



## HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

### CONTEXTE, OBJECTIF ET MÉTHODE

Dans le cadre de ses missions de valorisation et de diffusion de l'information et également d'appui aux acteurs régionaux, l'équipe de l'Observatoire régional de la santé en collaboration avec les membres de son conseil scientifique publie un nouvel Info Santé Normandie.

Ce nouveau numéro est consacré à l'hypercholestérolémie familiale (HF), maladie peu ou mal connue du grand public, pouvant pour autant entraîner des conséquences extrêmement graves allant jusqu'au décès de patients parfois très jeunes.

L'hypercholestérolémie familiale fait partie des affections génétiques les plus fréquentes, présentes dès la naissance. L'HF est une maladie génétique sous diagnostiquée et sous traitée selon les derniers résultats publiés dans l'European heart journal<sup>1</sup>. En France, comme dans d'autres pays (Italie, Canada, Australie, Etats-Unis), le taux de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale est estimé à moins de 1 % alors que ce dernier atteint plus de 40 % en Norvège

et plus de 70 % aux Pays-Bas (pays dans lequel une stratégie de dépistage familial systématique a été engagée dès 1994<sup>2</sup>). Une récente enquête<sup>3</sup> montre à ce propos, qu'une prise de conscience accrue et une identification précoce dès l'enfance, augmenteraient le nombre d'années de vie en bonne santé des enfants et adolescents atteints d'HF. Une étude plus ancienne (étude coût-efficacité) sur le dépistage systématique de la maladie<sup>4</sup>, précise également que lorsque le traitement est commencé à l'âge de 16 ans, les gains d'espérance de vie sont de 7,11 ans pour les femmes et de 9,17 ans pour les hommes. Les coûts directs (médicaux, familiaux et sociaux), indirects (perte de productivité) et intangibles (préjudices psychologiques et sociaux) sont également impactés de manière forte lorsque surviennent les événements cardiovasculaires.

En effet, on estime qu'un patient non traité souffrant de cette pathologie (sous sa forme hétérozygote, cf. p. 2 description de la pathologie) atteindra à 35 ans le même risque cardiovasculaire qu'une personne "ordinaire" âgée de

55 ans. Plus précisément, 50 % des hommes et 30 % des femmes avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote non traitée présenteront un événement coronarien (mortel ou non) à respectivement 50 et 60 ans<sup>5</sup>.

L'objectif de cette publication est de mettre à disposition de l'ensemble des partenaires du champ sanitaire, médico-social et social, un état des lieux des connaissances sur cette pathologie.

Ce travail, qui s'attache à apporter un éclairage synthétique sur cette pathologie, s'articule autour de 3 axes :

- Description de la pathologie et données épidémiologiques disponibles,
- Modes de diagnostic,
- Facteurs de risques et règles hygiéno-diététiques associées.

Un zoom sur les ressources territoriales et les principales références bibliographiques viennent compléter ces trois points.

### SOMMAIRE

Description de la pathologie et données épidémiologiques régionales disponibles

p. 2

Mode de diagnostic

p. 3

Facteurs de risques et règles hygiéno-diététiques associées

p. 3

Références bibliographiques

p. 4

## DESCRIPTION DE LA PATHOLOGIE ET DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DISPONIBLES

### Une maladie génétique caractérisée par une élévation du LDL-Cholestérol dès la naissance

L'hypercholestérolémie familiale est causée par un défaut dans quelques gènes responsables de la façon dont le cholestérol est géré dans le corps<sup>6-10</sup>. Précisons que le cholestérol est transporté dans la circulation sanguine par des transporteurs spécifiques appelés lipoprotéines de faible densité (LDL) aussi appelés « mauvais cholestérol ». L'HF est une maladie génétique caractérisée par une élévation du LDL-cholestérol dès la naissance.

Ces taux anormalement élevés de LDL-cholestérol sont liés à sa mauvaise élimination de la circulation sanguine.

L'HF, également appelée dyslipidémie de type IIa, existe sous 2 formes\* :

- **Hétérozygote**, forme majoritaire avec une prévalence estimée de 1/500 en France, soit environ 130 000 personnes dans notre pays,
- **Homozygote**, forme beaucoup plus rare (1/1 000 000) mais donnant des complications cardiovasculaires très précoces.

Ainsi, le « mauvais cholestérol » s'accumule aux niveaux :

- Des artères, favorisant ainsi dès l'enfance la progression de l'athérosclérose à l'origine de complications cardiovasculaires, souvent précoces (avant 20 ans chez les patients homozygotes et avant 50-60 ans chez les patients hétérozygotes),
- De la peau, des tendons extenseurs de la main ou des tendons d'Achille et des paupières, sous forme de nodules ou de plaques jaunâtres,
- De l'œil, formant un arc de cercle blanchâtre autour des iris.

Les personnes atteintes d'HF sont considérées comme à haut risque cardiovasculaire.

### Des données épidémiologiques régionales très incomplètes

Selon les estimations nationales, 1 personne sur 500 en France serait atteinte de la forme hétérozygote de

l'HF. Si l'on se réfère à ces estimations, plus de 6 000 Normands pourraient être concernés par l'HF.

Les sources de données classiquement utilisées pour évaluer précisément la prévalence de certaines pathologies à l'échelle régionale, comme les admissions en affection de longue durée ou les données d'hospitalisation, ne sont pas mobilisables pour estimer la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale (codage inexistant, imprécis ou trop récent entraînant une sous estimation des cas...).

Les enquêtes réalisées en population générale qui peuvent également être utilisées s'avèrent imparfaites. Selon l'étude ENNS<sup>10</sup>, seulement 42% des sujets avec un mauvais cholestérol (LDL-c) se savent hypercholestérolémiques. Une récente enquête menée en région auprès de la population générale a également montré qu'un nombre important de patients ayant déclaré prendre un traitement régulier contre le cholestérol n'ont pas déclaré souffrir de cette pathologie. En effet, les patients s'estiment soignés et guéris lorsqu'ils prennent un traitement hypolipémiant<sup>11</sup>. Les données de génotypages pourraient être utilisées mais la faible utilisation de ce dernier entraînerait une sous estimation des cas. En effet, selon l'Unité Fonctionnelle d'Endocrinologie Moléculaire Oncologique de l'hôpital universitaire Pitié Salpêtrière-Charles Foix (un des cinq laboratoires agréés pour le génotypage de la maladie, cf. ressources territoriales), 32 Normands présentant une HF ont fait l'objet d'un génotypage. 18 mutations monogéniques sur les 32 ont été trouvées (3 malades sont en attente de résultats).

Ainsi, mettre en oeuvre des dispositifs d'enquêtes spécifiques (enquête en médecine générale par exemple) s'avère essentiel pour estimer le poids de l'hypercholestérolémie familiale en région.

## RESSOURCES TERRITORIALES

### Centres hospitaliers Universitaires

CHU Rouen - Service Endocrinologie, Diabétologie et maladies métaboliques

Hôpital de Bois-Guillaume - 76031 Rouen

CHU de Caen - Service Endocrinologie – diabétologie

Avenue Côte de Nacre - CS 300001 - 14033 Caen Cedex 9

### Laboratoires français réalisant le diagnostic moléculaire des hypercholestérolémies héréditaires

Laboratoire de biochimie et de génétique moléculaire - Hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 91104 Boulogne cedex

UF dyslipidémies-cardiologie - CBE, groupement hospitalier EST, avenue Doyen-Lépine, 69677 Lyon-Bron cedex 07

Laboratoire de biochimie/biologie moléculaire, centre de biologie-pathologie - CHRU de Lille, avenue du Professeur-J.-Leclerc, 59000 Lille

Centre de génétique moléculaire et chromosomique - Groupement hospitalier Pitié-Salpêtrière, bâtiment 6 Lapeyronie, secteur Pitié, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris

Pôle de biologie médicale et pathologique - Hôpital Saint-Antoine, 184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12

### Instances régionales d'éducation et de promotion de la santé (IREPS) et Espace régional d'éducation thérapeutique (ERET)

IREPS Basse-Normandie

IREPS Haute-Normandie

ERET Basse-Normandie

[www.irepsbn.info](http://www.irepsbn.info)

[www.ireps.oxatis.com](http://www.ireps.oxatis.com)

[www.eretbn.org](http://www.eretbn.org)

### Ressource associative

Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales - Anhet

[www.anhet.fr](http://www.anhet.fr)

## MODE DE DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'HF est recherché chez les patients ayant des parents porteurs ou fortement suspectés d'une HF (via un bilan biologique lipidique et/ou génétique), et/ou présentant un dépôt extravasculaire de cholestérol et/ou des événements coronaires précoces.

Le diagnostic de l'HF peut se faire par une évaluation du score de la **Dutch Lipid Clinic Network**<sup>12</sup>. Celui-ci doit être supérieur ou égal à 8 points pour que le diagnostic d'HF soit certain. Ce score pouvant être utilisé en médecine générale (pour confirmer un diagnostic et déclencher un bilan génétique), présenté ci-contre, repose sur des critères **biologiques** (LDLc), **cliniques** (xanthomes, xanthélasma, arcs cornéens), **génétiques** (génotypage dans 5 laboratoires français agréés) et d'**anamnèse** (antécédents personnels et familiaux). D'autres échelles diagnostiques comme les critères du « Register UK Simon Broome » existent mais elles sont moins utilisées.

Lorsqu'un diagnostic définitif a été établi, un dépistage en cascade est recommandé (recherche de la maladie pour la famille d'un patient atteint) avec un dépistage des géniteurs, des frères, des soeurs et des enfants.

Pour identifier le gène et la mutation responsable de l'hypercholestérolémie familiale, un examen appelé génotypage ou dépistage génétique peut être réalisé.

Trois gènes impliqués dans la pathologie ont été clairement identifiés avec 80 % des cas d'HF qui seraient dus à une mutation de l'un de ces 3 gènes<sup>13</sup> : LDL-R (70 % cas), APO-B (8 % cas) et PCSK9 (2 % cas),

Plus récemment, la mutation du gène STAP1 a également été découverte<sup>14</sup>. De même, la mutation du LDLRAP1 est également identifiée mais est extrêmement rare (mutation rarissime autosomique récessive). Plusieurs autres gènes sont impliqués mais toutefois non identifiés (20 % cas). Les formes polygéniques semblent *a priori* moins sévères.

### Critères de la Dutch Lipid Clinic Network

	Points
<b>Antécédents familiaux</b>	
Parent au premier degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	1
Parent au premier degré avec LDL-C > 95 <sup>e</sup> percentile	1
Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen	2
Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95 <sup>e</sup> percentile	2
<b>Antécédents personnels</b>	
Maladie coronarienne prématurée (homme < 55 ans, femmes < 60 ans)	2
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée	1
<b>Signes cliniques</b>	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
<b>Données biologiques (LDL-cholestérol )</b>	
> 3,30 g/L (> 8,5mmol/L)	8
2,50 – 3,29 g/L (6,5 – 8,4 mmol/L)	5
1,90 – 2,49 g/L (5,0–6,4 mmol/L)	3
1,55 – 1,89 g/L (4,0 – 4,9 mmol/L)	1
<b>Analyses ADN</b>	
Mutations génétiques identifiées	8
<b>Diagnostic certain si score ≥ 8</b> <b>Diagnostic probable si score = 6-7</b> <b>Diagnostic possible si score = 3-5</b>	

## RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Le régime alimentaire riche en acides gras polyinsaturés (fruits, légumes, noix, céréales et poissons), l'activité physique régulière (30 minutes par jour ou 3 fois 45 minutes par semaine), l'arrêt du tabac, la limitation de la consommation d'alcool sont des règles hygiéno-diététiques ayant démontré leur efficacité sur la baisse du LDL-c des patients.

Une monothérapie par statines limite également le LDL-c, mais celles-ci ne sont pas recommandées chez tous les patients présentant une élévation du LDL-c. La Haute Autorité de Santé précise que le traitement médicamenteux ne doit pas être prescrit en première intention pour les hypercholestérolémies acquises, c'est à dire hors contexte de l'HF. En revanche, chez un patient ayant fait un événement coronarien, ou présentant un risque de plus de 20 % de faire un événement coronarien dans les dix ans ou encore devant une HF homo ou hétérozygote\*, un traitement médicamenteux doit être d'emblée associé à l'éducation thérapeutique visant le respect des règles hygiéno-diététiques.

\* **hétérozygote** : la personne atteinte a hérité d'un gène « défectueux » de son père **ou** de sa mère et possède donc une copie défectueuse de ce gène et une copie «saine».

\* **homozygote** : la personne atteinte a hérité d'un gène « défectueux » de son père **et** de sa mère. Cette personne possède ainsi deux copies identiques du gène défectueux.

## PRISE EN CHARGE DE L'HF : RECOMMANDATIONS

- Diagnostic d'HF suspecté lorsque que le LDL-c est  $\geq 1,9$  g/L chez l'adulte et 1,6 g/L chez l'enfant,
- Confirmer le diagnostic par un score établi par les critères de la Dutch Lipid Clinic Network ou si possible par une analyse génétique,
- Effectuer un dépistage en cascade de l'HF chez les apparentés du premier degré de patients avec hypercholestérolémie familiale diagnostiquée.
- Le traitement hypolipémiant doit être associé à la modification du mode de vie lorsque le niveau de risque cardiovasculaire est élevé ou très élevé.
- Les statines constituent la 1<sup>ère</sup> ligne du traitement médicamenteux.

Source : Haute Autorité de Santé <sup>15</sup>

# HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

## POUR EN SAVOIR PLUS

### Références bibliographiques

1. Nordestgaard BG 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 Dec ; 34(45) : 3478-90a.
2. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. : Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. Semin Vasc Med 2004 ; 4 : 59-65.
3. Wiegman A et al. : Familial hypercholesterolaemia in children and adolescent : gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 2015 Sep 21 ; 36(36) : 2425-37.
4. Dalya M et al. : Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. BMJ Vol 324- 1<sup>er</sup> juin 2002.
5. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE : A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2003; 168 : 1-14.
6. Farnier M, Bruckert E, Boileau C, Krempf M : Diagnostic et traitement des HF chez l'adulte : recommandations de la NSFA. La Presse Médicale, juin 2013 : 930-950, tome 42.
7. Turgeon R, Barry A, Pearson G : Familial Hypercholesterolemia : review of diagnosis, screening and treatment. Canadian Family Physician, January 2016, vol62 : 32-37.
8. Ferrières J, Ruidavets J, Perret B, Dallongeville J, Arveiller D, Bingham A, Amouyel P, Haas B, Ducimetière P : Prévalence des dyslipidémies dans un échantillon représentatif de la population française. Arch Mal Coeur Vaiss 2005.
9. Luc G, Girardet JP, Bruckert E, Rieu D, Farnier M, Darmaun D : Recommandations pour la prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant. STV : Sang Thrombose Vaisseaux 2010 : 22, n°9 ; 465-77.
10. De Peretti C, Pérel C, Chin F, Tuppin P, Lliou MC, Vernay M, Castetbon K, Danchin N : Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, Étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007, France. Bull Epidémiol Hebd 2013 ; 31 : 378-85.
11. Yon A, Pasquier J, Le Retif S, Despres P : Enquête santé des Bas-Normands : Maladies chroniques, handicap, qualité de vie. Info Santé Basse-Normandie. Juin 2015.
12. van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, de Jongh S, de Sauvage Nolting PR, Kastelein JJ : Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of familial hypercholesterolemia. Semin Vasc Med 2004;4:31-41.
13. Lambert G, Costet P, Krempf M, Lalanne F. PCSK9 : un nouveau gène dans l'HF. M/S : médecine sciences, vol 20, n°12 de décembre 2004, p 1068-1070.
14. Fouchier S, Dallinga –Thie G, Meijers J, Zelcer N, Kastelein J, Defesche J, Kees Hovingh G : Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. Circulation Research, journal of the American Heart Association, 29 août 2014.
15. Haute Autorité de Santé, Fiche Mémo - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février 2017, 160 p.  
Haute Autorité de Santé, Synthèse Fiche Mémo - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février 2017, 5 p.

Cette publication sur l'hypercholestérolémie familiale a reçu le soutien de Sanofi.



### Dernières parutions de l'Observatoire régional de la santé

#### Info Santé Normandie : Atlas de la mortalité en Normandie

Dans le cadre de ses missions de valorisation et de diffusion de l'information et également d'appui aux acteurs régionaux, l'équipe de l'Observatoire régional de la santé met à jour son Atlas de la mortalité. Cette troisième version de l'Atlas, mis en ligne sur notre site Internet, tient compte des dernières données disponibles en matière de mortalité et du nouveau découpage territorial régional.

Pour en savoir plus : [www.orscreainormandie.org](http://www.orscreainormandie.org)

#### État des lieux des addictions en Normandie

Contribution à l'état des lieux normand des conduites addictives en région par la mobilisation de données épidémiologiques. Cet état des lieux se structure autour des comportements d'usage, de la prise en charge et des conséquences sanitaires des addictions.

Pour en savoir plus : [www.orscreainormandie.org](http://www.orscreainormandie.org)

#### Prochainement

##### Les différentes facettes de la Normandie - Indicateurs clés en Santé

Réalisation d'une synthèse actualisée d'indicateurs clés à l'échelle de la Normandie (état des lieux des données démographiques et socio-économiques, d'offre de soins et de morbidité-mortalité, réalisation d'une typologie socio-sanitaire, analyse des inégalités territoriales) afin de soutenir des travaux de mise en oeuvre des politiques régionales.

### Association ORS-CREAI Normandie Observatoire Régional de la Santé

Espace Robert Schuman  
3 Place de l'Europe  
14 200 Hérouville-Saint-Clair  
Téléphone : 02 31 75 15 20  
Mail : [contact@orscreainormandie.org](mailto:contact@orscreainormandie.org)  
Site Internet : [www.orscreainormandie.org](http://www.orscreainormandie.org)

Directeur de publication  
Professeur Dominique Beynier, Président

Coordination de la publication  
Annabelle Yon, Julie Pasquier, Pascale Despres

Remerciements à Sébastien Troussier, interne en médecine qui a contribué à ce travail dans le cadre d'un master en santé publique ainsi qu'aux membres du conseil scientifique de l'ORS-CREAI Normandie

Pour en savoir plus : [a.yon@orscreainormandie.org](mailto:a.yon@orscreainormandie.org)