

Diagnostiquer l'hypercholestérolémie familiale chez un patient et les membres de sa famille

Olivier Descamps¹, Fabian Demeure², Caroline Wallemacq³, Ann Mertens⁴, Ann Verhaegen⁵, Johan De Sutter⁶, Michel Langlois⁷, Ernst Rietzschel⁸.
On behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis/Belgian Lipid Club, <https://www.basoc.be>

Diagnosis of familial hypercholesterolemia index patients and their family members

Familial hypercholesterolemia is a common, yet often underdiagnosed, genetic disease. Nevertheless, this condition is easily manageable provided that the disease is detected early enough and appropriately treated. Our article presents some diagnostic tools for this condition. In a first patient of an as yet unexplored family, referred to as the index patient, we propose to use the DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) score, which should be followed by genetic analysis, depending on the case. Once the diagnosis has been confirmed in this index patient, the disease can easily be identified in other first-degree relatives based on a reference table that has presented in this article. This table provides the threshold values of LDL cholesterol concentrations, according to age and gender, at which the existence of familial hypercholesterolemia in a first-degree relative should be suspected. To this article, we have attached a sample letter that can be addressed to family members, designed to alert them on this disease and facilitate the work-up of their general practitioners.

KEY WORDS

Hypercholesterolemia, genetic disease, screening, cardiovascular prevention, lipid-lowering drugs

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique fréquente mais souvent sous-diagnostiquée. Elle est pourtant facile à prendre en charge à condition de la dépister suffisamment précocement et de la traiter de manière appropriée. Nous présentons quelques outils pour la diagnostiquer. Chez un premier patient d'une famille encore inexplorée (patient-index), on utilisera le score DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*), suivi selon le cas d'une analyse génétique. Une fois le diagnostic confirmé chez ce patient, il sera facile de suspecter la maladie chez d'autres membres du 1^{er} degré à partir d'une table de référence que nous présentons dans cet article. Cette table donne les seuils de concentrations de cholestérol LDL (selon l'âge et le sexe) à partir desquels il faut suspecter l'existence d'une hypercholestérolémie familiale chez un parent au 1^{er} degré. Nous joignons également à cet article un modèle de lettre qui peut être adressé aux membres de cette famille pour éveiller leur attention sur l'existence de cette maladie et faciliter le travail de leur médecin généraliste.

Que nous apporte cet article ?

- Le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale repose sur l'utilisation du score DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*)
- Une fois le diagnostic posé chez un patient (« patient-index »), une stratégie très efficace consiste à rechercher la maladie chez les membres du premier degré de sa famille, en utilisant une table des seuils de cholestérol LDL, selon l'âge et le sexe, présentée dans cette publication.
- Une telle stratégie appliquée « en cascade » (dépistage de premier degré en premier degré) permet rapidement d'identifier la maladie chez de nombreuses personnes (y compris des enfants) dont le diagnostic était jusqu'alors ignoré.
- Pour le dépistage familial, il est important d'inciter le patient-index à contacter les membres de sa famille. A cet effet, nous joignons un modèle de lettre qui peut être adressée, par le patient, aux membres de sa famille pour éveiller leur attention et faciliter le travail de leur médecin généraliste.

Que savons-nous à ce propos ?

- L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique compliquée par la survenue de maladies cardiovasculaires précoces.
- Elle est malheureusement encore souvent sous-diagnostiquée ou diagnostiquée trop tardivement pour permettre l'instauration d'un traitement précoce qui permet de diminuer le risque de survenue de complications cardiovasculaires.

What is already known about the topic?

- Familial hypercholesterolemia is a genetic disease that is complicated by the occurrence of early cardiovascular disease.
- Nevertheless, this condition is often under-diagnosed or diagnosed too late to enable early treatment designed to reduce the risk of cardiovascular complications.

What does this article bring up for us?

- The diagnosis of familial hypercholesterolemia relies on using the DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*) score
- Once the diagnosis has been established in a patient, who is being referred to as "index-patient", a highly effective strategy consists in searching for the disease in first-degree relatives, using a table of age- and gender-related LDL cholesterol thresholds, as presented in this publication.
- Such a "cascade" strategy, from first-degree to first-degree screening and so on, has proven able to quickly identify the disease in many people, with children included, whose diagnosis was previously unknown.
- For family screening, it is essential to encourage the index patient to contact family members. For this purpose, we have attached a sample letter that can be sent by the patient himself to the family members in order to draw their attention and facilitate the work-up of practitioners.

MOTS-CLÉS ► Hypercholestérolémie, maladie génétique, dépistage, prévention cardiovasculaire, médicaments hypolipémiants

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE, DÉFINITION

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique de transmission autosomique dominante caractérisée par un taux de cholestérol LDL très élevé depuis la naissance et compliquée de maladies cardiovasculaires précoces (1). Les taux observés de cholestérol LDL sont en moyenne de 240 mg/dL avec des variations allant de 150 à 390 mg/dL.

Pour éviter la survenue de complications cardiovasculaires, les dernières recommandations des sociétés européennes d'athérosclérose et de cardiologie (2,3), suggèrent de débiter le traitement si possible dès l'âge de 8 à 12 ans avec comme cible un taux de cholestérol LDL en dessous de 135 mg/dL (Tableau 1). À cet âge il est proposé de prescrire une faible dose de statine (rosuvastatine 5 à 10 mg ou atorvastatine 10 mg par exemple) que l'on augmente, si nécessaire, ou que l'on peut associer éventuellement à de l'ézétimibe 10 mg. Une fois atteint l'âge de 18 ans, le traitement pourra être intensifié pour atteindre des taux de cholestérol LDL en dessous de 100 mg/dL. Chez les patients traités tardivement, il y a lieu de rattraper le temps perdu, et c'est pourquoi le taux de cholestérol LDL devra être idéalement abaissé en dessous de 70 mg/dL (ils sont en effet classés dans la catégorie des patients à haut risque cardiovasculaire), voire même en dessous de 55 mg/dL s'il existe des facteurs de risque associés ou une maladie cardiovasculaire (ils sont alors classés dans la catégorie des patients à très haut risque cardiovasculaire) (Tableau 1).

Outre les statines et l'ézétimibe, le patient atteint d'hypercholestérolémie familiale bénéficie de la possibilité d'instaurer des traitements complémentaires comme les anticorps anti-PCSK9, remboursés dans cette indication en Belgique (4). L'obtention de ce remboursement nécessite l'introduction auprès de la mutuelle d'un formulaire rempli par un médecin spécialiste en médecine interne, cardiologie ou endocrinologie. L'association de ces traitements permet actuellement d'atteindre une réduction du cholestérol LDL de près de 85%.

UNE MALADIE SOUS-DIAGNOSTIQUÉE

La fréquence dans la population européenne est estimée à un cas sur 400 (voire 300), soit en Belgique plus de 25000 patients souffrant de cette maladie génétique. Pour une pratique de médecine générale, cela signifie environ 5 patients par médecin. Beaucoup de médecins disent encore néanmoins ne pas rencontrer de tels patients. Cette maladie reste en effet sous-diagnostiquée dans la plupart des pays d'Europe (5) ce qui conduit malheureusement à une prise en charge tardive ne permettant pas d'éviter les complications cardiovasculaires. L'idéal serait donc de faire le diagnostic le plus tôt possible, idéalement dès l'âge de 8 à 12 ans afin de pouvoir instaurer précocement un traitement.

D'ABORD CONFIRMER CHEZ VOTRE PATIENT SUSPECT

Pour un médecin, la première étape est d'essayer de dépister dans sa patientèle le ou les patient(s) présentant des signes d'appel d'une hypercholestérolémie familiale (6). Ces signes sont une histoire personnelle et/ou familiale d'événements cardiovasculaires précoces (avant 55 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes) ou d'un taux étonnement élevé de cholestérol soit parce que extrême (Total > 310 ou LDL > 190 mg/dL), soit parce que découvert dans l'enfance. En 2018, nous avons publié une stratégie, appelée BEL-FaHST, pour faciliter le dépistage parmi les patients hospitalisés en unité de soins coronaires (7). Mais cette stratégie sera la même pour des patients en médecine générale (voir : Encart 1 - Recto). Les taux de cholestérol à prendre en compte doivent nécessairement être des valeurs observées après 3 mois de régime et après exclusion (ou si nécessaire, traitement) des causes secondaires d'hypercholestérolémie (comme l'hypothyroïdie, les régimes cétogènes, le syndrome néphrotique et certains médicaments).

Quand on ne connaît pas le cholestérol LDL de base, parce que le patient est sous traitement depuis longtemps, il est possible de le calculer à partir du taux de cholestérol LDL sous traitement, en multipliant cette valeur par un facteur de correction qui est dépendant du traitement (voir : Encart 1 - Recto). Ainsi par exemple si le taux de cholestérol LDL est à 100 mg/dL chez un patient qui prend de l'atorvastatine 20 mg associée à de l'ézétimibe 10 mg, le taux de base

TABLEAU 1. TRAITEMENT DE L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

- Chez l'enfant < 8 ans

Régime hypocholestérolémiant dès 4 ans

- Chez l'enfant > 8 ans :

Débiter une statine puissante à petite dose (cible LDL-C < 130 mg/dL)

- Chez l'adulte :

LDL-C < 70mg/dl **en général** (statine ± ézétimibe)

LDL-C < 55mg/dl **si antécédents cardiovasculaires ou facteur de risque** (statine ± ézétimibe ± ...*)

* comme autres thérapies additionnelles, on peut proposer les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 selon les critères Belges de remboursement ou en alternative les chélateurs des acides biliaires (Questran®, Colestid®) et les fibrates. Un nouveau traitement additionnel, l'acide bempédoïque, viendra sans doute compléter l'arsenal thérapeutique en 2022.

peut être calculé à 220 mg/dL (= 2,2 x 100). On peut bien comprendre qu'un tel calcul peut conduire parfois à une surestimation, compte tenu de l'observance variable au traitement et de la variabilité de réponse au médicament hypolipémiant (8).

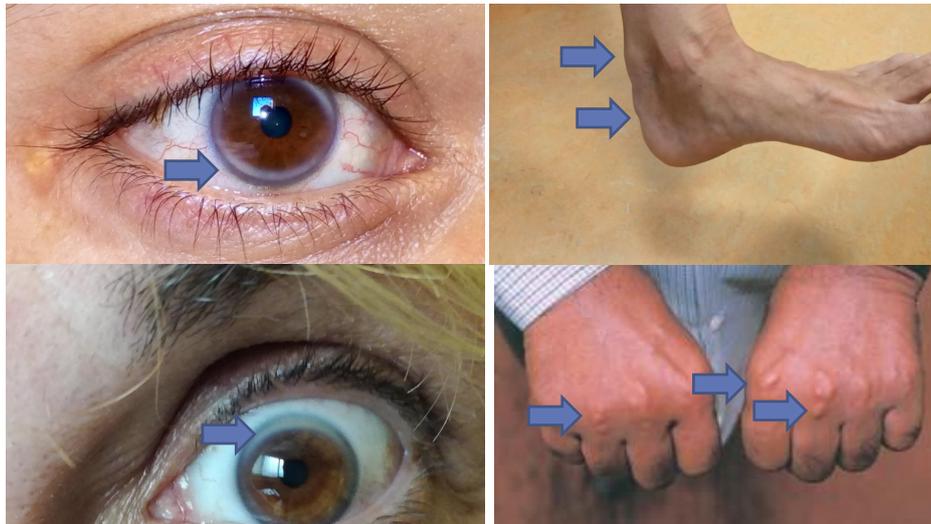
Pour confirmer le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale, le médecin peut s'aider d'outils. En Belgique, il est proposé d'utiliser le DLCN score (*Dutch Lipid Clinic Network*, téléchargeable sur le site <https://www.basoc.be>) qui prend en compte l'existence d'antécédents personnels et familiaux de maladies cardiovasculaires prématurées, la présence de signes cliniques (arcs cornéens avant l'âge de 45 ans ou la présence de xanthomes tendineux, voir Figure 1), et le taux de LDL-C (Voir : Encart 1 - Verso). Il suffit d'additionner le score de chaque catégorie (un seul score par catégorie ; il faut prendre le score le plus élevé de cette catégorie). Si le score total est supérieur à 8, le diagnostic est confirmé. Ainsi, un patient coronarien de 45 ans chez qui est découvert un cholestérol LDL à 240 mg/dl et dont le fils de 12 ans a un taux de cholestérol LDL de 214 mg/dL

ou un patient de 38 ans sans antécédent chez qui est découvert un LDL-C de 250mg/dl et des arcs cornéens ont une hypercholestérolémie familiale certaine même en l'absence de test génétique ou test normal (?), mais peut induire une confusion.

Lorsque le score est plus faible, le diagnostic est soit probable (score entre 6 et 8), soit possible (score entre 3 et 5 points). Dans ces catégories, on peut trouver 20 à 40% de patients avec de vraies hypercholestérolémies familiales monogéniques qui n'expriment pas les critères dont les points sont les plus élevés : les arcs cornéens avant 45 ans, les xanthomes tendineux et les taux de cholestérol LDL au-dessus de 330 mg/dL. En effet, ces derniers critères sont peu fréquents, spécialement chez des patients jeunes (entre 18 et 35 ans).

Les xanthomes tendineux (Figure 1) sont parfois plus sensiblement détectés par échographie (le radiologue peut alors mettre en évidence la présence d'un nodule hypodense ou bien un épaissement antéro-postérieure de plus de 5,8 mm du tendon d'Achille) (9).

FIGURE 1. XANTHOMES TENDINEUX ET ARCS CORNÉENS



Les xanthomes 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.

QUAND DEMANDER UNE ANALYSE GÉNÉTIQUE ?

Lorsque la suspicion est suffisamment importante, on peut aller plus loin et demander une analyse génétique. Sa positivité ajoutera 8 points au score et confirmera le diagnostic. Cette analyse peut être réalisée par un laboratoire de génétique humaine à partir d'un échantillon envoyé depuis le laboratoire habituel du médecin. Celle-ci ne doit toutefois être demandée que lorsque la suspicion est forte (score entre 5 et 8 ou >8) ou lorsque d'autres éléments sont en faveur de la suspicion de la maladie.

Il existe également des situations où le calcul du score DLCN est quelque peu compromis et dans lesquelles

les tests génétiques peuvent être utiles (Voir « table 1 » dans la publication (6) téléchargeable sur le site <https://www.basoc.be>): aucun parent connu ou vivant (adoption, parents décédés à un jeune âge de causes non cardiovasculaires, aucun contact avec la famille), présence d'arcs cornéens chez un patient âgé de plus de 45 ans ou antécédents de tendinite ou de traumatisme des tendons d'Achille (qui peuvent conduire à des épaissements d'une autre cause).

L'analyse génétique a un coût important, nécessite le consentement éclairé du patient sur les diverses questions éthiques et peut identifier des variations génétiques de fonctionnalité incertaine nécessitant des investigations

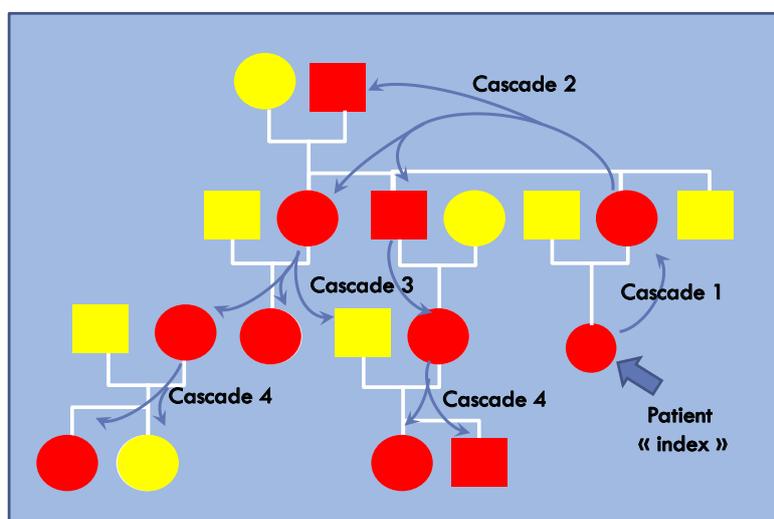
supplémentaires pour confirmer/infirmier la causalité avec l'hypercholestérolémie (pour info détaillée sur tous ces points, voir la « Supplementary table 1 et table 2 » dans la publication (6) téléchargeable sur le site <https://www.basoc.be>). Un test génétique négatif n'exclut pas non plus automatiquement l'hypercholestérolémie familiale, spécialement si le score DLCN est élevé. Dans les études précédentes, lorsque les patients ont été classés sur la base du score DLCN, l'hypercholestérolémie familiale était confirmée par la présence d'une mutation pathogène chez 70% des patients si le DLCN était supérieur à 8, 29% entre 6 et 8, 11% entre 3 et 5 (10). Les résultats de l'analyse génétique (surtout si négatif et indéterminé) nécessitent donc parfois un travail d'interprétation. C'est pourquoi idéalement, tant pour son indication que pour

son interprétation, l'analyse génétique devrait se faire au décours d'une consultation chez un spécialiste habitué au diagnostic et au traitement de cette maladie.

DÉPISTAGE FAMILIAL « EN CASCADE »

Une fois la maladie identifiée chez un patient, un dépistage approfondi « en cascade » dans sa famille est nécessaire. Le terme « cascade » désigne simplement le fait que lorsque l'on identifie la maladie chez un membre d'une famille (appelée « patient-index »), il faut la chercher chez les membres apparentés au premier degré de cette personne, c'est à dire père, mère, frères, sœurs, et enfants, puis de premier degré en premier degré, progresser dans la famille (oncles, tantes, cousins ...) (Figure 2).

FIGURE 2. DÉPISTAGE EN CASCADE ET SON PRINCIPE



Une fois un membre d'une famille identifié avec une hypercholestérolémie familiale, il faut la rechercher chez les membres apparentés au premier degré (parents, frères, sœurs, et enfants) (cascade 1), puis de premier degré en premier degré progresser dans la famille (oncles, tantes, cousins, arrière-cousins ...) (cascade 2, 3, 4 ...). Ainsi à partir d'un diagnostic, on peut faire le diagnostic chez de nombreux individus.

Il faut se rappeler que l'hypercholestérolémie familiale est une maladie autosomique dominante et que la probabilité de trouver la maladie chez un membre du premier degré est théoriquement de 50%. Ce moyen de recherche se révèle donc souvent très productif. Vu la probabilité a priori plus élevée chez les apparentés (50% au premier degré, 25% au second degré, c'est-à-dire les oncles, tantes, petits-enfants), le seuil critique de cholestérol pour suspecter une hypercholestérolémie familiale peut être abaissé.

Lors d'une de nos dernières études, nous avons développé une table de référence des taux seuils de cholestérol en fonction du degré de parenté, de l'âge et du sexe (11) (Voir : Encart 1 - Verso). Parce que les membres d'une famille peuvent être suivis par d'autres médecins, nous avons développé un courrier type à remettre au patient-index dont le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale a été confirmé (Voir : Encart 2 – Recto et Verso, aussi téléchargeable sur le site <https://www.basoc.be>). Celui-ci pourra alors remettre la lettre à ses frères, sœurs ou enfants

qui apprendront (au recto) ainsi l'intérêt de tester leur taux de cholestérol auprès de leur médecin traitant. Celui-ci pourra utiliser la table de référence pour avoir une idée de la probabilité d'hypercholestérolémie familiale chez son patient et décider ainsi avec lui de la suite de la prise en charge. Une telle démarche a l'avantage de respecter l'autonomie individuelle ainsi que la relation médecin-patient de chaque membre de la famille.

ET CHEZ L'ENFANT ?

Chez l'enfant, la découverte d'un taux isolé de cholestérol LDL supérieur à 190 mg/dl en l'absence d'autres éléments ou d'un taux de cholestérol LDL >160 mg/dl chez un enfant dont un proche parent a souffert d'une maladie cardiovasculaire prématurée ou qui présente un taux de cholestérol élevé est très suspect d'une hypercholestérolémie familiale.

Lors du dépistage chez les enfants d'un parent chez qui a été diagnostiquée une hypercholestérolémie familiale, un taux supérieur à 130 mg/dL suffit à suspecter l'hypercholestérolémie familiale (voir table de référence pour un membre du premier degré de moins de 14 ans).

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.

RÉFÉRENCES

1. Descamps OS. L'hypercholestérolémie familiale : quelques « tips » pour en faciliter son diagnostic et son traitement. *Louvain Med* 2017; 136 (5)
2. Descamps OS, Verhaegen A, Demeure F, Langlois M, Rietzschel E, Mertens A, De Sutter J, Wallemacq C, Lancellotti P, De Backer G. Evolving concepts on the management of dyslipidaemia. *Acta Clin Belg.* 2020 Feb;75(1):80-90.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111-188.
4. Descamps OS, Fraass U, Dent R, März W, Gouni-Berthold I. Anti-PCSK9 antibodies for hypercholesterolaemia: Overview of clinical data and implications for primary care. *Int J Clin Pract.* 2017 Aug;71(8):e12979. doi: 10.1111/ijcp.12979. Epub 2017 Jul 27.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Henry N, Ginsberg, Luis Masana, Olivier S Descamps, Olov Wiklund et al. 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.
6. Farnier-M, Civeira F, Descamps OS and the FH expert working group. How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolaemia diagnosis and treatment. *Atherosclerosis Supplements* 2017 ; 26 : 25–35.
7. Descamps OS, Van Caenegem O, Hermans MP, Balligand JL, Beauloye C, Bondue A, Carlier S, Castermans E, Chenot F, Claeys M, De Block C, de Leener A, De Meester A, Demeure F, De Raedt H, Desmet W, Elegeert I, Guillaume M, Hoffer E, Kacenenbogen R, Lancellotti P, Langlois M, Leone A, Mertens A, Paquot N, Vanakker O, Vanoverschelde JL, Verhaegen A, Vermeersch P, Wallemacq C, Rietzschel E; Belgian Atherosclerosis Society/Belgian Lipid Club (BAS/BLC), the Belgian Society of Cardiology (BSC) and the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine (RBSLM). A Belgian consensus strategy to identify familial hypercholesterolaemia in the coronary care unit and its subsequent cascade screening and treatment: BEL-FaHST (The BELgium Familial Hypercholesterolaemia STRategy). *Atherosclerosis.* 2018 Oct;277:369-376
8. De Bacquer D, De Smedt D, Reiner Z, et al. Percentage low-density lipoprotein-cholesterol response to a given statin dose is not fixed across the pre-treatment range: Real world evidence from clinical practice: Data from the ESC-EORP EUROASPIRE V Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Oct;27(15):1630-1636. doi: 10.1177/2047487319874898.
9. Descamps OS et al. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2001, 157 : 514-518.
10. Kassner U, Marion Wühle-Demuth M, Missala I, Humphries SE et al. Clinical utility gene card for: Hyperlipoproteinemia, TYPE II. *European Journal of Human Genetics.* 2014, 22(7). doi:10.1038/ejhg.2013.271; published online 20 November 2013.
11. Descamps OS, Rietzschel E, Laporte A, Buyschaert I, De Raedt H, Elegeert I, Chenot F, Lengele JP, Carlier S, Vanderheeren P, Lienart F, Friart A, Guillaume M, Vandekerckhove H, Maudens G, Mertens A, van de Borne P, Bondue A, De Sutter J. Feasibility and cost of FH cascade screening in Belgium (BEL-CASCADE) including a novel rapid rule-out strategy. *Acta Cardiol.* 2021 May;76(3):227-235.

AFFILIATIONS

1. Department of Internal Medicine, Pôle Hospitalier JOLIMONT, Réseau HELORA , B-7100 Haine-Saint-Paul and Department of Cardiology, UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, President of the Belgian Atherosclerosis Society
2. Department of Cardiology, CHU UCL Namur site de Godinne, Yvoir
3. Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège
4. Clinical and Experimental Endocrinology, Department of Chronic Diseases, Metabolism and Aging (CHROMETA), Katholieke Universiteit Leuven, Leuven
5. Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Antwerp University Hospital, Antwerpen
6. Department of Cardiology, Algemeen Ziekenhuis Maria Middelaers Ghent and University Ghent, Gent; Chairman of the Belgian Working on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation
7. Department of Laboratory Medicine, Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan, Brugge, and national representative of the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine
8. Department of Cardiology, University Hospital Ghent and Ghent University, Gent

CORRESPONDANCE

DR OLIVIER DESCAMPS
Pôle Hospitalier JOLIMONT, Réseau HELORA
Department of Internal Medicine,
B-7100 Haine-Saint-Paul
UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc
Department of Cardiology,
B-1200 Bruxelles
President of the Belgian Atherosclerosis Society

Hypercholestérolémie familiale

Recommandations de dépistage chez l'adulte

Maladie cardiovasculaire précoce chez votre patient ou dans sa famille

* précoce: hommes < 55 ans, femmes < 60 ans

ET

Si sans statine ou autres, LDL-C avant traitement > 190 mg/dl

OU

Si sous statine modérée, LDL-C sous traitement > 130 mg/dl

(P 20-40, S. 20-40, A 10-20, R 10) **OU**

Si sous statine ± ezetimibe, LDL-C "basal calculé" > 150 mg/dL

(calculé via les facteurs de correction)



Penser Hypercholestérolémie Familiale

FACTEURS DE CORRECTION DE LDL-C			Facteur de correction :																													
Type et dose de statine	SANS ezetimibe	AVEC ezetimibe	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											
Aucune	-	1,2	70	77	84	91	98	105	112	119	126	133	140	147	154	161	168	175	182	189	231											
Pravastatine	10	1,2	80	88	96	104	112	120	128	136	144	152	160	168	176	184	192	200	208	216	264											
	20	1,3	90	99	108	117	126	135	144	153	162	171	180	189	198	207	216	225	234	243	297											
	40	1,5	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	330											
Simvastatine	10	1,4	110	121	132	143	154	165	176	187	198	209	220	231	242	253	264	275	286	297	363											
	20	1,6	120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264	276	288	300	312	324	396											
	40	1,7	130	143	156	169	182	195	208	221	234	247	260	273	286	299	312	325	338	351	429											
	80	1,9	140	154	168	182	196	210	224	238	252	266	280	294	308	322	336	350	364	378	462											
Atorvastatine	10	1,6	150	165	180	195	210	225	240	255	270	285	300	315	330	345	360	375	390	405	495											
	20	1,8	160	176	192	208	224	240	256	272	288	304	320	336	352	368	384	400	416	432	528											
	40	2	170	187	204	221	238	255	272	289	306	323	340	357	374	391	408	425	442	459	561											
	80	2,2	180	198	216	234	252	270	288	306	324	342	360	378	396	414	432	450	468	486	594											
Rosuvastatine	5	1,8	190	209	228	247	266	285	304	323	342	361	380	399	418	437	456	475	494	513	627											
	10	1,9	200	220	240	260	280	300	320	340	360	380	400	420	440	460	480	500	520	540												
	20	2,1	210	231	252	273	294	315	336	357	378	399	420	441	462	483	504	525														
	40	2,4	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																				

Diagnostiquer l'hypercholestérolémie familiale chez un patient et les membres de sa famille

Hypercholestérolémie familiale

Recommandations pour confirmer chez l'adulte

Premier patient d'une famille : Critères « Dutch Lipid Clinic Network (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; peu vraisemblable si 0-2 points .

Catégories	Points
1. Antécédents chez un parent du premier degré (père, mère, fratrie, enfants)	
Maladie cardiovasculaire prématurée (Homme < 55 ans; Femme < 60 ans)	1
Taux de cholestérol LDL > 190mg/dl	1
Présence de xanthomes tendineux ou des arcs cornéens	2
Enfant de moins de 18 ans avec un taux de cholestérol LDL > 135mg/dl	2
2. Antécédents personnels	
Maladie coronarienne prématurée (Homme < 55 ans; Femme < 60 ans)	2
Maladie vasculaire cérébrale ou périphérique prématurée	1
3. Examen clinique	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
4. Taux de cholestérol LDL (LDL-C) avant tout traitement ou, si traité, extrapolé à partir de la table de facteur de correction selon le type de 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 génétique	
Mutation fonctionnelle sur le gène LDL-R, APOB, PCSK-9, APOE (ou autres)	8

Membre du premier degré d'un patient diagnostiqué pour une HF

La couleur déterminée en fonction du taux de cholestérol LDL (proche des chiffres mentionnés) de l'âge et du sexe, donne une idée de la probabilité d'HF

Rouge : très probable

Orange : probable mais à confirmer

Verte : peu probable

	Fille ou femme âgée de						Garçon ou homme âgé de					
	0 à 14	15 à 24	25 à 34	35 à 44	45 à 54	>55	0 à 14	15 à 24	25 à 34	35 à 44	45 à 54	>55
224	224	224	224	224	224	224	224	224	224	224	224	224
220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220
216	216	216	216	216	216	216	216	216	216	216	216	216
212	212	212	212	212	212	212	212	212	212	212	212	212
208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208
204	204	204	204	204	204	204	204	204	204	204	204	204
200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
196	196	196	196	196	196	196	196	196	196	196	196	196
193	193	193	193	193	193	193	193	193	193	193	193	193
189	189	189	189	189	189	189	189	189	189	189	189	189
185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185
181	181	181	181	181	181	181	181	181	181	181	181	181
177	177	177	177	177	177	177	177	177	177	177	177	177
173	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173
169	169	169	169	169	169	169	169	169	169	169	169	169
165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165
161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161
158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158
154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154
150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146
142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142
138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134
130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126

Cher Membre de la Famille

Dans votre famille a été diagnostiquée une maladie génétique que l'on appelle « Hypercholestérolémie Familiale » (abrégée « HF »).

Cette maladie s'accompagne d'un taux particulièrement élevé de cholestérol (souvent au-dessus de 300 mg/dL).

Cette exposition depuis la naissance à ce taux très élevé entraîne un risque élevé de maladie cardiovasculaire.

Il n'est pas rare qu'elle entraîne la survenue d'un premier infarctus du myocarde aussi tôt qu'aux âges de 30-40 ans quand elle n'est pas traitée. En comparaison, les personnes qui n'ont pas d'hypercholestérolémie familiale ont habituellement des taux de cholestérol en dessous de 250 mg/dL et ne souffrent d'infarctus du myocarde qu'après 60 ans.

En tant que membre de la famille au 1^{er} degré (parent, frère/sœur ou enfant) d'une personne chez qui nous avons diagnostiqué une hypercholestérolémie familiale, vous avez un risque de 50% d'être également atteint de cette maladie.

Il est facile de détecter l'hypercholestérolémie familiale avec un simple test sanguin (mesure du cholestérol LDL).

Si elle est diagnostiquée, celle-ci peut être traitée facilement par des médicaments qui abaissent le taux de cholestérol. Ces traitements associés à des modifications du mode de vie (ne pas fumer, faire de l'exercice régulièrement, avoir une alimentation saine) **peuvent permettre de réduire significativement le risque de développer des maladies cardiovasculaires.**

→ **Nous vous recommandons de consulter votre médecin traitant afin de réaliser le dosage de votre cholestérol.**



Cher Docteur

Une Hypercholestérolémie Familiale (HF) a été diagnostiquée dans la famille de votre patient. L'HF est une dyslipidémie monogénique provoquant un risque précoce de maladie cardiovasculaire en raison d'une élévation importante dès la naissance des taux plasmatiques de LDL-C. En l'absence d'un traitement approprié, les hommes et les femmes atteints d'HF risquent de développer une coronaropathie avant l'âge de 55 et 60 ans respectivement.¹

L'HF est transmise de manière autosomique dominante. Ainsi, les membres de la famille ayant une parenté au premier degré avec une personne atteinte d'HF ont 50 % de risque d'être également atteints. C'est pourquoi un dépistage dans la famille est recommandé le plus tôt possible dès qu'une personne est diagnostiquée.¹ Un traitement adéquat pourra être commencé précocement. Plus l'HF est diagnostiquée et prise en charge tôt, meilleur est le pronostic du patient.²

→ Il est donc recommandé de mesurer la valeur de LDL-C de votre patient. Une simple valeur élevée de LDL-C peut être une indication d'HF. Si vous suspectez une HF sur la base des tableaux^{3,4} suivants, vous pouvez demander conseil auprès des médecins spécialisés dans sa prise en charge.

Screening cut-off pour le dépistage en cascade chez les parents au premier degré.

FILLES/FEMMES - ÂGE						GARÇONS/HOMMES - ÂGE					
0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	>55	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	>55
224	224	224	224	224	224	224	224	224	224	224	224
220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220
216	216	216	216	216	216	216	216	216	216	216	216
212	212	212	212	212	212	212	212	212	212	212	212
208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208
204	204	204	204	204	204	204	204	204	204	204	204
200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
196	196	196	196	196	196	196	196	196	196	196	196
193	193	193	193	193	193	193	193	193	193	193	193
198	189	189	189	189	189	198	189	189	189	189	189
185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185
181	181	181	181	181	181	181	181	181	181	181	181
177	177	177	177	177	177	177	177	177	177	177	177
173	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173
169	169	169	169	169	169	169	169	169	169	169	169
165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165
161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161
158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158
154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154
150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146
142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142
138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134
130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126

Les couleurs vous donnent une idée du risque d'HF que votre patient présente s'il a un parent au premier degré diagnostiqué pour une HF et qu'il a un taux de cholestérol LDL proche des chiffres mentionnés (selon l'âge et le sexe).

Zone rouge : votre patient a une très forte probabilité d'avoir une HF.

Zone orange : Il est possible que votre patient ait une HF mais cela devra être confirmé par d'autres éléments.

Zone verte : Il est peu probable que votre patient ait une HF. Tenez compte toutefois du fait que votre patient peut avoir d'autres facteurs de risque cardiovasculaire qui devront être évalués et traités.

References: 1. Mach et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart Journal 2019 ; 00, 1-78. 2. Nordestgaard BG et al. Eur Heart J 2013, 34, 3478-3490. 3. Descamps OS et al., Acta Cardiologica 2021 May; 76(3) 227-235. doi :10.1080/00015385.2020.1820683.epub 2020. 4. Williams RR et al. Am J Cardiol. 1993;72(2)171-176.

Endorsed by Belgian Lipid Club, Belgische Cardiologische Liga/ Ligue Cardiologique, /Belgian Working Group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.