

Prix de la recherche 2017 de la Fondation Suisse de Cardiologie

Hypercholestérolémie familiale: optimiser le diagnostic et le traitement

David Nanchen

Consultation de prévention cardiovasculaire-cholestérol et style de vie, Centre de prévention clinique et communautaire, Policlinique médicale universitaire, Lausanne, Switzerland

Summary

Familial hypercholesterolaemia (FH) is a common genetic disorder characterised by high levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol) and early development of atherosclerosis. Recent genetic and epidemiological studies have reported the prevalence of FH in the general population and among patients with cardiovascular disease. FH remains largely underdiagnosed or diagnosed only after a first cardiovascular event, despite available simple clinical screening tools. Too often, the quality of care of patients with FH is not in line with clinical guidelines. Optimisation of lifestyle, control of all cardiovascular risk factors and maximal reduction of LDL-cholesterol levels with lipid-lowering drugs over a long period of time can greatly reduce or cancel the excess cardiovascular risk associated with FH. A new class of lipid-lowering drug, PCSK9 inhibitors, provides additional therapeutic options for patients with FH for whom optimal treatment with statins and ezetimibe cannot effectively lower their LDL-cholesterol. This review summarises the identification, diagnosis, prognosis and treatment of patients with FH.

Mots-clés: familial hypercholesterolemia; lipids; acute coronary syndrome; PCSK9; cardiovascular prevention



L'hypercholestérolémie familiale (HF) se caractérise par des niveaux plasmatiques élevés de lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) qui peuvent entraîner une maladie coronarienne prématurée [1]. L'HF est sous-diagnostiquée et sous-traitée, car moins de <1% des cas de HF sont gérés de manière adéquate [2]. Le diagnostic précoce de l'HF peut réduire le risque cardiovasculaire grâce à l'utilisation de médicaments hypolipémiants tels que les statines [3–6]. Pour améliorer l'identification des patients atteints de HF, des outils cliniques sont à disposition des cliniciens. Cette revue vise à résumer les points clés de l'identification au traitement des patients avec HF.

Prévalence

L'HF n'est pas une maladie rare. Elle est la maladie génétique autosomale dominante la plus fréquente chez l'humain. La forme hétérozygote touche une seule copie (allèle) des variants génétiques identifiés, soit au niveau du LDL-récepteur, de l'APOB ou du PCSK9. La prévalence de la forme hétérozygote de la maladie appelée «hypercholestérolémie familiale hétérozygote» a longtemps été sous-estimée [5]. Cette prévalence a récemment été mesurée à 1/200 (0,5%) dans la population générale, et atteint 2% chez les patients avec maladie cardiovasculaire (tableau 1) [7, 8]. La prévalence d'HF chez les patients de la population générale avec un LDL-cholestérol au-dessus de 4,9 mmol/l dépasse les 2%, et atteint 12% si le LDL-cholestérol est supérieur à 6,5 mmol/l. La forme homozygote qui touche les deux allèles est elle extrêmement rare et est estimée à 1/300 000 [9].

Dans le cadre de cette revue nous utilisons le terme HF pour désigner l'«hypercholestérolémie familiale hétérozygote».

Pronostic

Les patients avec HF ont 3 à 16 fois plus de risque de développer une maladie cardiovasculaire que la population générale, font en moyenne leur premier événement cardiovasculaire à 44 ans, et ont un risque de développer un second événement cardiovasculaire jusqu'à 3 fois plus élevé comparé aux patients sans HF après un infarctus du myocarde [8, 10, 11]. Cette augmentation du risque est liée en partie à l'exposition cumulée très importante de LDL-cholestérol dès le jeune âge. En effet, à taux identiques élevés de LDL-cholestérol déterminé à un moment donné, la présence d'une mutation génétique liée à l'HF est un marqueur d'une exposition antérieure permanente à un de LDL-cholestérol élevé, et augmente de 4× le risque cardiovasculaire [12].

Tableau 1: Prévalence d'hypercholestérolémie familiale (HF) génétiquement confirmée dans différentes populations.

	Etude	Nombre de participants séquencés	Prévalence de HF
Population générale	Benn et al. 2016 [7]	98'098	0,46%
Population générale	Abul-Husn et al. 2016 [10]	50'726	0,45%
Population sans événements cardiovasculaire avec LDL-cholestérol >4,9 mmol/l	Khera et al. 2016 [12]	1386	1,7%
Population générale avec LDL-cholestérol >4,9 mmol/l	Abul-Husn et al. 2016 [10]	4435	2,5%
Population générale avec LDL-cholestérol >6,5 mmol/l	Abul-Husn et al. 2016 [10]	390	12,8%
Population ayant subi une coronarographie	Abul-Husn et al. 2016 [10]	6747	0,85%
Population avec infarctus du myocarde à un âge précoce*	Do et al. 2015 [8]	9793	2,0%
Population avec événement cardiovasculaire	Khera et al. 2016 [12]	5540	2,1%

Abréviations: LDL= lipoprotéine de basse densité; * âge précoce = 50 ans ou moins pour les hommes, 60 ans ou moins pour les femmes

Il est recommandé de classer les patients avec HF comme à haut risque cardiovasculaire, malgré leur jeune âge [13]. Les scores d'évaluation du risque cardiovasculaire à 10ans en prévention primaire, tel que le score PROCAM proposé sur le site du Groupe de Travail Lipides et Athérosclérose (GSLA) (www.gsla.ch) ne sont pas applicables aux patients avec HF.

Le problème du sous-diagnostic

Les patients avec HF sont souvent diagnostiqués seulement après avoir eu leur premier événement cardiovasculaire [5]. En Suisse, on estime que plus de 80% des adultes avec HF ne sont pas identifiés et traités. Les données observationnelles récentes d'une étude en Norvège montrent que 93% des patients avec HF ont une maladie cardiovasculaire au moment de leur mort et que 69% d'entre eux ont eu au moins un infarctus du myocarde avant de mourir [14]. Ces données suggèrent que de nombreuses années de vie en bonne santé peuvent être gagnées avec une meilleure prise en charge de l'HF.

Augmenter l'identification

La mesure du LDL-cholestérol doit être réalisée dès 18 ans en présence d'une histoire familiale d'hypercholestérolémie sévère (LDL-cholestérol supérieur à 4,9 mmol/l) ou de maladie cardiovasculaire précoce chez un parent du premier degré. Un dépistage chez les enfants dès 10 ans est possible selon la sévérité de l'histoire familiale. L'histoire familiale a donc un rôle très important dans l'identification des patients avec HF. Le clinicien peut s'appuyer sur des scores cliniques pour identifier les adultes avec HF, tel que le *Dutch Lipid Cli-*

nic Network Score (DLCN), recommandé et disponible sur le site du GSLA (www.gsla.ch). A noter que ce score n'est pas validé chez les enfants. Ce score se base sur les taux de LDL-cholestérol, l'histoire familiale, et la présence de signes cliniques cutanés d'accumulation lipidique tels que xanthomes ou gérontoxons (tableau 2)

Tableau 2: Diagnostic clinique de l'hypercholestérolémie familiale (HF), adapté selon les critères de Dutch Lipid Clinic Network [15].

Critères	Score
Antécédents familiaux	
Parents de 1 ^{er} degré avec maladie coronarienne et/ou vasculaire périphérique précoce*, ou Parents de 1 ^{er} degré avec taux de LDL-chole >5 mmol/L	1
Parents de 1 ^{er} degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen, ou Enfants <18 ans avec taux de LDL-chole >95 th percentile selon l'âge, sexe et pays d'origine	2
Anamnèse personnelle	
Patient avec maladie coronarienne précoce*	2
Patient avec maladie vasculaire cérébrale/ périphérique précoce*	1
Examen clinique	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen à moins de 45 ans	4
Taux de LDL-cholestérol	
>8,5 mmol/L	8
6,5–8,4 mmol/L	5
5,0–6,4 mmol/L	3
4,0–4,9 mmol/L	1
Diagnostic clinique de HF après addition des points: Certain si >8 points; Probable si 6-8 points; Possible si 3–5 points	

* <55 ans chez les hommes et <60 ans chez les femmes

[15]. Le score permet d'identifier les adultes sans critères clinique d'HF (0–2 points) de ceux avec possible ou probable HF (3 points ou plus). La valeur prédictive négative de ce cut-off est très bonne (99,8%), ce qui fait de ce score un bon test de dépistage, utile pour exclure une HF lorsque le patient présente un score inférieur à 3. Cependant, en cas de test DLCN positif avec 3 points ou plus, une anomalie génétique est retrouvée chez seulement 2% des patients [10].

Tout clinicien doit donc évoquer une HF en cas:

- de LDL-cholestérol persistant à plus de 4,9 mmol/l et
- d'histoire familiale d'hypercholestérolémie sévère ou de maladie cardiovasculaire précoce dans la famille du premier degré.

Si ces deux critères sont présents, il peut être utile d'adresser le patient à un spécialiste du cholestérol ou de la prévention cardiovasculaire, afin de confirmer le diagnostic, de discuter du dépistage familial et de prendre le temps d'enseigner les options médicamenteuses et non-médicamenteuses pour abaisser le risque cardiovasculaire.

Diagnostic clinique et diagnostic génétique

Le dépistage génétique chez le patient index comprend typiquement les gènes *LDLR*, *PCSK9* et *APOB* par la méthode du séquençage à haut débit. Ce test est facilement réalisable dans certains laboratoires privés ou

universitaires. En accord avec les recommandations internationales, il est recommandé d'effectuer une analyse génétique seulement si le score DLCN est de 6 points ou plus (diagnostic probable ou définitif) (table 2) [16, 17]. En effet dans ce cas environ ¼ des patients sont porteurs d'une mutation liée à l'HF. Par contraste, seul 2,5% des patients avec un LDL-cholestérol élevé à plus de 4,9 mmol/l ont une mutation liée à l'HF [12]. De plus, la moitié des porteurs de mutations génétiques liés à l'HF ont un LDL-cholestérol inférieur à 4,9 mmol/l [10]. Il n'est donc pas recommandé de se baser uniquement sur le LDL-cholestérol pour effectuer un test génétique. L'expression phénotypique des anomalies génétiques de l'HF n'est pas toujours complète, probablement suite à une régulation polygénique des taux de LDL-cholestérol [18].

La plus-value du test génétique est d'identifier les patients avec FH qui ont un risque particulièrement élevé d'événement cardiovasculaire. En effet, à taux identiques de LDL-cholestérol, la présence d'une mutation génétique connue chez les patients avec les critères cliniques de FH augmente de 4× le risque cardiovasculaire par rapport à l'absence de mutation [12]. La baisse intensive du LDL-cholestérol de manière médicamenteuse est donc particulièrement importante chez ces patients. De plus, l'identification d'une mutation liée à l'HF permettrait de déclencher un dépistage en cascade des membres de la famille. La réalisation du test a donc à la fois un but diagnostique et un but thérapeutique. En pratique clinique, ce test est cependant rarement réalisé car il n'est pas remboursé par les assurances maladie et coûte plus de 2000.– CHF. C'est donc le score clinique DLNC qui fait foi pour identifier les patients et proposer une attitude thérapeutique. Cette situation pourrait changer ces prochaines années, suite à une demande officielle de remboursement du test génétique initiée par le GSLA.

Causes des événements cardiovasculaires chez les moins de 60ans

En Suisse, plus de 17% des hommes de moins de 55 ans et des femmes de moins de 60 ans hospitalisés pour un syndrome coronarien aigu ont un LDL-cholestérol supérieur à 4,9 mmol/l (fig. 1) [19]. La prévalence de l'HF avec un score DLNC à 6 points ou plus est estimée à 5% chez ces jeunes patients, soit 10 fois plus que dans la population générale. L'HF n'est cependant pas la seule explication au développement précoce d'athérosclérose, car plus de la moitié de ces jeunes patients avec infarctus du myocarde précoce sont des fumeurs ou ont d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (fig. 2). Le contrôle de l'ensemble des facteurs de risque cardio-

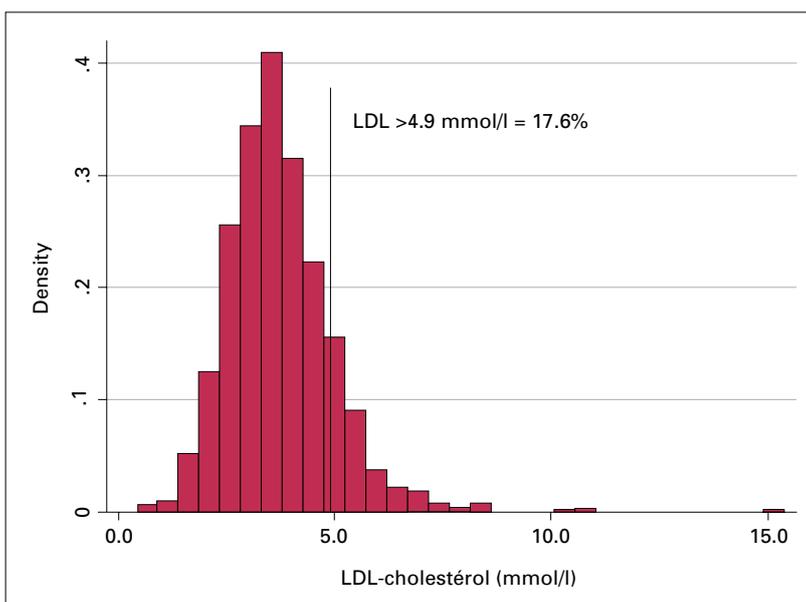


Figure 1: Valeurs de LDL-cholestérol chez les hommes de moins de 55 ans et femmes de moins de 60 ans se présentant avec un syndrome coronarien aigu en Suisse (n = 1585) (adapté de [19]).

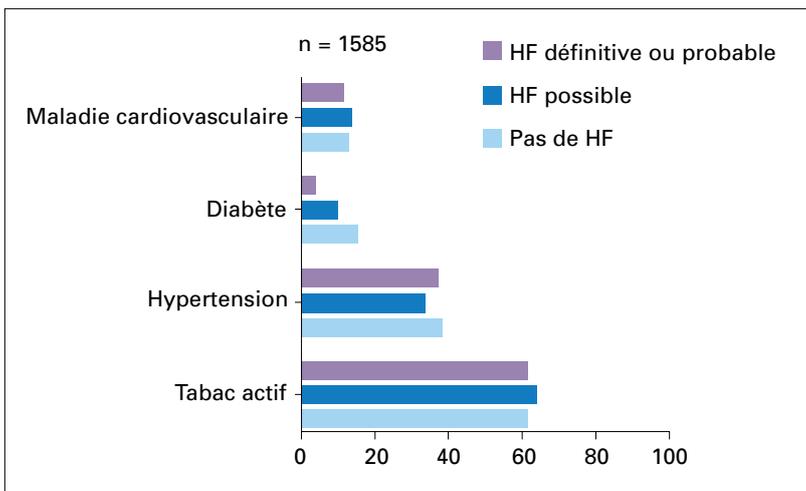


Figure 2: Présence de facteurs de risque cardiovasculaire chez les hommes de moins de 60 ans et les femmes de moins de 55 ans se présentant avec un syndrome coronarien en Suisse, avec ou sans critères cliniques d'hypercholestérolémie familiale (HF) (adapté de [19]).

vasculaire et du style de vie est donc particulièrement important chez les patients avec HF. De ce fait, autant pour bien identifier les patients avec HF que pour offrir une prise en charge éducationnelle et motivationnelle sur le style de vie et l'adhérence aux traitements médicamenteux, le séjour en réadaptation cardiovasculaire joue un rôle central après un événement cardiovasculaire.

Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire

Le dosage de la Lp(a) est recommandé chez tous les patients avec HF afin d'identifier les patients à risque plus élevé de thrombose vasculaire. Chez les patients sans maladie cardiovasculaire pré-existante, un examen vasculaire non invasif peut être effectué à la recherche

de plaques d'athérosclérose asymptomatiques. Cependant, l'absence de plaques d'athérosclérose ne devrait donc pas retarder l'initiation du traitement hypolipémiant, dont l'objectif est de réduire l'accumulation cumulative du LDL-cholestérol sur le long cours. Les données de l'étude de population Lausannoise CoLaus montrent que la moitié des patients à haut risque cardiovasculaire n'adhèrent pas à un traitement hypolipémiant au long cours. La prescription d'un traitement hypolipémiant à un jeune âge chez les patients avec HF implique donc de consacrer du temps à l'éducation du patient et au partage de la décision.

Même s'il n'existe pas d'essais cliniques randomisés montrant l'efficacité d'un traitement hypolipémiant pour réduire les événements cardiovasculaires chez les patients avec HF, une analyse post hoc d'un essai clinique comparant la pravastatine vs placebo chez plus de 1500 adultes en bonne santé mais avec des LDL > 4,9 mmol/l a été récemment publié [20]. Après un suivi de 20 ans, les adultes randomisés dans le groupe pravastatine qui avaient reçu le traitement pendant 5 ans présentaient une mortalité cardiovasculaire inférieure à ceux randomisés dans le groupe placebo. Ces données renforcent la sécurité et l'efficacité à long terme des statines pour réduire les événements cardiovasculaires chez les jeunes adultes atteints d'HF chez qui le risque cardiovasculaire est sous-estimé par les calculateurs de risque. En conséquence, les guidelines recommandant l'initiation de statines chez les patients avec HF à un âge précoce, sans utiliser les calculateurs de risque à 10 ans.

La table 3 liste les objectifs de prévention pour les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients avec HF. Ceux-ci sont identiques à ceux recommandés pour les patients à haut-risque cardiovasculaire. Le style de vie joue un rôle central et est aussi puissant qu'un traitement hypolipémiant pour réduire le risque

Tableau 3: Objectifs de contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire pour les patients avec hypercholestérolémie familiale.

Tabac	Absence complète de consommation de tabac
Alimentation	Favoriser les graisses végétales type huile d'olive, de colza, noix, noisettes. Augmenter l'apport de fibres, fruits, légumes, céréales complètes (non raffinées) et poisson.
Alcool	Hommes <14 unités/sem, Femmes <7 unités/sem
Activité physique	Minimum 30 min 5 jours sur 7 (150 min/sem) d'activité physique modérée, ou 75 min/sem d'activité physique soutenue. Limiter le temps assis prolongé.
Poids	IMC 20–25 kg/m ² , Périmètre abdominal <94 cm (homme) <80 cm (femme)
Tension artérielle	<140/90 mm Hg au cabinet, <135/85 mm Hg à domicile
LDL-Cholestérol	– Prévention secondaire: LDL <1,8 mmol/l – Prévention primaire: LDL <2,6 mmol/l – Lipoprotéine (a): pas de cible définie
Si diabète	HbA1c <7%

Abréviations: LDL, lipoprotéine de basse densité; IMC, indice de masse corporel

cardiovasculaire [21, 22]. Le taux de LDL-cholestérol étant principalement génétiquement déterminé, les bénéfices cardiovasculaires bien démontrés liés à l'optimisation du style de vie par l'alimentation ou l'activité physique ne s'expriment pas par une baisse importante du LDL-cholestérol [22]. L'objectif prioritaire pour le patient d'améliorer le style de vie ne doit donc pas être la baisse du LDL-cholestérol, mais la baisse du risque cardiovasculaire.

Maximaliser la baisse du LDL-cholestérol au long cours

Le bénéfice d'abaisser le LDL-cholestérol va dépendre principalement de trois facteurs:

- Premièrement, du risque cardiovasculaire global absolu du patient. Plus ce risque est élevé, plus la baisse du LDL-cholestérol va avoir un impact important sur la diminution de ce risque absolu. C'est le principe du NNT «number needed to treat», ou du nombre de patients à traiter pour éviter un événement cardiovasculaire. Plus le risque cardiovasculaire du patient est élevé avant l'initiation du traitement, plus le NNT sera petit [23]. Pour les patients avec HF le risque cardiovasculaire est par définition élevé.
- Deuxièmement, de la baisse du LDL-cholestérol en mmol/l que le traitement sera capable de créer. En conséquence, plus la valeur de départ avant traitement sera élevée, plus le bénéfice cardiovasculaire sera important. En effet, sous traitement de rosuvastatine 20 mg/j capable d'abaisser le LDL-cholestérol de moitié, un patient avec un LDL-cholestérol à 6 mmol/l abaissera probablement son LDL-cholestérol de 3 mmol/l. Sous ce même traitement, un patient avec un LDL-cholestérol à 2 mmol/l n'abaissera son LDL-cholestérol que de 1 mmol/l.
- Troisièmement, de la durée de la baisse du LDL-cholestérol. Ce n'est qu'après une année de traitement que les bénéfices cardiovasculaires apparaissent, mais il faut attendre 3 ans de traitement pour que la diminution du risque cardiovasculaire soit maximale [24]. L'adhérence au traitement hypolipémiant joue donc un rôle prioritaire.

En conclusion, les patients avec HF peuvent espérer un grand bénéfice cardiovasculaire à maximaliser la baisse de leur LDL-cholestérol dès le jeune âge avec un traitement hypolipémiant optimal, si ce traitement est maintenu sur le long cours.

Inhibiteurs du PCSK9, un espoir?

Un résumé des trois lignes de médicaments hypolipémiants et leur efficacité pour baisser le LDL-cholestérol est proposé dans le tableau 4. En plus du traitement de statines et d'ezetimibe, il existe maintenant une troisième classe de médicaments hypolipémiants très puissante qui pourrait améliorer le pronostic cardiovasculaire défavorable des patients avec HF. Les inhibiteurs du PCSK9 ont en effet montré leur capacité à abaisser le taux de LDL-cholestérol et le risque cardiovasculaire en plus d'un traitement maximal de statines en prévention secondaire [25–27]. En particulier, ces médicaments ont permis d'explorer la sécurité et la persistance du bénéfice cardiovasculaire pour

Tableau 4: Lignes de traitement hypolipémiant, prix et baisse attendue du LDL-cholestérol.

1 ^{ère} ligne de traitement (statines de haute intensité)	Dose journalière cp, en mg					Prix/année, en CHF
	5	10	20	40	80	
Atorvastatine (générique disponible)		37%	43%	49%	55%	260.–
Rosuvastatine (générique disponible)	38%	43%	48%	53%		250.–
2 ^{ème} ligne de traitement (combinaison statines-ezetimibe ou ezetimibe seul)	Dose journalière cp, en mg					Prix/année, en CHF
	10	10/10	10/20	10/40	10/80	
Ezetimibe (générique disponible)	20%					310.–
Atorvastatine et Ezetimibe (Atozet [®])		50%	56%	62%		710.–
Simvastatine et Ezetimibe (Inegy [®])		45%	52%	56%	60%	910.–
3 ^{ème} ligne de traitement (combinaison statines-PCSK9i ou PCSK9i seul)	Chaque deux semaines, en mg					Prix/année, en CHF
	75	150	140			
Alirocumab (Praluent [®])	40%	60%				6700.–
Evolocumab (Repatha [®])				60%		6700.–

Ombrage en vert indique le dosage optimal recommandé

Ombrage en rouge indique un suivi par spécialiste du cholestérol recommandé
PCSK9i, inhibiteur de PCSK9

des taux extrêmement bas de LDL-cholestérol, jusqu'à 0,5 mmol/l.

Cependant, l'OFSP a édicté des limitations de remboursement des inhibiteurs du PCSK9 depuis le 1^{er} juillet 2017. Ces médicaments sont effet les plus chers jamais utilisés pour la prévention cardiovasculaire, plus de 6500.– CHF par année en Suisse, soit 27 fois plus cher que la rosuvastatine à 20 mg/j, la plus puissante des statines. Les études coût-efficacité faites aux Etats-Unis chez des patients en prévention secondaire après un événement cardiovasculaire montrent que le prix actuel des inhibiteurs du PCSK9 n'apporte pas de bénéfice sociétal par rapport à un investissement supplémentaire de 100 000 dollars pour une année de vie en bonne santé [28, 29]. Dans ce contexte, l'assurance de base prend en charge le coût du traitement pour les patients avec HF si, en plus d'un traitement maximal de statines (ou en cas d'intolérance aux statines bien documentée), le LDL-cholestérol est supérieur à

- 5 mmol/l (voir 4,5 mmol/l) en prévention primaire
- 3,5 mmol/l (voir 2,6 mmol/l) en prévention secondaire

Les patients avec HF ont souvent des valeurs de LDL-cholestérol élevées malgré un traitement de statines à haute intensité [11]. Il est donc essentiel d'identifier ces patients afin de leur faire bénéficier d'une baisse maximale du LDL-cholestérol.

Conclusion

En présence d'un LDL-cholestérol élevé ou d'une histoire familiale d'hypercholestérolémie ou d'événement cardiovasculaire précoce, une HF doit être sus-

pectée. Le score DLNC recommandé par le GSLA (www.gsla.ch) permet de poser un diagnostic clinique d'HF et d'orienter l'attitude thérapeutique. Le dépistage génétique n'est actuellement pas remboursé et rarement réalisé en Suisse. L'objectif thérapeutique est d'éviter une exposition cumulée importante des artères au LDL-cholestérol, ce qui implique l'initiation du traitement hypolipémiant à un jeune âge, ainsi que le maintien au long cours de la baisse du LDL-cholestérol. Les inhibiteurs du PCSK9 sont une option thérapeutique à utiliser chez les patients avec HF qui gardent un LDL-cholestérol élevé malgré un traitement maximal par statines et ezetimibe. Le contrôle de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire et du style de vie permet de contrebalancer efficacement le pronostic cardiovasculaire défavorable de l'HF.

Acknowledgement

L'auteur remercie le Fonds National Suisse de la recherche scientifique pour le soutien de ses recherches à travers le Fonds SNSF 32473B_163271, Long-term benefit of the multi-center, multi-dimensional secondary prevention program in patients with acute coronary syndrome.

Disclosure statement

L'auteur déclare être investigateur pour des études cliniques sur les inhibiteurs du PCSK9 dont les sponsors sont Amgen et Pfizer. L'auteur déclare n'avoir reçu aucune rémunération personnelle en argent ou en nature de l'industrie pharmaceutique.

Références

La liste complète des références est disponible dans l'article en ligne: DOI 10.4414/cvm.2018.00539

Correspondence:
David Nanchen, MD, MSc
Department of Ambulatory
Care and Community
Medicine
University of Lausanne
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
[david.nanchen\[at\]chuv.ch](mailto:david.nanchen[at]chuv.ch)