

SMAV  
Jeudi 6 septembre 2018

L'hypercholestérolémie en 2018 : diagnostic, objectifs thérapeutiques, traitements?

## Focus sur l'hypercholestérolémie familiale

Caroline Wallemacq

Service de Diabétologie, Nutrition et  
Maladies métaboliques  
CHU Liège

# Evaluation du risque cardio-vasculaire

## 1) BILAN DE BASE (à jeun)

- cholestérol total
- triglycérides
- HDL cholestérol

NB : LDL calculé par la formule de Friedewald

$$\text{LDLc} = \text{total} - \text{HDL} - \text{Tg}/5$$

(valable si Tg < 400 mg/dl)

$$\text{Non-HDLc} = \text{Cholestérol total} - \text{HDL}$$

(LDL-C + VLDL-C = athérogènes)

## 2) AUTRES EXAMENS SPECIALISES: moins utiles

- apo A1 / apo B
- lipoprotéine a (Lpa)
- homocystéine, CRP ultrasensible

# Chez qui?

- Événements cardio-vasculaires
- Antécédents de maladies cardiovasculaires précoces dans la famille
- Facteurs de risque associés
- Homme de  $> 40$  ans et femme de  $> 50$  ans

# Guidelines exist to help CV risk estimation

- ESC/EAS guidelines stratify risk using various criteria, including SCORE
  - Relative risk calculated using tables that take into account sex, smoking status, SBP and cholesterol

Very high risk	High risk	Moderate risk	Low risk
Subjects with any 1 of: <ul style="list-style-type: none"><li>• CVD</li><li>• T2DM, or T1DM + target organ damage</li><li>• Severe CKD (GFR <math>&lt;30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2</math>)</li><li>• SCORE relative risk estimate <math>\geq 10\%</math></li></ul>	Subjects with: <ul style="list-style-type: none"><li>• Markedly elevated single risk factors, such as cholesterol <math>&gt;8\text{mmol}/\text{L}</math> (<math>&gt;310\text{mg}/\text{dL}</math> or BP <math>&gt;180/110\text{mmHg}</math>)</li><li>• Most other people with DM</li><li>• Moderate CKD (GFR <math>30\text{--}59\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2</math>)</li><li>• SCORE <math>\geq 5\%</math> and <math>&lt;10\%</math></li></ul>	SCORE $\geq 1$ and $<5\%$ at 10 years <ul style="list-style-type: none"><li>• Many middle-aged subjects belong to this category</li></ul>	SCORE $<1\%$ and no qualifiers

# Echelle de risque « SCORE »

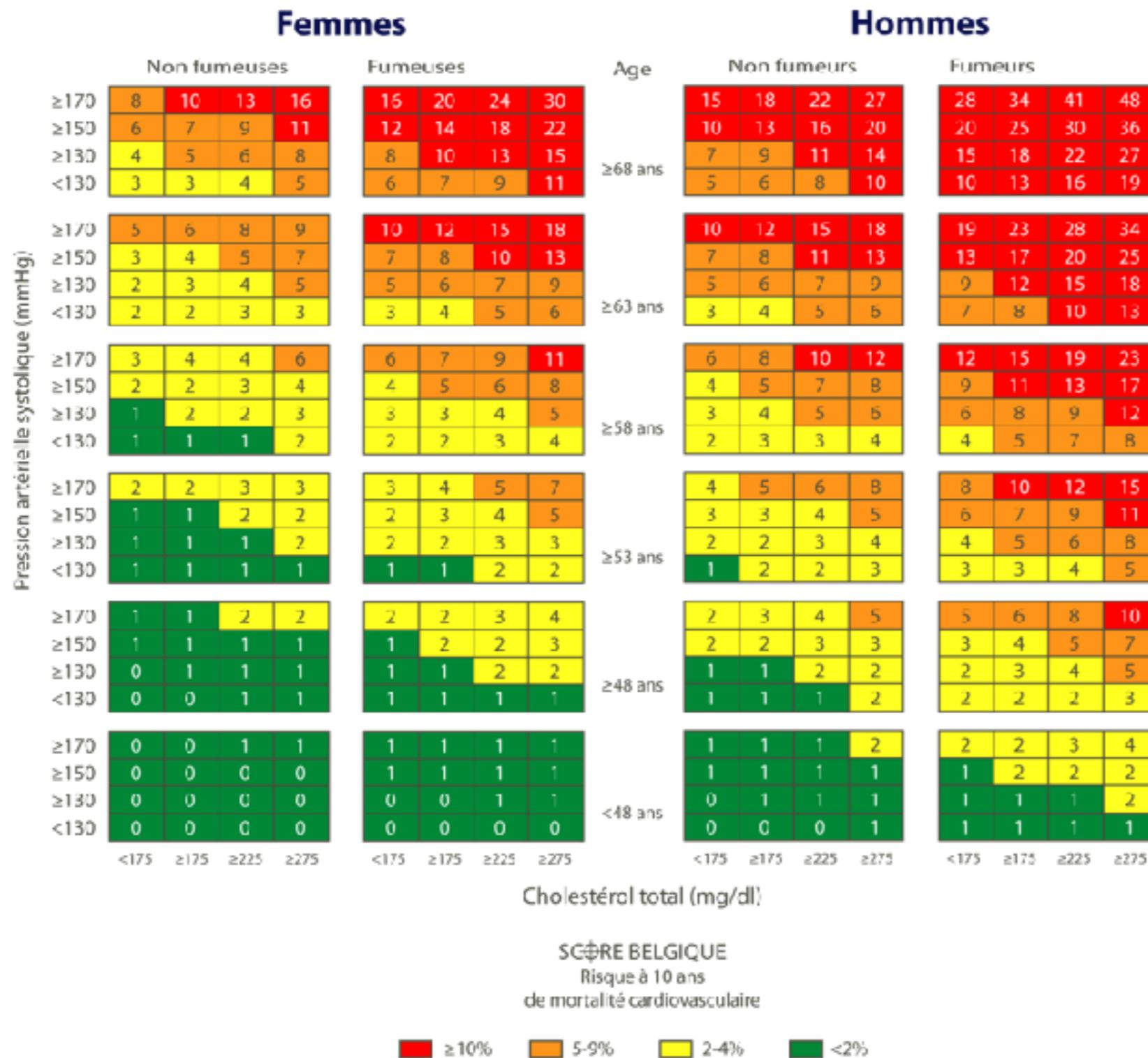
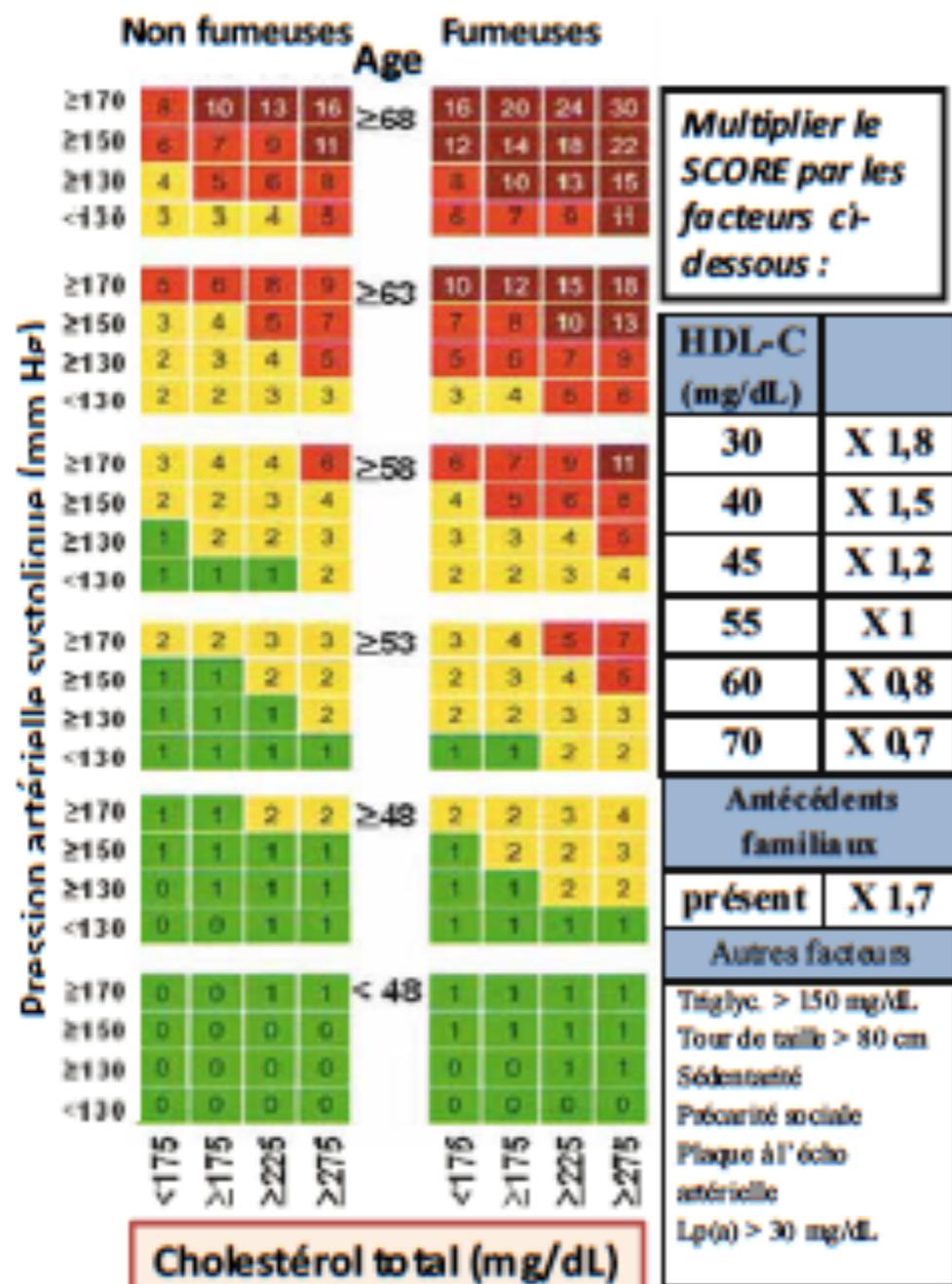


Figure 3: Carte de risque de la Belgique pour l'estimation du risque de maladie cardiovasculaire fatale au cours des 10 prochaines années, sur base de l'âge, du sexe, du comportement tabagique, de la pression systolique et du cholestérol total.

# Score (Belgique) avec ajustements

121

## Femmes



## Hommes

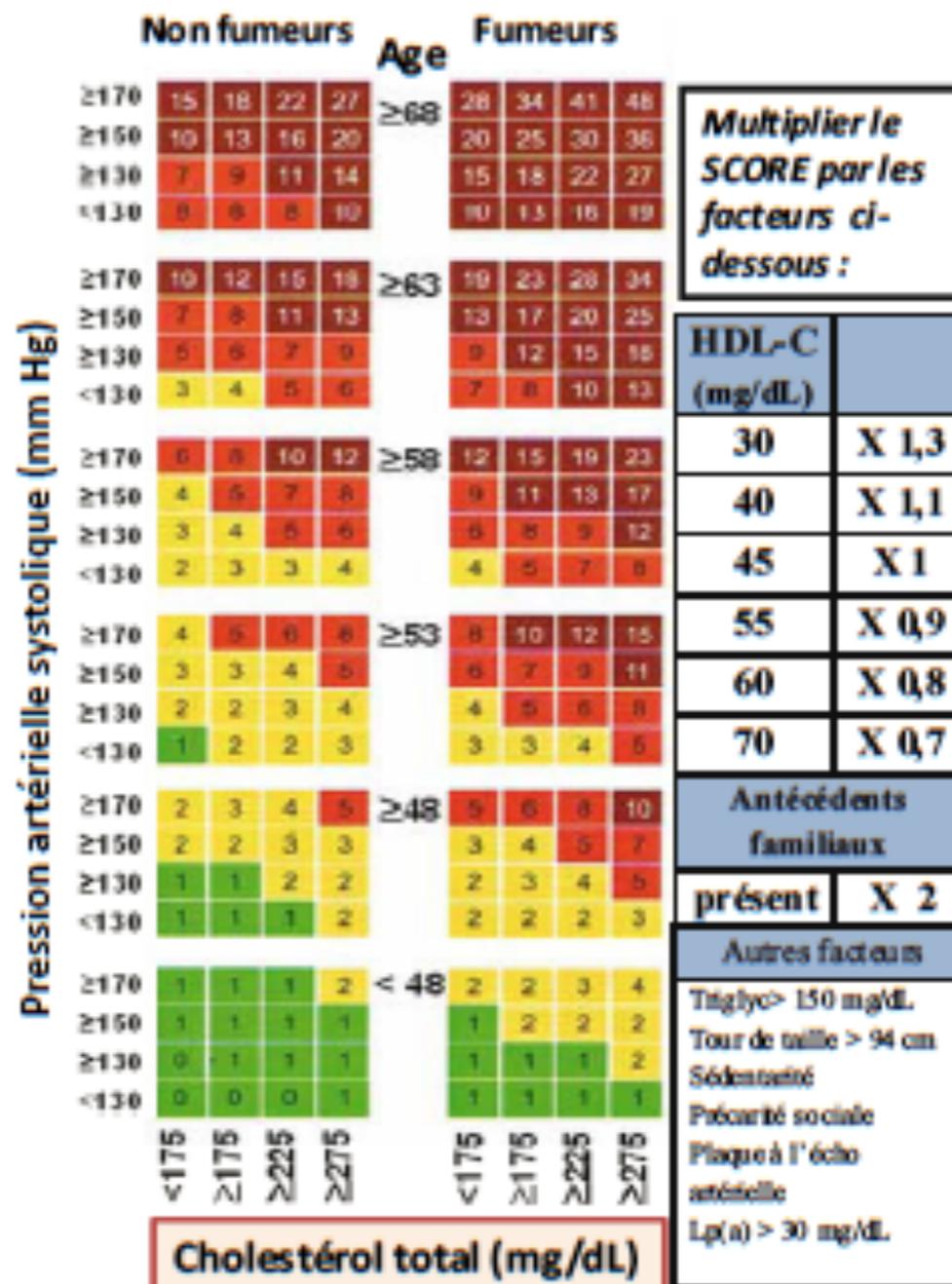


FIGURE 1

Table de risque SCORE, calibrée pour la Belgique (risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans) et ajustement selon le taux de cholestérol HDL et des antécédents familiaux. Référence: Adapté de De Backer et al. [4] et Descomps et al. [2012].

# Lignes directrices de l'ESC: valeur cible de LDL-C

	Niveau de risque cardiovasculaire	Valeur cible LDL-C
Très élevé	<ul style="list-style-type: none"><li>• Maladies CV documentées cliniquement ou athérosclérose infraclinique documentée par imagerie</li><li>• Diabète avec dommage aux organes cibles ( ex: protéinurie) ou avec un ou des importants autres facteurs de risque</li><li>• Insuffisance rénale chronique sévère (GFR &lt; 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</li><li>• Un risque SCORE ≥ 10 %</li></ul>	<p><b>&lt; 70 mg/dl</b> <b>OU</b></p> <p>Une réduction d'au moins 50% si la valeur de base se situe entre 70 et 135 mg/dl en ne prenant aucun hypocholestérolémiant</p>
Élevé	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un seul facteur de risque mais très marqué comme un LDL très élevé (HF) ou une tension artérielle très élevée (&gt; 18/10 mmHg)</li><li>• Les autres patients diabétiques (sauf les jeunes de type I et sans FDRCV majeurs)</li><li>• Insuffisance rénale chronique avec GRF entre 30 et 59 mL/min/1.73m<sup>2</sup></li><li>• Un risque SCORE entre 5 and 10 %</li></ul>	<p><b>&lt; 100 mg/dl</b> <b>OU</b></p> <p>Une réduction d'au moins 50% si la valeur de base se situe entre 100 et 200 mg/dl en ne prenant aucun hypocholestérolémiant</p>
Modéré	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un risque SCORE entre 1 et 5 %</li></ul>	
Bas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un risque SCORE &lt; 1 %</li></ul>	<p><b>&lt; 115 mg/dl</b></p>

# Effets des hypolipidémiants sur les paramètres lipidiques

	CHOLESTEROL TOTAL (LDL)	CHOLESTEROL HDL	TRIGLYCERIDES
Ezétimibe	↓	↗	=
Statine	↓ ↓	↗	↓
Fibrates	↓	↗ ↗	↓ ↓
Statine + Ezétimibe	↓ ↓ ↓	↗	=

# Surveillance des lipide sanguins

## Tableau VII – Surveillance des lipides chez les patients sous traitement hypolipidémiant

### À quelle fréquence les lipides sanguins doivent-ils être contrôlés ?

- Avant d'instaurer un traitement hypolipidémiant, il faut procéder à deux mesures au moins, à un intervalle de 1–12 semaines, sauf dans les cas où un traitement médicamenteux immédiat est suggéré, comme dans les syndromes coronariens aigus.

### À quelle fréquence faut-il contrôler les lipides d'un patient après instauration d'un traitement hypolipidémiant ?

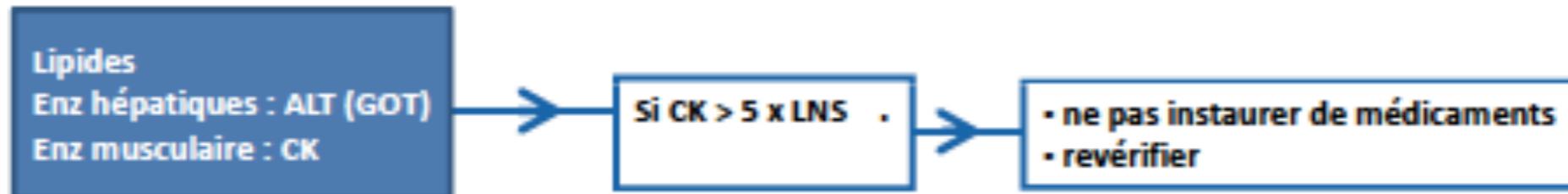
- 8 ( $\pm$ 4) semaines après le début du traitement médicamenteux.
- 8 ( $\pm$ 4) semaines après des adaptations du traitement jusqu'à obtention des valeurs cibles.

### À quelle fréquence faut-il contrôler le cholestérol ou les lipides lorsque le patient a atteint le taux de cholestérol cible ou optimal ?

- Chaque année (sauf en cas de problèmes de respect du traitement par le patient ou pour une autre raison particulière justifiant des examens plus fréquents).

# Surveillance de la tolérance

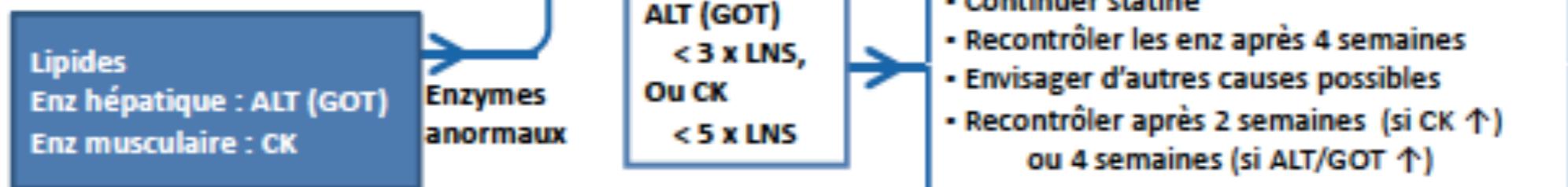
## Avant traitement



## 8<sup>ème</sup> semaine



## 1 X par an



\* Risque de myopathie plus élevé si patient âgés, traitement concomitant interférant, polymédication, insuffisance hépatique ou rénale

# Score du Réseau de la Dutch Lipid Clinic (DLCN)

Catégorie	Points
<b>Antécédents familiaux: un parent au premier degré (père, mère, enfant, fratrie) présentant</b>	
Une pathologie coronarienne ou vasculaire précoce*	1
Adultes avec un taux de LDL-C plasmatique > 190 mg/dl	1
Enfants < 18 ans avec un taux de LDL-C plasmatique > 135 mg/dl	2
Arc cornéen avant l'âge de 45 ans et/ou xanthomes (tendineux)	2
<b>Antécédents cliniques</b>	
Pathologie coronarienne précoce*	2
Pathologie cérébrale ou périphérique précoce*	1
<b>Examen clinique</b>	
Xanthome tendineux	6
Arc cornéen avant l'âge de 45 ans	4
<b>Taux de LDL-C en mg/dl**</b>	
≥ 330	8
250-329	5
190-249	3
150-189	1
<b>Analyse génétique moléculaire (analyse ADN)</b>	
Analyse ADN montrant une mutation fonctionnelle du récepteur LDL (LDL-R) ou d'un autre gène lié à une HFh	8

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

\*\* lors de deux mesures successives; valeurs de LDL-C pour des patients non traités

Score total	Diagnostic
>8 points	HF avérée
6-8 points	HF probable
3-5 points	HF possible

# HeFH Diagnostic Génétique

---

- **Recherche de mutations**
  - **Analyse complète du LDL-R**
  - **Panel :**
    - *LDL-R (complet)*
    - *ApoB (Exon 26, exon 29 à suivre)*
    - *PCSK9 (complet)*
    - *APO E (complet)*
    - *LDL-RAP1 (à suivre)*

# Critères MEDPED (pour les parents uniquement)

## Dépistage en cascade

Probable HeFH is diagnosed* if <b>total cholesterol/LDL-C</b> levels exceed these cut points <sup>†</sup>				
	Patient has first-degree relative with FH	Patient has second-degree relative with FH	Patient has third-degree relative with FH	No known relative with FH
	e.g. parents, offspring, brothers and sisters	e.g. aunts, uncles, grandparents, nieces, nephews	e.g. first cousins, siblings of grandparents	
<b>Total cholesterol/LDL-C</b> values in mg/dL				
Age <20	220/155	230/165	240/170	270/200
Age 20-29	240/170	250/180	260/185	290/220
Age 30-39	270/190	280/200	290/210	340/240
Age 40+	290/205	300/215	310/225	360/260