

# Hypercholestérolémie familiale

## Révision du diagnostic, du dépistage et du traitement

Ricky D. Turgeon ACPR PharmD Arden R. Barry PharmD ACPR Glen J. Pearson PharmD FCSHP

### Résumé

**Objectif** Présenter un résumé de la pathophysiologie, de l'épidémiologie, du dépistage, du diagnostic et du traitement de l'hypercholestérolémie familiale (HF).

**Qualité des données** Nous avons effectué une recension dans PubMed (depuis sa création jusqu'en juillet 2014) pour trouver des articles sur la pathophysiologie, le dépistage, le diagnostic et la prise en charge de l'HF, de même que des recherches manuelles dans les bibliographies des lignes directrices et des révisions. Chaque recommandation est cotée selon le niveau des données probantes, notamment de niveau I (étude randomisée contrôlée ou révision systématique d'études randomisées contrôlées, de niveau II (étude observationnelle) ou de niveau III (opinion d'experts). Les meilleures données probantes sont surtout de niveau II ou III.

**Message principal** L'hypercholestérolémie familiale (HF) touche 1 Canadien sur 500. Ces patients courent un risque élevé d'incident coronarien et les calculateurs des risques (comme celui de Framingham) sous-estiment ce problème. Les cliniciens devraient dépister les patients en fonction des lignes directrices et soupçonner une HF chez les patients qui ont subi un incident cardiovasculaire prématuré, ont des stigmates physiques de l'hypercholestérolémie ou un taux élevé de lipides plasmatiques. Les médecins devraient poser le diagnostic de l'HF en se servant des critères de Simon Broome ou du Dutch Lipid Network. La prise en charge de l'HF de type hétérozygote comporte de réduire les taux de lipoprotéines de basse densité de 50% ou plus par rapport au taux initial au moyen de statines à forte dose ou d'autres agents hypolipémiants. Les cliniciens devraient demander une consultation auprès d'un centre spécialisé pour les patients ayant une HF de type homozygote.

**Conclusion** L'hypercholestérolémie familiale est une cause importante de maladies cardiovasculaires prématurées chez les Canadiens. La détection précoce et un traitement vigoureux des personnes souffrant d'HF réduisent la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un trouble génétique autosomique dominant qui produit des élévations du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL)<sup>1</sup>. Des niveaux élevés de LDL dans la circulation sanguine entraînent le développement rapide de l'athérosclérose tôt dans la vie, ce qui résulte en un développement prématuré de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (MCVAS). Dans la pratique, les cliniciens ne reconnaissent souvent pas l'HF et ne font le diagnostic que lorsque les patients présentent un incident de MCVAS à un jeune âge<sup>1,2</sup>. Les patients souffrant d'HF ont besoin d'un traitement vigoureux, souvent au moyen de multiples agents

### POINTS DE REPÈRE DU RÉDACTEUR

- L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un trouble génétique autosomique dominant qui produit des élévations du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL). C'est une cause insuffisamment détectée et traitée des maladies cardiovasculaires.
- Le traitement de l'HF a pour but principal de réduire la mortalité et les incidents des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques en réduisant les taux de LDL plasmatique. Même s'il n'y a pas de données probantes définissant une valeur cible de LDL dans cette population, les lignes directrices recommandent généralement une réduction de 50% ou plus par rapport au taux initial. Il est important de modifier l'alimentation pour diminuer les taux de LDL; toutefois, des interventions additionnelles sont nécessaires pour atteindre les valeurs cibles de lipides.
- Les patients atteints d'HF nécessitent un traitement vigoureux, souvent avec plusieurs agents pharmacologiques, de même qu'une prise en charge des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (p. ex. tabagisme, hypertension).



Cet article donne droit à des crédits Mainpro-M1. Pour obtenir des crédits, allez à [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) et cliquez sur le lien vers Mainpro.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs. *Can Fam Physician* 2016;62:e4-10

This English version of this article is available at [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) on the table of contents for the January 2016 issue on page 32.

pharmacologiques, pour réduire leurs taux de cholestérol à LDL dans la circulation pour freiner les risques de MCVAS. Dans la présente révision, nous tentons de faire la synthèse de la pathophysiologie, de l'épidémiologie, du dépistage, du diagnostic et du traitement de l'HF.

### Qualité des données

Nous avons effectué une recension dans PubMed (depuis sa création jusqu'en juillet 2014), de même que des recherches manuelles dans les bibliographies des guides de pratique clinique, les énoncés de position et les révisions. Nous avons accordé la priorité aux recommandations des autorités canadiennes, lorsqu'elles étaient disponibles. Les recommandations ont reçu une cote allant du niveau I au niveau III : les données probantes de niveau I proviennent de 1 ou plusieurs études randomisées contrôlées (ERC) effectuées de manière appropriée ou de révisions systématiques d'ERC avec ou sans méta-analyse; les données probantes de niveau II sont tirées de 1 ou plusieurs études observationnelles contrôlées (cohortes, cas-témoin ou autres études épidémiologiques pertinentes); les données probantes de niveau III incluaient toutes les déclarations fondées sur des opinions sans preuves empiriques à l'appui.

### Message principal

**Pathophysiologie et épidémiologie.** Des mutations génétiques sont à l'origine de l'HF<sup>3</sup>. Des défauts dans les gènes codants pour les récepteurs de LDL, l'apolipoprotéine B ou la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 (PCSK9) entraînent en définitive une clairance déficiente du cholestérol à LDL dans le plasma. Les récepteurs de lipoprotéines de basse densité, qui se trouvent principalement dans les membranes des cellules hépatocytes, sont responsable de l'absorption des particules de LDL et d'éliminer ainsi le cholestérol du plasma. L'apolipoprotéine B est la protéine liée à des LDL qui s'attache au récepteur de LDL. Enfin, le PCSK9 est responsable de la dégradation des récepteurs de LDL; par conséquent, les défauts génétiques qui causent une élévation des niveaux de PCSK9 se traduiront par une diminution des récepteurs de LDL sur les hépatocytes, d'où une hyperlipidémie. Une seule copie du gène déficient (hétérozygote) entraîne une accumulation modérée de LDL plasmatique, tandis que 2 copies du même gène défectueux (homozygote) ou 2 mutations coexistantes (hétérozygote composé) causent une accumulation importante en raison d'une clairance minimale ou absente du cholestérol à LDL. Sur le plan clinique, la concentration plasmatique de LDL chez les patients qui ont une HF de type hétérozygote (HFHe) se situe habituellement entre 5 à 13 mmol/l, tandis que chez les patients ayant une HF de type homozygote (HFHo), elle sera bien supérieure à 13 mmol/l<sup>4</sup>.

Environ 1 Canadien sur 500 a une HFHe. La prévalence de l'HF varie selon les antécédents ethniques et les taux les plus élevés se retrouvent chez les Canadiens-français du Québec (1 sur 270), les Libanais (1 sur 85), les Afrikaners (1 sur 72) et les Juifs ashkénazes (1 sur 67)<sup>5</sup>. L'HF de type homozygote, la forme la plus sévère, touche environ 1 personne sur 1 million<sup>5</sup>.

**Complications et pronostic.** À défaut d'un traitement hâtif et vigoureux, l'HF se manifeste par des incidents de MCVAS précoces qui affectent souvent les artères coronariennes. Les patients dont l'HFHe n'est pas traitée ont tendance à avoir leur premier incident coronarien plus de 20 ans plus tôt que dans l'ensemble de la population (âge moyen de 42 ans par rapport à 64)<sup>6</sup>. Par conséquent, leur risque cumulatif d'incident coronarien à l'âge de 50 ans est supérieur de 44% chez les hommes et de 20% chez les femmes<sup>6,7</sup>. Ce risque cardiovasculaire est bien plus élevé que ce qui est prévisible à l'aide de calculateurs des risques cardiovasculaires (p. ex. score des risques de Framingham) et c'est pourquoi on ne devrait pas les utiliser pour des patients atteints d'HF<sup>8</sup>. L'omission de traiter l'HFHo est associée à un pronostic encore plus néfaste, notamment de nombreux patients qui subissent leurs premiers incidents coronariens durant l'enfance ou l'adolescence<sup>9,10</sup>.

**Dépistage lipidique.** Le **Tableau 1** présente un résumé des recommandations sur le dépistage de l'HF. Les lignes directrices sur la dyslipidémie et l'énoncé de position sur l'HF de la Société canadienne de cardiologie (SCC) recommandent le dépistage universel des lipides plasmatiques chez tous les hommes de 40 ans ou plus et toutes les femmes de 50 ans ou plus ou après leur ménopause<sup>1,8</sup>. De plus, ils recommandent un dépistage chez les personnes souffrant de problèmes qui augmentent leur risque de maladies cardiovasculaires (p. ex. hypertension, diabète, néphropathie chronique ou tabagisme actuel), quel que soit l'âge.

En ce qui a trait au dépistage chez les enfants, les lignes directrices publiées par le National Heart Lung and Blood Institute préconisent la mesure universelle systématique des lipides plasmatiques à 11 ans, ou aussi rapidement qu'à 12 mois, chez les enfants dont un parent au premier degré a des antécédents de MCVAS ou d'HF<sup>11</sup>. Parce que l'athérosclérose se développe tôt dans la vie des personnes souffrant d'HF (surtout d'HFHo), le dépistage durant l'enfance a pour but de faciliter l'identification et un traitement sans délai. En dépit des bienfaits théoriques du programme de dépistage du National Heart Lung and Blood Institute, sa mise en œuvre comporte des problèmes logistiques complexes et les données sont limitées quant au moment optimal pour commencer un traitement, ce qui a suscité de la controverse<sup>12</sup>.

**Tableau 1. Résumé des recommandations**

RECOMMANDATIONS	NIVEAU DES DONNÉES PROBANTES
<b>Dépistage et diagnostic de l'HF</b>	
Qui devrait faire l'objet d'un dépistage?	
• Chez les adultes, mesurer les niveaux de lipides plasmatiques de tous les hommes de $\geq 40$ ans et de toutes les femmes de $\geq 50$ ans ou après la ménopause	III
• Chez les patients pédiatriques, envisager la mesure universelle systématique des lipides plasmatiques à l'âge de 11 ans ou aussi tôt que 12 mois pour les enfants ayant des antécédents familiaux au premier degré de MCVAS ou d'HF	III
• Une fois qu'un proband d'HF a été identifié, procéder à un dépistage en cascade auprès de ses parents	II
Quand faut-il soupçonner une HF?	
• On devrait soupçonner une HF chez tous les patients ayant prématurément une MCVAS, des stigmates physiques d'hypercholestérolémie ou un niveau plasmatique de LDL de $\geq 5$ mmol/l	II
Comment confirme-t-on un diagnostic d'HF?	
• Chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie, exclure les causes secondaires comme les problèmes médicaux (p. ex. hypothyroïdie, diabète, syndrome néphrotique, maladie obstructive du foie), les médicaments (p. ex. corticostéroïdes, diurétiques), une consommation abusive d'alcool, une très mauvaise alimentation et un mode de vie sédentaire	III
• Diagnostiquer l'HF à l'aide du registre de Simon Broome ou des critères du Dutch Lipid Network criteria	II
<b>Prise en charge</b>	
Prise en charge de l'HF	
• Ne pas se servir des calculateurs des risques cardiovasculaires (p. ex. score des risques de Framingham) chez les patients ayant une HF, car ils ne reflètent pas le risque véritable de MCVAS	II
• Envisager d'inscrire les patients au registre HF du Canada* en les référant à un clinicien ou à un centre participant.	III
• Prendre vigoureusement en charge les facteurs traditionnels de risque de MCVAS, comme cesser le tabagisme et traiter l'hypertension et le diabète	II
Prise en charge de l'HFHe	
• Réduire le niveau de LDL de $\geq 50\%$ par rapport au point de départ	III
• Recourir à une statine à forte dose comme thérapie de première intention	II
• Chez les patients qui ne réussissent pas à atteindre une réduction de $\geq 50\%$ dans les niveaux de LDL malgré la thérapie maximale tolérable aux statines, ajouter d'autres agents réducteurs de LDL comme l'ézétimibe, les chélateurs d'acides biliaires (p. ex. cholestyramine, colésévélam), les fibrates ou la niacine	II
Prise en charge de l'HFHo	
• Demander une consultation dans un centre spécialisé pour les patients atteints d'HFHo	III
HF—hypercholestérolémie familiale, HFHe—hypercholestérolémie familiale de type hétérozygote, HFHo—hypercholestérolémie familiale de type homozygote, LDL—lipoprotéine de basse densité, MCVAS—maladie cardiovasculaire athérosclérotique.	
*Pour plus de renseignements, visitez le site web de l'HF du Canada à <a href="http://www.fhcanada.net/fh-canada-registry/?lang=fr">www.fhcanada.net/fh-canada-registry/?lang=fr</a> .	

Lorsqu'un proband (ou cas de référence) a été identifié, l'énoncé de position de la SCC recommande de procéder à un dépistage «en cascade»<sup>1</sup>, selon lequel les parents au premier degré des personnes chez qui on a confirmé une HF font l'objet d'un dépistage pour cerner les cas non diagnostiqués. S'il est découvert qu'une de ces personnes a une HF, ses parents doivent à leur tour faire l'objet d'un dépistage et ainsi de suite. Cette stratégie se fonde sur le procédé de transmission génétique autosomique dominante de l'HF. Il y aura une probabilité que les parents des premier, deuxième et troisième degrés d'une personne atteinte d'HFHe souffrent aussi d'HF dans une proportion de 50, 25 et 12,5% respectivement. Le dépistage en cascade permet d'identifier en moyenne 8 nouveaux cas d'HF par proband<sup>13</sup>. Un certain nombre de pays ont

instauré différentes variations de dépistage en cascade qui se sont révélées favorables sur le plan de la rentabilité<sup>14</sup>. Les patients peuvent être inscrits dans le registre HF du Canada à la suite d'une demande présentée par un clinicien ou un centre participant. Plus de renseignements se trouvent dans le site web de l'HF du Canada (<http://www.fhcanada.net/fh-canada-registry/?lang=fr>).

**Diagnostic.** Dans la pratique, les cliniciens ne reconnaissent souvent pas l'HF. Parmi le nombre estimé de 83 500 personnes atteintes d'HF au Canada, seulement 5% environ ont reçu un diagnostic approprié<sup>1,2</sup>. Les cliniciens devraient soupçonner une HF chez les patients qui subissent prématurément un incident cardiovasculaire, ont des stigmates physiques d'hypercholestérolémie

(p. ex. arcs cornéens, xanthélasmas ou xanthomes tendineux) ou des niveaux de LDL plasmatique de 5 mmol/l ou plus<sup>15</sup>.

Une fois l'hypercholestérolémie détectée, les médecins devraient exclure d'autres causes secondaires, comme des problèmes médicaux (p. ex. hypothyroïdie, diabète, syndrome néphrotique, maladie obstructive du foie), des médicaments (p. ex. corticostéroïdes, diurétiques), une consommation abusive d'alcool, une très mauvaise alimentation et un mode de vie sédentaire (**Tableau 1**).

L'énoncé de position de la SCC sur l'HF recommande de poser le diagnostic à l'aide de l'un de 2 ensembles de critères diagnostiques fondés sur des scores : le registre de Simon Broome ou les critères du Dutch Lipid Network (**Tableau 2**)<sup>1,16</sup>. Les 2 ensembles de critères diagnostiques ont un rendement raisonnablement bon sans étalon critère précis<sup>17</sup>. Le diagnostic d'HF n'exige pas de test génétique, puisqu'environ 1 patient sur 5 ayant

un diagnostic clinique d'HFHe obtiendra des résultats négatifs au dépistage de toutes les mutations génétiques connues à l'heure actuelle.

**Traitement.** En dépit du risque élevé de MCVAS associé avec l'HF, une proportion aussi élevée que 50% des patients qui ont reçu un diagnostic approprié ne reçoivent pas de traitement adéquatement vigoureux, possiblement en raison d'une sous-estimation de l'ampleur du risque<sup>18,19</sup>. Le traitement de l'HF a pour but principal de réduire la mortalité et les incidents des MCVAS en réduisant les niveaux de LDL plasmatiques<sup>1,20,21</sup>.

Même si aucune donnée probante ne justifie de viser un seuil précis de LDL, les lignes directrices recommandent généralement une réduction de 50% ou plus des valeurs par rapport au point de départ<sup>1,20,21</sup>, à l'instar des recommandations pour la population en général<sup>8</sup>. Il est important de modifier l'alimentation pour faire

**Tableau 2. Critères diagnostiques de l'HF**

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES	DESCRIPTION	DIAGNOSTIC
Registre de Simon Broome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation dans l'ADN conforme à l'HF (<i>catégorie A</i>)</li> <li>• Bilan lipidique (<i>catégorie B</i>): chez les adultes, un niveau de CT de &gt;7,5 mmol/l ou de LDL de &gt; 4,9 mmol/l; chez les patients pédiatriques, niveau de CT de &gt; 6,7 mmol/l ou de LDL de &gt; 4,0 mmol/l</li> <li>• Xanthomes tendineux chez le patient ou un parent du premier ou du deuxième degré (<i>catégorie C</i>)</li> <li>• Antécédent familiaux d'infarctus du myocarde (<i>catégorie D</i>): âge &lt; 60 ans chez un parent du premier degré; âge de &lt; 50 ans chez un parent du deuxième degré</li> <li>• Antécédents familiaux de taux de CT de &gt; 7,5 mmol/l chez un parent du premier ou du deuxième degré (<i>catégorie E</i>)</li> </ul>	Diagnostic définitif d'HF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Catégorie A</li> <li>• Catégorie B + catégorie C</li> </ul> Diagnostic probable d'HF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Catégorie B + catégorie D ou E</li> </ul>
Dutch Lipid Network	Antécédents et caractéristiques physiques: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents personnels de coronaropathie ou parent du premier degré de &lt; 18 ans ayant des valeurs de LDL supérieures au 95<sup>e</sup> percentile ou des xanthomes tendineux ou des arcs cornéens (<i>2 points</i>)</li> <li>• Antécédents personnels de maladies vasculaires cérébrales ou périphériques ou parent du premier degré ayant une coronaropathie prématurée ou des valeurs de LDL supérieures au 95<sup>e</sup> percentile (<i>1 point</i>)</li> <li>• Xanthomes tendineux (<i>6 points</i>)</li> <li>• Arcs cornéens à &lt; 45 ans (<i>4 points</i>)</li> </ul> Niveaux de LDL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;8,5 mmol/l (<i>8 points</i>)</li> <li>• de 6,51 à 8,5 mmol/l (<i>5 points</i>)</li> <li>• de 4,9 à 6,5 mmol/l (<i>1 point</i>)</li> </ul> Tests génétiques: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation au gène fonctionnel codant les R-LDL (<i>8 points</i>)</li> </ul>	Diagnostic définitif d'HF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 8 points</li> </ul> Diagnostic probable d'HF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 à 7 points</li> </ul> Diagnostic possible d'HF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 à 5 points</li> </ul>

CT—cholestérol total, HF—hypercholestérolémie familiale, LDL—lipoprotéine de basse densité, R-LDL—récepteur de lipoprotéines de basse densité. Données tirées de Varghese<sup>16</sup>.

baisser les taux de LDL; toutefois, il n'est pas possible pour la plupart des patients atteints d'HF d'atteindre les valeurs cibles de lipides sans d'autres interventions additionnelles<sup>22</sup>. La prise en charge des facteurs de risque traditionnels de MCVAS, comme la cessation du tabagisme et le traitement de l'hypertension et du diabète, est essentielle pour les patients souffrant d'HF en raison de leur risque élevé de MCVAS au départ<sup>23</sup>.

Sur le plan de la prise en charge pharmacothérapeutique de l'HFHe, les statines à forte dose sont le traitement de première intention. Dans une ERC portant sur les patients souffrant d'HFHe, un traitement au moyen de 80 mg d'atorvastatine par jour a réduit les taux de LDL d'en moyenne 50% par rapport au point de repère<sup>24</sup>, ce qui est comparable aux résultats obtenus dans la population sans HF<sup>25</sup>. Exception faite de la réduction des LDL, une diminution dans les paramètres de résultats d'une pertinence clinique obtenus par une thérapie aux statines (ou d'autres traitements hypolipidémiant) dans les cas d'HFHe n'est appuyée que par des données principalement observationnelles. Une étude de cohortes a fait valoir qu'une thérapie à dose modérée de statines (p. ex. 40 mg d'atorvastatine par jour) avait réduit de 60 à 10% le risque de coronaropathie à 10 ans (risque relatif rajusté de 0,18, IC à 95% de 0,13 à 0,25)<sup>19</sup>. En outre, les patients atteints d'HFHe qui prenaient des statines avaient un risque de MCVAS seulement un peu plus élevé que celui dans un échantillon jumelé selon l'âge de la population en général (6,7 c. 4,1 incidents par 1000 années-patients). D'autres études démontrent des améliorations semblables dans le pronostic procurées par un traitement aux statines<sup>26,27</sup>.

Chez un patient qui ne réussit pas à atteindre une réduction de 50% ou plus des taux de LDL au moyen de la thérapie aux statines la plus forte qu'il peut tolérer, l'énoncé de position de la SCC sur l'HF recommande l'ajout d'autres agents qui diminuent les LDL<sup>1</sup>. L'ézétimibe réduit les niveaux de LDL de 15 à 20% de plus et cause généralement peu d'effets secondaires lorsqu'il est combiné à des statines<sup>28,29</sup>. L'étude sur l'ézétimibe et la simvastatine dans les cas d'hypercholestérolémie pour améliorer la régression de l'athérosclérose (connue sous le nom d'étude *ENHANCE*), qui portait sur des patients atteints d'HFHe, n'avait pas la puissance suffisante pour détecter des changements dans les paramètres cliniquement pertinents<sup>28</sup>. L'ERC de plus grande envergure sur l'ézétimibe IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) évaluait le recours à l'ézétimibe ajouté à 40 mg de simvastatine par jour chez 18 44 patients après un syndrome coronarien aigu qui avaient des taux de LDL de 1,3 à 3,2 mmol/l<sup>29</sup>. Dans cette étude sur la prévention secondaire dans une population sans HF, l'ajout d'ézétimibe à une thérapie aux statines a permis de réduire le risque absolu d'incidents cardiovasculaires, principalement des infarctus

du myocarde non mortels ou des AVC, dans une proportion de 2% sur une période de 7 ans, sans risque accru d'événements indésirables. Le fort rôle pathologique qu'exercent les taux de LDL dans le développement des MCVAS chez les patients ayant une HF permettrait de prédire des bienfaits relatifs semblables dans cette population.

Parmi les autres options figurent les chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine, colésévélam), les fibrates ou la niacine<sup>20</sup>. Les agents séquestrants des acides biliaires et la niacine sont souvent mal tolérés en raison, respectivement, de leurs effets gastro-intestinaux indésirables et des rougeurs cutanées. Les cliniciens doivent être prudents lorsqu'ils combinent un fibrate ou de la niacine avec une thérapie aux statines à cause du risque accru de myopathies<sup>30,31</sup>. Enfin, les inhibiteurs de la PCSK9 comme l'évolocumab pourraient se révéler d'autres options pour réduire davantage les taux de LDL à l'avenir, sous réserve de leur homologation par Santé Canada. On trouve au **Tableau 3**<sup>32-38</sup> une synthèse des nouveaux agents hypolipidémiant pour le traitement de l'HFHo.

Il existe peu de données sur le traitement de l'HFHe chez les enfants. Les études randomisées contrôlées sur les agents hypolipidémiant chez les patients pédiatriques ont jusqu'à présent démontré une réduction des LDL comparable à celle observée chez les adultes mais, étant donné le petit nombre de sujets et le suivi limité, les effets sur les paramètres cliniques n'ont pas été éprouvés<sup>39-41</sup>. En général, la prise en charge des patients pédiatriques est semblable aux traitements dispensés aux adultes.

La prise en charge de l'HFHo exige des soins spécialisés comportant un traitement pharmacologique hypolipidémiant énergique, de même qu'une apherèse chez certains patients<sup>1</sup>. L'aphérèse des lipoprotéines est une intervention coûteuse qui exige le filtrage extracorporel des lipoprotéines du sang et se déroule généralement pendant quelques heures sur une base hebdomadaire ou bimensuelle. Comme dans le cas de l'HF, les statines et l'ézétimibe sont les thérapies de première et de deuxième intention, tandis que les chélateurs d'acides biliaires, les fibrates et la niacine sont utilisés moins fréquemment. Deux nouveaux agents, le lomitapide et le mipomersen (**Tableau 3**)<sup>32-38</sup>, sont prometteurs dans le traitement de l'HFHo. En 2014, Santé Canada a approuvé l'utilisation du lomitapide pour l'HFHo, tandis que le mipomersen n'est pas encore commercialement accessible au Canada. Les inhibiteurs de la PCSK9 pourraient avoir un rôle futur dans le traitement des patients atteints d'HFHo.

## Conclusion

L'hypercholestérolémie familiale est une cause de maladies cardiovasculaires peu détectée et insuffisamment traitée. Les cliniciens devraient procéder à un dépistage de l'HF chez leurs patients et la diagnostiquer

Tableau 3. Synthèse des nouveaux agents hypolipidémiant pour le traitement de l'HFHo

AGENT HYPOLIPIDÉMIANT	ACCESSIBILITÉ AU CANADA	MÉCANISME	SCHÉMA POSOLOGIQUE	CARACTÉRISTIQUES				
				RÉDUCTION MOYENNE DU LDL PAR RAPPORT AU DÉPART	PREUVES DE RÉSULTATS CLINIQUES	CONTRE-INDICATIONS	EFFETS INDÉSIRABLES	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES POTENTIELLES
Lomitapide*	Oui (homologué le 4 février 2014)	Un inhibiteur des MTO qui prévient la formation des VLDL, réduisant ainsi les niveaux de LDL	De 5 à 60 mg par voie orale 1 fois par jour	38 à 50 %	Aucune	Grossesse; maladie intestinale chronique (p. ex. MII, malabsorption); insuffisance hépatique de modérée à sévère; usage d'un inhibiteur de modéré à puissant des CYP 3A4; administration simultanée de simvastatine $\geq 40$ mg/j	Intolérance gastro-intestinale, élévations des enzymes hépatiques, stéatose hépatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe les CYP 3A4 (p. ex. interactions avec atorvastatine, lovastatine, simvastatine, warfarine)</li> <li>• Inhibe les glycoprotéines P (p. ex. interactions avec colchicine, dabigatran, digoxine)</li> <li>• Substrat des CYP 3A4</li> </ul>
Mipomersen†	Non	Un oligonucléotide antisens ciblant l'ARNm des ApoB, réduisant ainsi les niveaux de LDL	200 mg SC une fois par semaine	25 %	Aucune	Insuffisance hépatique de modérée à sévère	Réaction au site d'injection; symptômes de type grippal, élévations des enzymes hépatiques, stéatose hépatique	Aucune connue
Inhibiteurs de la PCSK9 (alirocumab, bococizumab, évolocumab)†	Non	Un inhibiteur de la PCSK9 qui empêche l'arrêt du fonctionnement des récepteurs de LDL, améliorant ainsi l'élimination des LDL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De 75 à 150 mg d'alirocumab SC aux 2 semaines</li> <li>• 150 mg de bococizumab SC aux 2 semaines</li> <li>• 140 mg d'évolocumab SC aux 2 semaines ou 420 mg SC aux 4 semaines</li> </ul>	48 à 65 % pour l'HFHe; 23 % pour l'HFHo	Aucune	Aucune connue	Réaction au site d'injection; symptômes musculosquelettiques	Aucune connue

Apo B—apolipoprotéine B, ARNm—acide ribonucléique messenger, CYP 3A4—enzyme cytochrome P450 de sous-type 3A4, HFHe—hypercholestérolémie familiale de type hétérozygote, HFHo—hypercholestérolémie familiale de type homozygote, LDL—lipoprotéine de basse densité, MII—maladie inflammatoire de l'intestin, MTP—protéine microsomale de transfert des triglycérides, PCSK9—proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9, SC—sous-cutané, VLDL—lipoprotéine de très basse densité.

\*Données sur les caractéristiques du lomitapide tirées de Rader et Kastelein<sup>32</sup>, Aegerion Pharmaceuticals<sup>33</sup> et Cuchel et coll.<sup>34</sup>.

† Données sur les caractéristiques du mipomersen tirées de Rader et Kastelein<sup>32</sup>, Genzyme<sup>35</sup>, Raal et coll.<sup>36</sup> et Akdim et coll.<sup>37</sup>.

† Données sur les caractéristiques des inhibiteurs de la PCSK9 tirées de Navarese et coll.<sup>38</sup>.

en fonction des recommandations de la SCC. Le traitement de base de l'HFHe repose sur une réduction vigoureuse des lipides au moyen d'une pharmacothérapie et d'une prise en charge des facteurs de risque de MCVAS. Les cliniciens devraient demander une consultation dans un centre spécialisé pour tous les patients atteints d'HFHo afin d'entreprendre une réduction énergétique des lipides. De nouveaux agents pharmacologiques et d'autres à venir offrent des options hypolipidémiantes additionnelles.

M. Turgeon est pharmacien clinicien à l'Hôpital général de Vancouver en Colombie-Britannique. M. Barry est professeur adjoint à la Faculté de pharmacie et des sciences pharmaceutiques de l'Université de Colombie-Britannique. M. Pearson est professeur de médecine à la Division de cardiologie de la Faculté de médecine de l'Université de l'Alberta à Edmonton.

#### Collaborateurs

Tous les auteurs ont contribué à la recherche documentaire, à l'analyse et à l'interprétation de l'information, de même qu'à la préparation du manuscrit aux fins de soumission.

#### Intérêts concurrents

Aucun déclaré

#### Correspondance

M. Glen J. Pearson; courriel [Glen.Pearson@ualberta.ca](mailto:Glen.Pearson@ualberta.ca)

#### Références

- Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, Couture P et coll. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 2014;30(12):1471-81. Publ. en ligne du 2 oct. 2014.
- Organisation mondiale de la Santé. *Familial hypercholesterolaemia (FH). Report of a second WHO consultation*. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 1999. Accessible à: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO\\_HGN\\_FH\\_CONS\\_99.2.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf). Réf. du 23 nov. 2015.
- Faiz F, Hooper AJ, van Bockxmeer FM. Molecular pathology of familial hypercholesterolemia, related dyslipidemias and therapies beyond the statins. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012;49(1):1-17. Publ. en ligne du 4 janv. 2004.

4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA et coll. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35(32):2146-57. Publ. en ligne du 22 juill. 2014.
5. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160(5):407-20.
6. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1974;49(3):476-88.
7. Hu M, Lan W, Lam CW, Mak YT, Pang CP, Tomlinson B. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Hong Kong Chinese. Study of 252 cases. *Int J Cardiol* 2013;167(3):762-7. Publ. en ligne du 30 mars 2012.
8. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R et coll. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29(2):151-67.
9. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ et coll. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124(20):2202-7. Publ. en ligne du 10 oct. 2011.
10. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2012;379(9823):1330. Publ. en ligne du 27 janv. 2012.
11. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):S213-56. Publ. en ligne du 14 nov. 2011.
12. Newman TB, Pletcher MJ, Hulley SB. Overly aggressive new guidelines for lipid screening in children: evidence of a broken process. *Pediatrics* 2012;130(2):349-52. Publ. en ligne du 23 juill. 2012.
13. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001;357(9251):165-8.
14. Ademi Z, Watts GF, Juniper A, Liew D. A systematic review of economic evaluations of the detection and treatment of familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2013;167(6):2391-6. Publ. en ligne du 13 mars 2013.
15. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5(Suppl 3):S9-17. Publ. en ligne du 3 avr. 2011.
16. Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: a review. *Ann Pediatr Cardiol* 2014;7(2):107-17.
17. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J et coll. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102(9):1187-93, 1193.e1. Publ. en ligne du 27 août 2008.
18. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):3956-64. Publ. en ligne du 14 août 2012.
19. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH et coll. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence, The National Collaborating Centre for Primary Care. *Identification and management of familial hypercholesterolaemia. NICE clinical guidelines, no. 71*. Londres, RU: Royal College of General Practitioners; 2008.
21. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV et coll. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171(3):309-25. Publ. en ligne du 20 nov. 2013.
22. Malhotra A, Shafiq N, Arora A, Singh M, Kumar R, Malhotra S. Dietary interventions (plant sterols, stanols, omega-3 fatty acids, soy protein and dietary fibers) for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD001918.
23. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH et coll. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004;256(6):482-90.
24. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357(9256):577-81.
25. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et coll. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35. Publ. en ligne du 8 mars 2005.
26. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999;142(1):105-12.
27. Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tsumishima M, Yoshimasa Y et coll. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010;17(7):667-74. Publ. en ligne du 4 juin 2010.
28. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF et coll. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358(14):1431-43. Publ. en ligne du 30 mars 2008.
29. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et coll. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-97. Publ. en ligne du 3 juin 2015.
30. Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrates use in an insured US population. *Ann Pharmacother* 2011;45(10):1230-9. Publ. en ligne du 13 sept. 2011.
31. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J et coll. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371(3):203-12.
32. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014;129(9):1022-32.
33. Aegerion Pharmaceuticals. *Juxtapid* [monographie du produit]. Toronto, ON: Aegerion Pharmaceuticals; 2014. Accessible à : [www.aegerion.ca/collateral/documents/Canada-English/FINAL%20Pristine%20Monograph%20copy.pdf](http://www.aegerion.ca/collateral/documents/Canada-English/FINAL%20Pristine%20Monograph%20copy.pdf). Réf. du 23 nov. 2015.
34. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA et coll. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381(9860):40-6. Publ. en ligne du 2 nov. 2012.
35. Genzyme [site web]. *Kynamaro. Highlights of prescribing information*. Cambridge, MA: Genzyme; 2014. Accessible à : [www.genzyme.com/Products/~~/media/B866EE59A7C14916BFBFB4ECAAI1C7087.pdf](http://www.genzyme.com/Products/~~/media/B866EE59A7C14916BFBFB4ECAAI1C7087.pdf). Réf. du 23 nov. 2015.
36. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charnq MJ, Cromwell WC et coll. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375(9719):998-1006.
37. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, Baker BF, Stroes ES, Yu R et coll. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010;105(10):1413-9. Publ. en ligne du 30 mars 2010.
38. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y et coll. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163(1):40-51.
39. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S et coll. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD006401.
40. Avis HJ, Hutten BA, Gagne C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A et coll. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(11):1121-6.
41. Van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagne C, Shi G et coll. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(17):1421-9.

\*\*\*