

Article basé sur une présentation donnée au «AGLA/GSLA Update Meeting» le 11 janvier 2018

# Hypercholestérolémie familiale: quand y penser et quand traiter?

Nathalie Brun

Consultation spécialisée des lipides chez l'enfant et l'adolescent, Unité de cardio-pédiatrie, Département de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires, Genève, Switzerland

## Summary

### Familial hypercholesterolaemia: increasing physicians' awareness in order to prevent early death

Familial hypercholesterolaemia (FH) is one of the most frequent autosomal dominant genetic conditions (1/200–300) and is still underdiagnosed and undertreated. Decreased clearance of circulating low-density lipoproteins (LDL) is the hallmark of this disease and is mostly secondary to mutations in the genes coding for the LDL receptor (*LDLR*), its ligand (*APOB*) or a regulatory protein (*PCSK9*). As a result of cumulative exposure to elevated LDL cholesterol levels from birth, FH patients experience major cardiovascular events approximately 13 years earlier than the general population, with a worse outcome. To proactively reduce the high cardiovascular burden of this disease, early identification of patients and initiation of tailored drug therapy is mandatory. A family history of premature cardiovascular disease (<55 years in men, <60 years in women) or severe hyperlipidaemia in first degree relatives is suggestive of FH and should prompt the physician to measure lipid levels, even in children. This review focuses on clinical diagnostic tools (Dutch Lipid Clinic Network score), cardiovascular risk stratification of patients and up-to-date therapeutic guidelines in order to help the physician in the management of these very high cardiovascular risk patients.

Key words: dyslipidaemia; statin; intolerance; PCSK9



## Introduction

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une des maladies autosomiques dominantes la plus fréquente, avec une prévalence de 1/200–300 en Europe [1, 2]. Malgré un risque cardiovasculaire 3 à 16 fois plus élevé que dans la population générale, elle reste cependant sous-diagnostiquée et sous-traitée. En Suisse, seulement 13% des individus atteints sont identifiés et souvent après leur premier infarctus [1, 3]. Quarante ans après l'identification du récepteur des LDL par Goldstein et Brown, un nouvel éclairage physiopathologique a été apporté en 2003 par la découverte de la proprotéine convertase subtilisin/kexin type 9 (*PCSK9*), protéine qui régule le nombre de récepteurs à la surface cellulaire [4]. Si cette protéine est sur-exprimée

(mutation «gain-de-fonction»), le récepteur des LDL (*LDLR*) est détruit après endocytose du complexe *LDLR*-LDL au lieu d'être recyclé à la surface cellulaire. La diminution de la clairance des particules LDL circulantes, avec dépôts consécutifs des particules errantes dans les tissus conjonctifs (xanthomes tendineux/arcs cornéens) et dans la paroi artérielle, est donc d'origine quantitative (diminution du nombre de récepteurs à la surface cellulaire par défaut de synthèse ou dégradation accélérée) ou qualitative (récepteurs présents mais dysfonctionnels, défaut de liaison du ligand apoB) [5]. La majorité des patients (~70%) sont hétérozygotes (HeHF) pour une mutation dans le gène codant pour le récepteur des LDL (*LDLR*), avec une sévérité variable du phénotype selon l'activité résiduelle du récepteur (mutation *LDLR*-négative en cas d'activité résiduelle <2%). Les patients porteurs d'une mutation dans le gène de l'apoB (*APOB*) ou dans le gène de *PCSK9* (*PCSK9*) ne représentent qu'un faible pourcentage des individus HeHF (5% et <1% respectivement) et ont un phénotype clinique moins sévère. Parfois, malgré un diagnostic clinique certain, aucune mutation n'est identifiée dans ces 3 gènes.

La transmission de l'HF est codominante, ce qui signifie qu'un enfant héritant de deux allèles mutés (un de chacun de ses parents) aura un phénotype cumulatif avec hypercholestérolémie sévère (LDL >13 mmol/l), apparition de xanthomes tendineux dans la première décennie et survenue de complications cardiovasculaires dans la deuxième décennie. Il s'agit de la forme homozygote (HoHF), heureusement très rare (prévalence 1/160 000–300 000). Ces enfants sont à référer dans les meilleurs délais dans un centre spécialisé [6].

## Abréviations

LDL	cholestérol
DLCN score	critères du dutch lipid clinical network
FRCV	facteur de risque cardiovasculaire
D	diabète
HTA	hypertension artérielle
ATS	athérosclérose
ASCVD	maladie cardiovasculaire athérosclérotique clinique

Plusieurs facteurs ont influencés de façon décisive notre attitude thérapeutique ces dernières années.

Premièrement, l'accès facilité au séquençage à haut débit a montré que la prévalence de l'HF dans la population générale avait été largement sous-estimée [1, 7] et que parmi les patients présentant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique clinique, les individus HeHF avaient un pronostic nettement plus défavorable que les patients non HeHF, à taux de LDL identique [7–9]. Cette inégalité est expliquée par le concept de charge cumulative de cholestérol, reflétant l'impact de la durée d'exposition d'un individu à des valeurs élevées de cholestérol, d'où l'importance de traiter tôt [1]. En effet, on observe dès l'enfance une différence de l'intima-media-thickness (IMT) chez les enfants HF comparativement à leur fratrie non atteinte [2]. La vitesse de progression de l'athérosclérose est modulée par la sévérité des valeurs de LDL, et donc de la mutation sous-jacente (LDL-négative > LDL-défective > PCSK9 > apoB), et par la co-existence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (Lp[a] >50 mg/dl, obésité, tabac, HTA, diabète). Les modifications du style de vie sont donc à mettre en place dès le plus jeune âge.

Deuxièmement, l'efficacité à long terme des statines sur le risque cardiovasculaire chez les patients HeHF a enfin été démontrée: dans une étude rétrospective entre 1994 et 2013, les événements cardiaques majeurs ont été diminués de 44% chez des patients HF traités comparativement à des individus HF n'ayant jamais utilisé de statines [10]. Ce bénéfice est certainement sous-estimé car seuls 30% des patients HeHF traités prenaient des doses suffisantes de statines. Le bénéfice global de cette prise en charge peut être traduit par un «number need to treat» (NNT) de 222, ce qui signifie qu'en traitant par statines pendant une année 222 patients HeHF, on évite un décès, alors qu'il faudrait traiter 500 individus en prévention primaire dans la population générale pour obtenir le même bénéfice [11].

Finalement, l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de PCSK9, moins de 10 ans après la découverte de PCSK9, a poussé les sociétés médicales à revoir leurs algorithmes de traitement pour limiter l'utilisation de ces thérapies puissantes et onéreuses aux individus à haut risque cardiovasculaire.

En conclusion, il faut traiter tôt, efficacement et longtemps pour obtenir le bénéfice escompté.

Le but de cette revue est d'amener le clinicien à penser plus souvent à l'HF dans sa pratique quotidienne et de lui fournir les outils diagnostiques et thérapeutiques pour diminuer la mortalité de ces patients à haut risque cardiovasculaire.

## Chez qui suspecter une hypercholestérolémie familiale?

Malgré l'expression du phenotype dès la naissance, l'évolution de l'HeHF reste longtemps silencieuse: les xanthomes tendineux et/ou l'arc cornéen ne sont pas constants et n'apparaissent qu'après la 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> décennie, et malheureusement le diagnostic n'est souvent posé qu'après le premier infarctus.

Pour alerter le clinicien, le seul signe d'appel est l'existence d'une hyperlipidémie sévère et/ou d'une athérosclérose précoce dans la famille. Toute histoire familiale de maladie cardiovasculaire précoce (avant 55 ans chez un homme et avant 60 ans chez une femme) et/ou toute dyslipidémie sévère (LDL >5 mmol/l) chez un apparenté du 1<sup>er</sup> degré devrait éveiller la suspicion du clinicien et motiver un dépistage (bilan lipidique) qui peut être réalisé sans jeûn [12]. Une élévation du LDL >4.9 mmol/l chez l'adulte et >3.4 mmol/l chez l'enfant est suggestive d'une HF.

Le dépistage peut être réalisé dès l'âge de 2 ans chez l'enfant. Bien qu'on observe déjà à la naissance une différence entre les valeurs de LDL d'un nouveau-né HeHF et celles de sa fratrie non atteinte, le dépistage neonatal n'est pas recommandé car les valeurs lipidiques augmentent de 3–4× pendant la première année de vie et il est préférable d'attendre l'âge de 1 an pour avoir une meilleure discrimination [13]. Malgré une discrète régression vers la norme, les enfants présentant des valeurs élevées de LDL dans la petite enfance garderont des valeurs élevées à l'âge adulte, après une diminution transitoire pendant la puberté [14, 15].

Chez l'adulte, le diagnostic clinique repose sur les critères du Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), qui intègrent l'histoire familiale, l'anamnèse personnelle, l'existence de signes cliniques (xanthomes tendineux et/ou arc cornéen) et les valeurs de LDL pour déterminer un score de probabilité d'avoir une HF (tableau 1) (calculateur de score et guide de poche disponibles sur le site du Groupe de Travail Lipides et Athérosclérose, [www.gsla.ch](http://www.gsla.ch)) [16].

La confirmation du diagnostic clinique par une analyse génétique est le «gold standard», mais limitée en l'absence du remboursement par l'assurance-maladie. Une fois un cas index identifié, un dépistage en cascade doit être proposé aux apparentés du 1<sup>er</sup> degré.

Chez l'enfant, les critères du DLCN ne sont pas applicables, étant donné qu'un enfant HeHF n'a pas encore de maladie coronarienne symptomatique, ni de xanthomes, critères représentant respectivement 2 et 6 points dans l'échelle de score.

Le diagnostic est considéré comme hautement probable si, après exclusion d'une hypercholestérolémie

**Tableau 1:** Critères de diagnostic clinique pour l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeHF) chez l'adulte.

	Critères	Score	
Histoire familiale	Parent du 1er degré avec	Maladie coronarienne et/ou vasculaire précoce <sup>1</sup>	1
		LDL >5 mmol/l	1
	Xanthomes tendineux et/ou arc cornéen	2	
	Enfant <18 ans avec	LDL >95 <sup>th</sup> percentile selon l'âge, le sexe et l'ethnie	2
Anamnèse personnelle	Patient avec maladie coronarienne précoce		2
	Patient avec maladie vasculaire cérébrale/périphérique précoce		1
Signes cliniques	Xanthomes tendineux		6
	Arc cornéen <45 ans		4
Valeurs de LDL (mmol/l)	>8.5		8
	6.5–8.4		5
	5.0–6.4		3
	4.0–4.9		1
Analyse génétique	Confirmation d'une mutation pathogène dans les gènes <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> ou <i>PCSK9</i>		8
		<b>Total</b>	
Diagnostic	Certain		>8
	Probable		6–8
	Possible		3–5

<sup>1</sup> <55 ans chez un homme, <60 ans chez une femme

secondaire et instauration d'un régime pauvre en graisses, la valeur de LDL reste >5 mmol/l ou >4 mmol/l et histoire familiale positive pour une athérosclérose précoce et/ou une hyperlipidémie parentale. Vu l'absence de biais chez l'enfant (influences hormonales/maladies ou thérapies concomitantes), l'enfance est la meilleure période pour discriminer un individu HF d'un individu non-HF sur la base des valeurs de LDL [2]. Ces critères suffisent donc à poser un diagnostic clinique de certitude, avec un excellent rendement de l'analyse génétique (données personnelles).

Malgré les recommandations de dépistage émises par les sociétés pédiatriques européennes et nord-américaines, l'HF est encore largement sous-diagnostiquée et sous-traitée dans la population pédiatrique.

### Stratification du risque cardiovasculaire chez les individus HeHF

Parmi les jeunes adultes dépistés et encore asymptomatiques, l'enjeu primordial est d'identifier les individus à plus haut risque de développer un événement cardiaque majeur précoce, afin qu'ils bénéficient d'une prise en charge intensive [17, 18]. Pour estimer le risque CV chez un individu HeHF, on tient compte des facteurs suivants.

#### Valeur de LDL +/- sévérité de la mutation sous-jacente (si disponible)

Bien qu'une valeur de LDL élevée soit corrélée à un risque cardiovasculaire élevé, on ne peut en déduire la rapidité de progression des lésions vasculaires.

L'identification de la mutation sous-jacente apporte cette précision: les individus porteurs d'une mutation LDL-négative (activité résiduelle du récepteur des LDL <2%) présenteront des complications CV plus sévères et à un âge plus précoce [7, 9, 18] que les individus porteurs d'autres mutations.

#### Facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) additionnels

- Sexe masculin
- âge >40 ans sans traitement préalable
- athérosclérose précoce dans la famille
- tabagisme;
- Lp(a) >50 mg/dL
- HDL <1 mmol/l
- diabète sucré
- hypertension artérielle
- BMI élevé

La lipoprotéine (a) est un facteur de risque indépendant pour les maladies CV, encore mal connu des cliniciens. La valeur de la Lp(a) est déterminée génétiquement (donc héritée), peu influencée par le style de vie et indépendante des valeurs de cholestérol. Une valeur sérique >50 mg/dL (hyperLp[a]) est observée chez 20% de la population générale et expose l'individu à un risque CV 3.5 fois plus élevé [19]. Les individus HeHF qui cumulent une élévation des LDL et une hyperLp(a) sont par conséquent à très haut risque de complications CV précoces. Il est donc recommandé de déterminer la valeur sérique de la Lp(a) lors de l'évaluation initiale [2, 17, 18].

### Existence d'une athérosclérose subclinique

Chez l'adulte HeHF encore asymptomatique, l'imagerie non-invasive est privilégiée pour la stratification du risque CV. La mesure de l'intima-media thickness (IMT) est controversée et plutôt utilisée pour le suivi des plaques sous traitement hypolipémiant. La détermination du score calcique au niveau des artères coronaires par CT scan est probablement la meilleure méthode pour évaluer le risque, même si elle ne permet pas de mesurer la vulnérabilité de la plaque [18].

Une récente étude a démontré que c'est un excellent outil pour détecter précocement des calcifications coronariennes chez des jeunes adultes HeHF et ainsi permettre de discriminer les individus asymptomatiques nécessitant une thérapie plus agressive [19]. La résonance magnétique cardiaque de haute résolution commence à être utilisée, avec une bonne corrélation histopathologique [18].

Chez l'enfant HeHF, les plaques ne sont pas encore calcifiées, le CT cardiaque est donc non contributif. Pour détecter précocement et de manière non-invasive les signes précurseurs du processus athérosclérotique, on mesure l'IMT (N <0.5 mm chez l'enfant) et la «flow-mediated-dilatation» (FMD): après compression du bras pendant 4 minutes, on observe l'augmentation du flux sanguin dans l'artère brachiale (réponse vasodilatatrice médiée par le NO). On parle de dysfonction endothéliale lorsque cette augmentation est <6-7%. Comme peu de centres ont accès à cette technique, elle n'est pas exigée avant l'instauration d'un traitement de statines chez l'enfant.

### Quand débiter un traitement?

Chez l'enfant HeHF, l'optimisation du style de vie est prioritaire à toute intervention thérapeutique. Un traitement de statines à petites doses (atorvastatine 10 mg/j ou rosuvastatine 5 mg/j) peut être proposé dès l'âge de 8 ans, après discussion avec un spécialiste en lipidologie, en fonction de la sévérité de l'histoire familiale, des valeurs de LDL et de la co-existence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, notamment une élévation de la Lp(a) >50 mg/dl et un BMI >P97.

L'intolérance aux statines est rare chez l'enfant, probablement en raison d'un métabolisme hépatique plus efficace et de l'absence de pathologies/thérapies concomitantes. Une diminution de 30 à 60% de la valeur des LDL est observée, permettant habituellement d'atteindre la valeur-cible (LDL <3.4 mmol/l) (tableau 2). Les Hollandais, pionniers pour l'intervention thérapeutique précoce chez l'enfant, ont publié les premiers résultats en 2014: après 10 ans de statines (de 7 à 17 ans) chez des enfants HeHF, on n'observe aucune différence significative de progression de l'IMT comparativement à leur fratrie non atteinte [21]. L'athérosclérose subclinique initiale est donc stabilisée par le traitement, sans aucune répercussion sur la croissance, le développement pubertaire ou cognitif. Par ailleurs, l'instauration d'habitudes de vie saines et d'un traitement avant l'adolescence permet d'obtenir une meilleure adhérence à long terme. Bien que le risque de toxicité foetale soit faible, il est clairement spécifié aux jeunes filles qu'elles doivent interrompre le traitement de statines en cas de grossesse planifiée ou accidentelle.

**Tableau 2:** Critères d'instauration d'un traitement hypolipémiant en cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeHF).

	Chez l'enfant	Chez l'adulte
<b>Pré-requis</b>	Optimalisation du style de vie	Optimalisation du style de vie
<b>Diagnostic hautement probable si</b>	LDL >5 mmol/l LDL >4 mmol/l et hyperlipidémie sévère et/ou maladie cardiovasculaire précoce* dans la famille LDL >3.5 mmol/l et mutation confirmée chez l'un des parents	Score DLCN >6 Analyse génétique positive (gold standard)
<b>Début du traitement</b>	Dès 8 ans, selon le jugement clinique basé sur: – valeur de LDL – sévérité de l'histoire familiale – existence d'autres FRCV (BM I >P97th, Lp[a] >50 mg/dL, HTA, DM) Un traitement de statines chez l'enfant doit être discuté au préalable avec un spécialiste en lipidologie	Dès le diagnostic posé Patients à haut risque si: – LDL >10 mmol/l – LDL >8 mmol/l + 1 FRCV – LDL >5 mmol/l + 2 FRCV FRCV: sexe masculin, >40 ans sans traitement, ATS précoce dans la famille, tabagisme, Lp(a) >50 mg/dL, HDL <1 mmol/l, HTA, DM, BMI >30 kg/m <sup>2</sup>
<b>Valeur-cible de LDL</b>	Diminution de 50% de la valeur initiale de LDL, si possible <3.5 mmol/l	Prévention primaire: <2.6 mmol/l Prévention secondaire (risque élevé, ATS subclinique ou ASCVD): <1.8 mmol/l
<b>Quel traitement?</b>	Statines à petites doses	Statines à dose maximale tolérée +/- ézetimibe +/- inhibiteurs de PCSK9

\* Surtout homme <55 ans, femme <60 ans

Chez l'adulte HeHF, le traitement est débuté dès le diagnostic posé, parallèlement aux modifications du style de vie. Les doses de statines doivent être augmentées progressivement, selon la tolérance, jusqu'à obtention de la valeur-cible de LDL, déterminée en fonction du

risque cardiovasculaire (tableau 2) [16, 17]. Si nécessaire, un traitement d'ézétimibe 10 mg/j est associé, et éventuellement un inhibiteur de PCSK9, selon les limitations de remboursement émises par l'OFSP. A noter que l'efficacité des inhibiteurs de PCSK9 est diminuée en cas de mutation LDL-négative. L'adhérence au traitement est primordiale pour obtenir un bénéfice cardiovasculaire à long terme, le but étant de diminuer la durée d'exposition à des valeurs élevées de LDL. Des interrogations persistent quant au risque éventuel d'abaisser trop bas les valeurs de LDL et plusieurs études sont actuellement en cours.

---

## Take home messages

1. L'hypercholestérolémie familiale est:
  - fréquente (1/200–300 individus);
  - associée à un risque cardiovasculaire élevé dès la naissance;
  - transmissible à chaque conception (50% de risque);
  - facile à dépister (bilan lipidique).
2. Une prise en charge précoce et individualisée permet de diminuer efficacement le risque cardiovasculaire à long terme.
3. Une guidance régulière du patient pour améliorer son style de vie et maintenir son adhérence au traitement est primordiale.

### Disclosure statement

L'auteur déclare être investigatrice pour une étude clinique sur les inhibiteurs de PCSK9 chez l'enfant et l'adolescent, sponsorisée par Amgen, et n'avoir reçu aucune rémunération personnelle.

### Références

La liste complète des références est disponible dans l'article en ligne sur <https://cardiovascmed.ch/en/article/doi/cvm.2018.00557>.

---

Correspondence:  
Nathalie Brun, MD  
Consultation spécialisée des  
Lipides chez l'enfant et  
l'adolescent  
Unité de cardio-pédiatrie  
Département de l'enfant et  
de l'adolescent  
Hôpital des Enfants  
Rue Willy Donzé 6  
CH-1211 Genève 14  
nathalie.brun[at]hcuge.ch