 ans.**



Figure 2. 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 épaississement 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.

Tableau 1. Caractéristiques biologiques de l'hypercholestérolémie familiale

- Cause génétique : **mutation d'un allèle sur le gène du LDL récepteur ou de l'apolipoprotéine B ou du PCSK9.**
- Transmission : **Maladie autosomale dominante**: la maladie s'exprime à l'état hétérozygote et la transmission de parents à enfants est de 50%.
- Fréquence: 1 personne sur 400. Soit **25.000 Belges !**
- Taux de cholestérol élevé : généralement LDL > 190mg/dl chez l'adulte et > 130 mg/dl chez l'enfant. Pour rappel, les taux moyens « normaux » dans la population belge sont 130 mg/dl chez l'adulte et 90 mg/dL chez l'enfant (< 12 ans)

Ceci donne une bonne idée du pronostic désastreux d'un patient qui ne serait pas traité à temps.

50 ans, soit à un âge où les maladies cardio-vasculaires ont déjà largement eu le temps de s'installer.

2.3. HF reste sous diagnostiquée et sous traitée en Belgique

Il est difficile d'estimer le nombre de patients réellement diagnostiqués pour une HF en Belgique. Sur base des données PHARMANET de l'INAMI (données 2014), environ 13,000 patients bénéficient du remboursement en catégorie A, supposé spécifique pour l'HF, ce qui correspondrait à presque 50% du nombre d'individus souffrant d'HF en Belgique. Vu la non spécificité des critères de remboursement en catégorie A, Il est probable que ces patients n'aient pas tous de réelle HF. Autre fait, lorsqu'on observe la distribution des âges des patients qui reçoivent les statines en catégorie A (Figure 3), on voit que la grande majorité des patients sont traités après l'âge de

LES SOLUTIONS

3.1. Un diagnostic ... clinique et facile

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 65 ans chez les femmes) (Tableau 2).

Chez l'adulte, il est possible de poser le diagnostic avec plus de certitude sur base des critères du *Dutch Lipid Clinic Network* (Tableau 3), qui prennent en compte les taux de LDL-C, les antécédents personnels et/ou antécédents familiaux et les signes cliniques pouvant être présents chez certains patients HF. Il suffit d'additionner le score

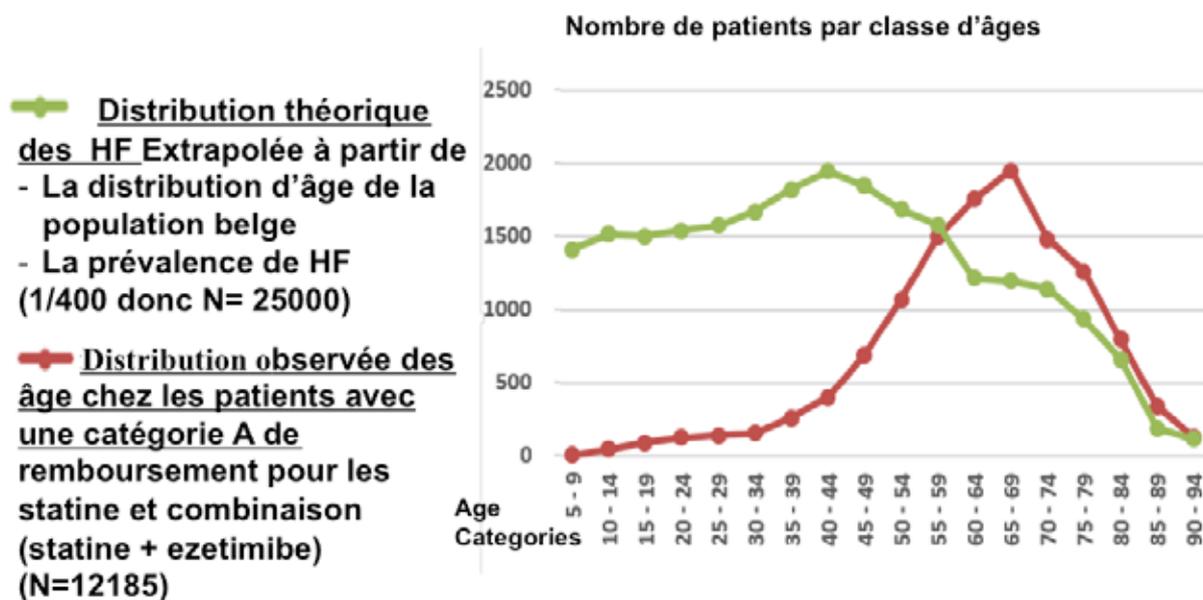


Figure 3. Données Pharmanet sur les remboursements en catégorie A des statines

La distribution en âge observée dans les données PHARMANET des patients recevant les statines en catégorie A est comparée à la distribution théorique des âges des individus porteurs d'une l'hypercholestérolémie familiale (calculée en extrapolant au nombre présumé de patients HF en Belgique, soit 25,000, la distribution d'âge de la population générale belge). On constate que la grande majorité des patients sont traités après l'âge de 50 ans, soit à un âge où les maladies cardio-vasculaires ont déjà largement eu le temps de s'installer.

Tableau 2. Quand faut-il penser à l'hypercholestérolémie familiale ?

- **C**ardiovasculaire : maladie cardiovasculaire précoce dans la famille ou chez un patient (précoce = avant 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes).
- **C**holestérol élevé, surtout si le taux de LDL-C est très élevé (>190 mg/dL chez un adulte ou > 130 mg/dL chez un enfant) chez le patient ou dans la famille d'un patient (qui ignore encore son taux de cholestérol).
- **C** comme cornéen et arc cornéen (surtout avant 45 ans) mais aussi xanthômes tendineux et éventuellement xanthélasmas (même si ceux-ci sont moins pathognomoniques).

Tableau 3. Critères diagnostiques cliniques d'une hypercholestérolémie familiale chez l'adulte selon le 'Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for FH' (DLCN).

Le diagnostic est basé sur le nombre total de points obtenus: "**certain**" si > 8 points; "**probable**" si 6-8 points; "**possible**" si 3-5 points. Un **test génétique** est préconisé dès lors que le score > 5

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

H: homme ; F: femme.

Tableau 4. Comment diagnostiquer une hypercholestérolémie familiale chez l'enfant ?

- Taux de LDL-C >190 mg/dl chez un enfant
- Taux de LDL-C >160 mg/dl chez un enfant dont un proche parent a souffert d'une maladie cardiovasculaire prématurée
- Taux de LDL-C >130 mg/dL chez un enfant de parent ayant été clairement diagnostiqué pour une HF, la présence d'un

Dans tous les cas, un test génétique est conseillé pour assurer la certitude d'un diagnostic qui va imposer un traitement médicamenteux pour la vie.

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 250 mg/dl et un arc cornéen (Figure 2) ont certainement une HF. Les xanthomes tendineux (Figure 2) sont parfois plus sensiblement détectés par échographie (épaisseur antéropostérieure de plus de 5,8 mm du tendon d'Achille) (6).

Chez l'enfant, les critères qui permettent d'établir un diagnostic formel sont présentés au tableau 4. Chez un enfant d'un parent avec une HF, simplement un taux de LDL-C > 130 mg/dl indique une forte probabilité d'HF (95 %) (Tableau 4). Dans ce cas, 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 LDLR, APOB ou PCSK9 prouve de manière univoque l'existence d'une HF. *A contrario*, un test génétique négatif n'exclut pas une HF, car sa sensibilité est d'environ 80 %. Les prélèvements pour une analyse génétique se font sur un tube de sang classiquement réservé pour l'« hémato » (10 ml, tube 'EDTA', bouchon violet)

3.2. HF, un diagnostic familial

En tant que maladie génétique dominante s'exprimant à l'état hétérozygote, le diagnostic d'HF (par test génétique positif ou simplement par critères cliniques) chez un patient doit motiver un dépistage familial extensif : la moitié de sa fratrie ou de sa descendance directe risque d'avoir le même problème (25 % chez les parents du 2^{ème} degré, tels que cousins ...). Y inclure les enfants est essentiel. **Diagnostiquer l'HF dès l'enfance est important : plus le diagnostic est précoce, plus l'adhérence à ces règles thérapeutiques sera facile à obtenir des enfants et plus le pronostic vital sera proche de tout autre individu.**

3.3. Traiter précocement

Le pronostic cardiovasculaire d'une personne avec une HF peut être amélioré et pourrait atteindre celui de toute autre personne si le taux de LDL-C est ramené au niveau des valeurs habituelles dès le plus jeune âge. L'explication est simple comme décrite à la Figure 4. Même si un bon équilibre diététique est impératif, normaliser

les taux de LDL-C nécessitera la prise de médicament. Aucune étude randomisée contrôlée avec placebo n'a été effectuée, pour des raisons évidentes. Toutefois des études d'observation ont bien confirmé le bénéfice d'un traitement hypolipémiant chez les adultes (7) mais aussi chez les enfants (3).

3.3.1 Après 2 ans et avant 8 ans

Il est idéal de commencer un régime hypocholestérolémiant dès l'âge de 2 - 4 ans. Pas avant pour laisser le temps du développement cérébral qui nécessite un apport en graisses variées.

3.3.2 Chez l'enfant de plus de 8 ans

L'objectif sera de ramener le taux de LDL-C à des valeurs plus acceptables tout en le familiarisant avec la prise quotidienne d'un médicament (Tableau 5). Conduire un traitement médicamenteux aussi jeune (avant l'adolescence) facilitera l'adhérence thérapeutique future. Des exceptions tels que taux très élevés (LDL-C > 300 mg/dL chez des enfants hétérozygotes sévères ou chez enfants homozygotes), peuvent justifier la prescription avant 8 ans. **La cible visée est un LDL-C en dessous de 130 mg/dL**, ce que l'on obtiendra facilement à faible dose mais que l'on choisira puissante (telle qu'atorvastatine 10 ou rosuvastatine 10) car ce seront celles-ci qu'il continuera à plus forte dose une fois adulte.

3.3.3 À l'âge adulte

Les cibles recommandées (Tableau 5) seront celles de la prévention de patients à risque élevé : **la cible visée est un LDL-C en dessous de 100 mg/dl** ce qui nécessitera la prescription d'une statine puissante à bonne dose (associée à une réduction de plus de 50% du LDL-C) telle que atorvastatine 20 - 80 mg ou rosuvastatine 10-40 mg souvent combinée à l'ézétimibe.

3.3.4 En cas de complications cardiovasculaires, diabète ou insuffisance rénale

Le taux de LDL-C devra être abaissé en-dessous de 70mg/dl (8, 9) (Tableau 5). Toutefois, étant donné le taux de départ très élevé du LDL-C, une telle cible peut être difficile à atteindre. On compte donc ici sur l'arrivée prochaine de traitement adjuvant tel que les anticorps anti-PCSK9 (10). L'alirocumab (Praluent®) et de

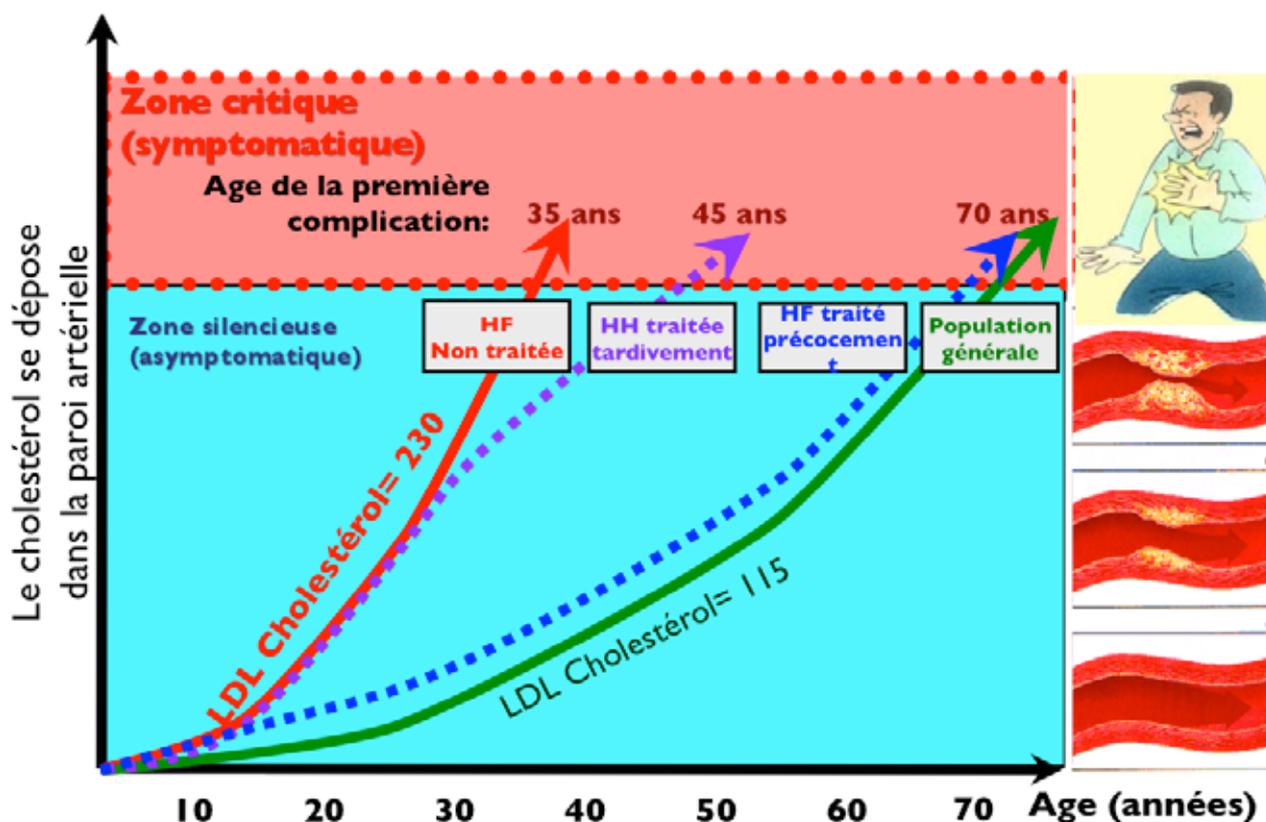


Figure 4. Relation entre accumulation de cholestérol pariétale artérielle et le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire

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 progressive 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), à la survenue d'un évènement cardiovasculaire (par rupture de plaques avec embolisation ou thrombose sur le site de rupture). Pour un individu avec un taux de cholestérol LDL bas (< 115 mg/dl), ce niveau critique est atteint à 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 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.

Tableau 5. Traitement de l'hypercholestérolémie familiale

- **Chez l'enfant < 8 ans**
Régime hypocholestérolémiant dès 4 ans
- **Chez l'enfant > 8 ans**
Commencer statine puissante à petite dose (cible LDL-C < 130 mg/dL)
- **Chez l'adulte**
LDL-C < 100mg/dl si **pas de problème cardiovasculaire (statine ± ézétimibe)**
LDL-C < 70mg/dl si **antécédents cardiaques, diabète, insuffisance rénale** (statine ± ézétimibe ± ...*)

* comme autres thérapies supplémentaires, on peut essayer actuellement les chélateurs des acides biliaires (Questran®, Colestid®) et les fibrates ou, dans l'avenir, les anticorps monoclonaux anti-PCSK9

l'évolocumab (Repatha®) ont été spécifiquement testés auprès de populations de patients HF et ont démontré des résultats extrêmement probants, avec d'importantes chutes du LDL-C permettant d'atteindre moins de 70 mg/dL chez une grande majorité de patients. Bien que leur utilisation soit déjà approuvée dans cette indication par la FDA et l'EMA, les discussions pour le futur remboursement INAMI sont toujours en cours à l'heure actuelle.

3.4. www.belchol.be

Une association de patients pour l'hypercholestérolémie familiale s'est nouvellement formée : elle a pour but de sensibiliser le corps médical sur l'urgence de cette problématique. Elle a également pour objectif d'harmoniser le dépistage et le suivi des familles ainsi que de faciliter le remboursement des tests et des traitements. Belchol a déjà entrepris des actions au niveau du parlement européen (septembre 2015) et du parlement belge (novembre 2015). Sur le site (Figure 5), le patient pourra trouver des informations sur cette maladie qui l'aideront, entre autre, à sensibiliser les membres de sa famille.

3.5. Un remboursement spécial à adapter

Les traitements chez ces patients bénéficient d'un remboursement spécial en catégorie A comme les spécialités d'importance vitale (autres exemples, les médicaments destinés au traitement du diabète ou du cancer). Les critères actuels ne permettent toutefois pas le remboursement chez tous les patients avec une HF, particulièrement les enfants. Ces conditions de remboursement sont en cours de révision et s'adapteront aux critères pour les adultes et les enfants présentés dans les tableaux 3 et 4.

3.6. Des alertes aussi

Belchol, le *Belgian Atherosclerosis Society/Belgian Lipid Club*, la *Belgian Society of Chemistry*, et l'Institut Scientifique de Santé Publique ont récemment recommandé tous les laboratoires à attirer l'attention des praticiens par une alerte sur la possibilité d'une hypercholestérolémie familiale dès qu'un taux de LDL-C est anormalement élevé. Cette alerte encouragera le médecin à initier un dépistage de l'HF.

3.7. Projet de dépistage en cascade

Plusieurs expériences sont en cours (« Projet Koala-Lou » dans la région autour de La Louvière) ou en voie de commencer (« projet Bel-Cascade » en Wallonie et en Flandre) pour examiner la faisabilité de programmes de « dépistage en cascade ». L'appellation « cascade » fait référence au fait que, à partir d'une personne chez qui le diagnostic a déjà été confirmé, on peut en retrouver de nombreuses autres susceptibles de présenter la même maladie. Concrètement, le patient connu pour avoir une hypercholestérolémie familiale est informé de cette démarche. Si le patient consent, il rencontre une infirmière qui réalise avec lui l'arbre généalogique de sa famille. Par la suite, elle contacte les autres membres de la famille. Dès qu'une personne entre dans le programme, le médecin généraliste en est informé, afin d'assurer une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique. Celui-ci peut aussi disposer de soutien via des conseils spécialisés.



Figure 5. Page web de l'Association Belge de patient pour l'hypercholestérolémie Familiale

CONCLUSIONS

L'hypercholestérolémie familiale (HF) fait partie de ces paradoxes en médecine des maladies aux complications prématurées et dévastatrices, et pourtant encore sous-diagnostiquées et sous-traitées. Elle n'est pas un simple désordre du cholestérol ou une entité génétique exotique, c'est avant tout un désastre familial où des membres de ces familles continuent de souffrir de maladies cardio-

vasculaires, voire décèdent parfois très jeunes, dès l'âge de 30 ans. Et cela de génération en génération, jusqu'à ce que le médecin de famille pense au facteur génétique et donc à l'hypercholestérolémie familiale.

La participation de tous (association de patients, sociétés scientifiques, médecins spécialistes et généralistes, pharmaciens, INAMI, mutuelles) sera nécessaire pour relever le défi de soigner tous les patients souffrant de cette maladie en Belgique.

RÉFÉRENCES

- 1 Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: *Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc 2001.
- 2 Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:928-933.
- 3 Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al.; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36(36):2425-37.
- 4 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al ; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90a.
- 5 Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011;218(2):272-80.
- 6 Descamps OS, Hondekijn JC, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001, 157 : 514-518.
- 7 Versmissen J1, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
- 8 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
- 9 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2012;67: 118-127.
- 10 Descamps OS. Les inhibiteurs du PCSK9 : une nouvelle classe d'hypolipémiants. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5) : 291-297.

AFFILIATIONS

- ¹ Président de Belchol (Association Belge de Patients pour l'Hypercholestérolémie Familiale www.belchol.be)
Vice-président de la Société Belge d'Athérosclérose

Correspondance

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont
Département de Médecine Interne
7100 Haine Saint-Paul
Tel 064/23 31 67

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie
B-1200 Bruxelles. Tel 02/764 2812
olivierdescamps@hotmail.com