

LES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES FAMILIALES

Le plus souvent une prise en charge proche de celle proposée aux sujets de la population générale ayant une hypercholestérolémie



Résumé

● Les hypercholestérolémies familiales sont diverses et variées, génétiquement et biologiquement. Leur expression clinique et leur gravité sont très variables.

● L'hypercholestérolémie familiale homozygote est exceptionnelle. C'est une affection grave qui met en jeu le pronostic vital dès la fin de l'adolescence. Elle justifie des soins spécialisés lourds (LDL-aphérese, greffe de foie). Les médicaments n'ont pas d'efficacité démontrée.

● L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote est beaucoup plus répandue. Elle se traduit cliniquement, par l'apparition de xanthomes et d'un arc péricornéen. Elle aggrave le risque cardiovasculaire et est responsable de décès chez les adultes d'âge moyen. Bien que totalement distinct sur le plan génétique, le déficit en apolipoprotéine B-100 a une évolution clinique et biologique proche de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

● Comme pour les hypercholestérolémies sans cause génétique identifiée, l'expression clinique de certaines formes familiales dépend de divers facteurs : sexe, autres affections endocriniennes, mode de vie, etc. C'est le cas de l'hypercholestérolémie familiale polygénique, et de la dysbétalipoprotéinémie familiale.

● Les différents traitements hypocholestérolémiants sont efficaces pour réduire les concentrations plasmatiques des lipides observées dans les hypercholestérolémies familiales (ex-

cepté l'hypercholestérolémie familiale homozygote). Mais aucun essai comparatif n'a montré que ces interventions réduisent la morbidité et la mortalité cardiovasculaire.

● On est conduit à escompter retrouver chez ces patients à risque cardiovasculaire élevé, les bénéfices cliniques observés avec certains hypocholestérolémiants, certaines statines essentiellement, chez les sujets à risque de la population générale.

Rev Prescrire 2005 ; 25 (258) : 121-126.

Les troubles du métabolisme des lipides sont complexes et variés. La plupart sont la conséquence d'une élévation des lipoprotéines plasmatiques, protéines assurant le transport du cholestérol et des triglycérides. Certaines hyperlipoprotéïnémies sont dites primitives, résultant d'un trouble de la synthèse ou de la dégradation des lipoprotéines, conséquences de mutations génétiques. Les anomalies génétiques responsables sont soit monogéniques : une mutation génétique unique ►►

PNS©Benelux Press

► transmise, de manière dominante ou récessive, entraîne une augmentation d'une lipoprotéine bien déterminée ; soit sous la dépendance de plusieurs gènes, se transmettant de manière complexe, et dont les expressions biologiques et cliniques dépendent de facteurs environnementaux (tabagisme, alimentation) ou de comorbidité (existence d'une dysthyroïdie ou d'un diabète par exemple) (1).

Des classifications subtiles mais peu d'évaluation des stratégies thérapeutiques

La classification de Frederickson des hyperlipoprotéïnémies en 6 types d'anomalies est souvent citée, mais apparaît comme une simplification d'anomalies variées (1,2). Ainsi, par exemple, les connaissances actuelles concernant les mutations génétiques, leurs conséquences biologiques, l'expression clinique et la survenue de complications permettent de définir 4 variantes d'hypercholestérolémies familiales pures au sein du type IIa de la classification de Frederickson (3).

Nous présentons dans cette synthèse quelques clés pour comprendre les hypercholestérolémies familiales pures (IIa), ou associées à une hypertriglycéridémie (IIb,III), qui figurent maintenant parmi les résumés des caractéristiques (RCP) de plusieurs hypocholestérolémiant (voir dans ce numéro pages 92-93) (a).

Les hypercholestérolémies familiales pures

Dans les hypercholestérolémies familiales pures, les manifestations cliniques, les anomalies lipidiques, l'évolution et les solutions thérapeutiques diffèrent fortement selon que les patients sont hétérozygotes ou homozygotes.

Hypercholestérolémie familiale (de type IIa) hétérozygote : risque coronarien à partir de 30 ans chez l'homme. L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote est une affection autosomique dominante rencontrée chez 1 personne sur 500 environ (3,4). Chez les hétérozygotes, la moitié des récepteurs du LDL cholestérol est fonctionnelle et l'autre moitié ne l'est pas (lire page 124) (3a,7).

Le diagnostic est le plus souvent clinique (présence de xanthomes tendineux) et biologique, avec une élévation précoce et importante du cholestérol total et du LDL cholestérol : hypercholestérolémie totale présente dès la petite enfance, comprise entre 7 mmol/l et 13 mmol/l (2,75 g/l à 5 g/l) à l'âge adulte ; LDL cholestérol supérieur à 4,9 mmol/l (1,90 g/l) (3). Des xanthomes tendineux apparaissent chez les jeunes adultes ainsi qu'un arc cornéen. Selon les études, jusqu'à 40 % des hétérozygotes ne seraient pas diagnostiqués (1).

Des affections cardiovasculaires surviennent précocement surtout chez l'homme : 50 % des hommes ont une affection coronarienne à 50 ans et 30 % des femmes à 60 ans (3).

Les mesures hygiéno-diététiques classiques (contrôler le surpoids, réduire les apports lipidiques, favoriser l'activité physique, limiter les autres risques, etc.) sont recommandées aux adultes et aux enfants ; mais ces recommandations sont de faible niveau de preuves et l'observance tout au long de la vie est difficile (8).

On ne dispose pas chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, de la démonstration de la réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire dans des essais ayant comparé une statine (ou un autre hypocholestérolémiant) versus placebo.

Pendant longtemps, les équipes spécialisées n'ont pas recommandé le traitement par médicaments hypocholestérolémiants chez les enfants hétérozygotes, en dehors d'essais, en raison des craintes de perturber le développement staturo-pondéral et la maturation sexuelle (9). Cependant différents essais ont comparé une statine (*lovastatine*, *pravastatine* ou *simvastatine*) versus placebo chez des enfants, dont l'un conduit sur un an ; ils permettent de conclure que la balance bénéfices-risques de ces traitements semble du même ordre que chez l'adulte (10 à 13).

Sur la base de ces données, et à partir des données concernant les patients indemnes d'hypercholestérolémie familiale, divers guides de pratique clinique recommandent de débiter un traitement hypocholestérolémiant dès l'âge adulte jeune afin d'abaisser le LDL cholestérol, si possible au seuil recommandé dans la population générale (3,5,7,9). Les statines conduisent à

une réduction plus importante de l'hypercholestérolémie totale et LDL que les fibrates (3,7), et surtout certaines d'entre elles (*simvastatine*, *pravastatine*) ont montré une efficacité pour réduire la morbidité et la mortalité des sujets à risque cardiovasculaire ayant une hypercholestérolémie (en dehors du contexte génétique étudié ici) (14,15). Pour atteindre le seuil souhaité, des posologies importantes et une association à un chélateur des acides biliaires (la *colestyramine*, le *colestipol* non disponible en France) sont souvent nécessaires, voire une triple association (avec l'*acide nicotinique*, hypocholestérolémiant non commercialisé en France) (7). L'*ézétimibe*, qui diminue l'absorption intestinale du cholestérol, a également été associé aux statines chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale, mais son intérêt clinique n'est pas démontré (16).

Déficit familial en apolipoprotéine B-100 : troubles cardiovasculaires après 40 ans. Le déficit familial en apolipoprotéine B-100 est une affection autosomique dominante que l'on ne peut identifier que par des techniques de biologie moléculaire très spécialisées (7). La mutation conduit à une modification de l'apolipoprotéine B-100, ce qui réduit l'affinité du LDL cholestérol circulant pour les récepteurs LDL des hépatocytes (3). La prévalence de cette anomalie a été estimée entre 1/700 et 1/1 000 personnes en Amérique du Nord (7).

Ce type d'hypercholestérolémie familiale présente des anomalies lipidiques, des manifestations cliniques et une évolution proches de ce que l'on observe dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, alors qu'elle en est génétiquement distincte. La cholestérolémie totale est le plus souvent comprise entre 7 mmol/l et 13 mmol/l (2,75 g/l et 5 g/l) ; mais il existe des formes plus modérées. Certains patients présentent des xanthomes tendineux et une atteinte athéromateuse dès l'âge adulte jeune. Les affections cardiovasculaires sont fréquentes dès 40 ans chez les hommes ; les données sont plus incertaines chez les femmes (7).

Tous les hypocholestérolémiants sont efficaces sur les paramètres biologiques, surtout en association à un régime pauvre en graisses (7). Mais on ne dispose pas d'essai comparatif portant sur des critères cliniques.

Hypercholestérolémie familiale homozygote : troubles cardiovasculaires avant 20 ans. L'hypercholestérolémie familiale homozygote est une affection rare. Environ 1 personne sur 1 million est touchée. Dans la forme homozygote, l'ensemble des récepteurs hépatiques du LDL cholestérol n'est pas fonctionnel ; dès l'enfance, la LDL cholestérolémie dépasse 13 mmol/l (plus de 5 g/l). Des xanthomes cutanés apparaissent dès les premières années de vie ; ensuite apparaissent xanthomes tendineux et tubéreux. Les accidents cardiovasculaires, touchant l'ensemble des artères, surviennent dès l'enfance, et de nombreux homozygotes décèdent d'infarctus du myocarde ou de sténose aortique dès la fin de l'adolescence (1,3,4,7).

Le traitement des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote est difficile car ils n'ont pas de récepteur hépatique LDL fonctionnel, ce qui rend les conseils hygiéno-diététiques pas ou peu efficaces, de même que la plupart des hypocholestérolémiants (sauf peut-être pour certains homozygotes ayant quelques récepteurs fonctionnels, chez lesquels des doses importantes de statine peuvent entraîner une baisse minime de la cholestérolémie) (b)(1,6,17). L'association à l'ézétimibe abaisse davantage la cholestérolémie à court terme (16).

La plasmaphérèse est actuellement le traitement de première ligne pour les patients homozygotes. Différentes techniques de LDL-aphérèse, mises en œuvre plusieurs fois par mois, retardent l'apparition des xanthomes et de l'athérome, et celles des troubles cardiovasculaires (3,7,18). La balance bénéfices-risques au long cours de la plasmaphérèse commence à être précisée. Les résultats à 3 et 5 ans de deux cohortes d'homozygotes ont montré une réduction des événements cardiovasculaires, versus la période antérieure au traitement par LDL-aphérèse (19).

La transplantation hépatique est susceptible, en elle-même, d'entraîner une baisse de l'hypercholestérolémie. De plus, elle apporte des récepteurs LDL fonctionnels ce qui laisse espérer une efficacité du régime et permet d'utiliser les hypocholestérolémiants. Une synthèse rapporte un suivi sur 5 ans de 24 homozygotes transplantés hépatiques, avec une survie de tous les enfants et deux tiers environ des adultes (3).

L'hypercholestérolémie polygénique ne s'exprime qu'en présence de co-facteurs. L'hypercholestérolémie familiale polygénique est caractérisée par une cholestérolémie comprise entre 6,5 mmol/l et 9 mmol/l (2,50 g/l et 3,50 g/l). Elle n'est pas sous la dépendance d'une mutation génétique unique, mais résulte d'interactions de plusieurs facteurs génétiques encore imprécis et du mode de vie (faible niveau d'activité physique, alimentation riche en cholestérol et en graisses saturées). Elle serait responsable de 3 % à 5 % des hypercholestérolémies (3). Les patients ainsi étiquetés ont un risque coronarien accru (3 à 4 fois celui de la population générale) (1,7).

Le traitement de l'hypercholestérolémie polygénique est calqué sur celui des patients ayant une hypercholestérolémie sans cause génétique connue. Le régime et tous les hypocholestérolémiants sont susceptibles d'abaisser l'hypercholestérolémie (7). Aucune évaluation clinique spécifique n'est cependant disponible.

Les hypercholestérolémies familiales associées à une hypertriglycéridémie

Dans les hypercholestérolémies associées à une hypertriglycéridémie, il existe des formes monogéniques et des formes polygéniques.

Hyperlipoprotéinémie de type IIb, alias hyperlipidémie familiale combinée = hypertriglycéridémie + hypercholestérolémie. Cette hyperlipoprotéinémie associe une hypertriglycéridémie (2,8 mmol/l à 8,5 mmol/l, soit 2,50 g/l à 7,50 g/l) à une hypercholestérolémie totale (6,5 mmol/l à 13 mmol/l, soit 2,50 g/l à 5 g/l) et à une élévation du LDL cholestérol (7). Actuellement, si la nature familiale est reconnue, on ignore s'il s'agit d'une affection mono ou multi-génique.

Aucune manifestation clinique spécifique n'est reconnue. L'hyperlipidémie familiale combinée est associée à une élévation du risque d'affection cardiovasculaire précoce (1,7).

Le traitement de l'hyperlipidémie familiale combinée est calqué sur celui des patients ayant une hypercholestérolémie sans cause génétique identifiée (7).

Dysbétalipoprotéinémie familiale, alias hyperlipoprotéinémie de type III : LDL cholestérol normal, mais troubles cardiovasculaires. La dysbétalipoprotéinémie est une affection rare (environ 1 sur 10 000 personnes) et complexe (19,20). Elle est liée à une mutation du gène codant pour l'apolipoprotéine E, qui joue un rôle essentiel dans le catabolisme des chylomicrons. La mutation génétique est assez répandue (présente chez approximativement 1 % de la population générale), mais isolément la mutation n'a pas de traduction biologique ou clinique.

L'expression biologique et clinique n'apparaît qu'une fois sur 10 000 homozygotes environ, ceux qui ont d'une manière concomitante un autre trouble génétique du métabolisme des lipoprotéines ou une hypothyroïdie ou un diabète. Chez ces patients, dès l'âge adulte jeune, apparaissent une hypercholestérolémie (cholestérol total compris entre 6,5 mmol/l et 13 mmol/l, soit 2,50 g/l à 5 g/l, alors que le LDL-cholestérol reste normal et que le VLDL est très élevé) et une hypertriglycéridémie (2,8 mmol/l à 5,6 mmol/l, soit 2,50 g/l à 5 g/l), des xanthomes et des affections cardiovasculaires (1,7,20,21).

Le traitement de la dysbétalipoprotéinémie familiale est essentiellement diététique, associé aux traitements du diabète et de l'hypothyroïdie lorsque ces affections sont présentes. Des essais ont comparé entre eux, en association, différents hypocholestérolémiants et différents dosages (22à26). De ces essais, qui présentent de nombreuses limites méthodologiques, on peut retenir que, chez ces patients, sur l'évolution des paramètres lipidiques à court terme, les fibrates semblent avoir ►►

a- Outre les hypercholestérolémies familiales IIa, IIb et III décrites ici, la classification de Frederickson comporte un type I où l'on observe une élévation des chylomicrons et des triglycérides ; un type IV caractérisé par une augmentation du VLDL et des triglycérides ; et un type V avec augmentation du VLDL, des chylomicrons, des triglycérides et du cholestérol (réf. 1).

b- Chez la plupart des patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la mutation génétique conduit à l'absence du récepteur du LDL cholestérol sur la paroi des hépatocytes (réf. 4). On ne peut espérer chez eux un effet des statines, qui agissent sur ces récepteurs. Le résumé des caractéristiques de Fractal[®], Lescol[®], à base de fluvastatine, précise d'ailleurs : « Nota. Hypercholestérolémie homozygote : chez ces patients, l'absence complète de récepteurs du LDL ne leur permet guère d'attendre de bénéfice de la fluvastatine » (réf. 17). Mais parfois les mutations du gène conduisent non pas à l'absence du récepteur mais à des modifications de sa conformation et à un défaut de liaison. Cela laisse alors espérer un certain effet hypocholestérolémiant. De nombreuses questions sont encore sans réponse (réf. 17).

Évaluation des traitements des hypercholestérolémies familiales : trop d'imprécisions

Les propositions thérapeutiques rapportées ici concernant le traitement des hypercholestérolémies familiales essentielles proviennent, pour l'essentiel, du troisième rapport du groupe d'experts du National Cholesterol Education Program américain (a)(1). Elles privilégient souvent les statines, et constatent que des doses importantes de médicaments hypocholestérolémiants et des associations sont souvent nécessaires. Quel est le niveau de preuves des ces recommandations ?

L'évaluation clinique est très limitée. Nous résumons les données disponibles pour chaque forme d'hyperlipoprotéinémies : il s'agit surtout de résultats biologiques.

Hypercholestérolémie familiale homozygote : une prétention trompeuse. Parmi les mécanismes d'action proposés pour les statines, l'induction et l'augmentation du nombre des récepteurs membranaires hépatocytaires du LDL-cholestérol occupent une place centrale (2). Or, dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote typique, les récepteurs hépatiques du LDL cholestérol ne sont pas fonctionnels, ce qui rend inutile et illusoire d'utiliser des statines. On ne peut espérer un effet éventuel que chez les malades dont la mutation n'empêche pas totalement la synthèse des récepteurs du LDL cholestérol (b).

Selon les résultats d'une petite série d'homozygotes dialysés, l'introduction supplémentaire de l'ezetimibe a réduit significativement le LDL-cholestérol à 24 semaines (3).

En pratique, une statine est à essayer pragmatiquement en cas d'impossibilité d'utiliser la plasmaphérèse (4).

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote : efficacité sur l'hypercholestérolémie. Nous disposons de différents essais ayant comparé une statine versus placebo chez des enfants et des adultes. L'évaluation a porté sur l'évolution des paramètres et sur les effets indésirables. Un essai a comparé en double aveugle 40 mg de *simvastatine* versus placebo chez 173 enfants ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, âgés en moyenne de 14 ans. À la fin du suivi de 48 semaines, par comparaison au placebo, une réduction statistiquement significative du LDL-cholestérol, du cholestérol total, et des triglycérides a été observée dans le groupe traité par *simvastatine* (5). Durant cet essai, aucune conséquence négative staturopondérale ni hormonale, ni aucun effet

indésirable musculaire n'a été objectivé dans le groupe *simvastatine* (5).

Un essai a comparé en double aveugle 40 mg par jour de *lovastatine* versus placebo chez 110 garçons âgés de 10 à 17 ans ayant une hypercholestérolémie monogénique familiale hétérozygote. À la fin du suivi d'un an, par comparaison au placebo, on a observé une réduction statistiquement significative du LDL-cholestérol, et aucune conséquence sur le développement des testicules (6).

Un essai a comparé en double aveugle 20 mg à 40 mg de *pravastatine* versus placebo chez 214 enfants des 2 sexes âgés en moyenne de 13 ans ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. À la fin du suivi de 2 ans, par comparaison au placebo, une réduction statistiquement significative du LDL cholestérol a été observée, ainsi qu'un amincissement de l'épaisseur de la carotide. Aucun effet indésirable n'a été noté sur le développement staturo-pondéral ou hormonal (7).

Un essai, réalisé chez 325 sujets ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote suivie pendant 2 ans, a comparé en double aveugle 80 mg d'*atorvastatine* versus 40 mg de *simvastatine*. Le critère de jugement principal était l'épaisseur de l'intima-media de la carotide. Les deux traitements en ont réduit l'épaisseur, statistiquement plus avec l'*atorvastatine*. On ignore les conséquences cliniques de ces constatations ainsi que l'évolution de ces patients (8). Un autre essai a également montré l'effet de la *simvastatine* sur l'épaisseur de la paroi de la carotide chez les hétérozygotes (9).

Une synthèse de la littérature a regroupé les essais comparatifs ayant comparé différentes statines entre elles (10 mg à 80 mg par jour d'*atorvastatine*, 20 mg à 40 mg par jour de *fluvastatine*, 20 mg à 80 mg par jour de *lovastatine*, 10 mg à 40 mg par jour de *pravastatine*, 10 mg à 40 mg par jour de *simvastatine*), et versus d'autres hypocholestérolémiants (*colestipol*, *acide nicotinique*) et versus placebo, chez des patients ayant une hypercholestérolémie, parmi lesquels un certain nombre avait une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hypercholestérolémie combinée familiale (10). Par rapport au placebo, l'*atorvastatine* a réduit la LDL-cholestérolémie et la triglycéridémie, d'une manière dose-dépendante. De même, l'*atorvastatine* a réduit la cholestérolémie plus que le *colestipol* et l'*acide nicotinique*. Les comparaisons entre les différentes statines testées sont de faible niveau de preuves, en rai-

son de la multiplicité des comparaisons et des posologies utilisées.

L'ensemble de ces essais confirment l'efficacité à court terme, chez les hétérozygotes, des hypocholestérolémiants testés (surtout des statines) sur les paramètres biologiques et sur l'épaisseur de l'intima de la carotide.

Certains arguments indirects laissent entrevoir une certaine efficacité clinique, par exemple : la réduction de la mortalité en 2002 observée chez les hétérozygotes britanniques ayant une hypercholestérolémie familiale assurés sur la vie et prenant des statines, versus la mortalité en 1990, réduction non retrouvée chez ceux ne prenant pas de statines (11) ; la réduction du risque relatif de décès coronariens des hétérozygotes d'une cohorte britannique suivie prospectivement après l'utilisation des statines (1992-1995), versus avant l'utilisation des statines (1980-1991) (12).

Hypercholestérolémies familiales associées à une hypertriglycéridémie. Nous analysons p. 92-93 la balance bénéfices-risques de l'*atorvastatine* et de la *simvastatine*, médicaments dont le RCP reconnaît maintenant l'indication dans les hypercholestérolémies de type III. L'évaluation est très limitée dans cette indication : elle ne porte que sur l'évolution des paramètres biologiques. En cela, les statines ne se distinguent pas des fibrates, qui à court terme, d'après les rares données disponibles, ont un effet sur les paramètres biologiques comparable à celui des statines (13). Actuellement, les RCP de tous les fibrates commercialisés en France mentionnent l'indication dans l'hypercholestérolémie de type III. Dans la population générale, ces hypocholestérolémiants ont une évaluation clinique moins aboutie que celle de la *pravastatine* et de la *simvastatine* (14,15). Seul le *gemfibrozil* a une efficacité clinique démontrée (réduction de l'incidence des accidents coronariens) (14,16).

Si le choix se porte maintenant sur les statines dans les hypercholestérolémies familiales combinées, c'est essentiellement en raison de l'effet préventif démontré chez les sujets à risque (en dehors du contexte génétique) (15).

©LRP

a- Le National Cholesterol Education Program des États-Unis d'Amérique a été rédigé par une centaine de spécialistes à partir d'une synthèse méthodique de 1 121 références. Un chapitre est consacré à la prise en charge des dyslipidémies familiales (réf. 1).

b- Le RCP (version Vidal 2004) des spécialités Tahor® (*atorvastatine*) et Crestor® (*rosuvastatine*) précise qu'elles sont indiquées dans le traitement « de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, en

complément d'un régime et d'autres traitements (notamment l'aphéreses des LDL) ou lorsque ces traitements ne sont pas appropriés ». Ce libellé est trompeur. Cette indication n'est pas fondée sur des essais comparatifs. Par exemple, dans l'avis de la commission de transparence statuant sur Tahor[®] 80 mg et qui reconnaît une indication dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, le seul essai comparatif cité est l'essai ASAP réalisé chez des patients ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (réf. 17,18).

- 1- "Management of Specific dyslipidemias". In : "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) NIH publication n° 02 5215 September 2002 : 3329-3345.
- 2- Guisberg HN et Goldberg IJ "Disorders of lipoprotein metabolism". In : Braunwald E et coll. "Harrison's principles of internal medicine" 15^e ed, McGraw-Hill, New York 2001 : 2245-2257.
- 3- Prescrire Rédaction "ézétimibe - Ezetrol[®]. Un hypocholestérolémiant sans intérêt clinique démontré" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (251) : 405-409.
- 4- Smith JW et coll. "Therapeutic apheresis : a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis" *Transfusion* 2003 ; **43** : 820-822.
- 5- de Jongh S et coll. "Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin" *Circulation* 2002 ; **106** : 2231-2237.
- 6- Stein EA et coll. "Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial" *JAMA* 1999 ; **281** (2) : 137-144.
- 7- Weigman A et coll. "Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial" *JAMA* 2004 ; **292** (3) : 331-337.
- 8- Smilde TJ et coll. "Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP) : a prospective, randomised, double-blind trial" *Lancet* 2001 ; **357** : 577-581.
- 9- de Sauvage PRW et coll. "Regression of carotid and femoral artery intima-media thickness in familial hypercholesterolemia. Treatment with simvastatin" *Arch Intern Med* 2003 ; **163** (15) : 1837-1841.
- 10- Yee HS et Fong NT "Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias" *Ann Pharmacother* 1998 ; **32** (10) : 1030-1043.
- 11- Neil HAW et coll. "Effect of statin treatment for familial hypercholesterolemia on life assurance : results of consecutive surveys in 1990 and 2002" *BMJ* 2004 ; **328** : 500-501.
- 12- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group "Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia : implications for clinical management" *Atherosclerosis* 1999 ; **142** : 105-112.
- 13- Frost RJA et coll. "Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia" *Am J Cardiol* 2001 ; **87** (1) : 44-48.
- 14- Prescrire Rédaction "Médicaments hypocholestérolémiants. Une efficacité démontrée pour certaines substances mais un intérêt différent en prévention primaire ou secondaire" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (194) : 282-288.
- 15- Prescrire Rédaction "Statines : du nouveau en prévention secondaire et chez les diabétiques" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (238) : 287-293.
- 16- Prescrire Rédaction "Agir sur la cholestérolémie, peu d'efficacité en prévention primaire cardiovasculaire" *Rev Prescrire* 1990 ; **10** (97) : 250-257.
- 17- Smilde TJ et coll. "High dose atorvastatin induces regression of carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia : the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study" *Circulation* 2000 ; **102** (18-suppl.2) : II-506.
- 18- Commission de la transparence "Avis de la commission - Tahor 80 mg" 6 novembre 2002 : 8 pages.

► une activité du même ordre que celle des statines (baisse un peu plus importante de l'hypertriglycéridémie avec les fibrates et un peu plus important de la cholestérolémie avec les statines), et que des doses faibles à modérées de statines sont suffisantes chez la moitié des patients pour obtenir une baisse significative du cholestérol. La baisse est plus importante avec une association qu'avec une monothérapie.

Dans leurs recommandations de 2002, les spécialistes américains recommandaient pour traiter la dysbétalipoprotéïnémie de type III d'utiliser en première intention un chélateur des acides biliaires (*colestyramine*) (7).

Attention aux effets indésirables, en particulier musculaires, et aux arrêts de traitement

Une synthèse publiée en 1998 comparant différentes posologies, avait regroupé 2 502 patients ayant une hypercholestérolémie familiale traités pendant au moins 52 semaines par *atorvastatine* et 742 patients par *lovastatine*, *pravastatine* ou *simvastatine* (27) : 21 % à 23 % des sujets avaient eu des douleurs musculaires. Aucune rhabdomyolyse n'avait été rapportée mais 0,4 % des patients avaient eu une élévation de CPK d'au moins 10 fois.

Depuis lors, les complications fatales enregistrées avec la *cérvastatine*, qui ont conduit à l'arrêt de sa commercialisation, et la mise en garde récente concernant des effets indésirables dose-dépendants de la *rosuvastatine* rendent prudent quant à l'utilisation des statines à forte dose ou en association, souvent utilisées chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale (28,29,30).

Par ailleurs, dans la synthèse de 1998, 0,2 % des patients traités par 10 mg par jour d'*atorvastatine* avaient eu une élévation d'au moins 3 fois des transaminases, et 2,3 % des patients recevant 80 mg par jour d'*atorvastatine* (27).

Toutes raisons confondues, les arrêts de traitements sont nombreux dans certains essais (par exemple, environ 40 % des 36 enfants et adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale traités par *pravastatine*, *colestipol* ou l'association *pravastatine* + *colestipol* dans un essai de 18 semaines ; environ 7 % en 5,5 ans des 57 adultes ayant

une hypercholestérolémie familiale traitée par *lovastatine* seule ou associée et 13,6 % des 28 traités par *colestyramine* seule ou associée (31,32).

En pratique : intensifier le traitement habituel des hypercholestérolémies

Devant la constatation d'une hypercholestérolémie élevée chez un adolescent ou un adulte jeune, ou devant la survenue d'une coronaropathie chez un adulte jeune sans autre cause connue, une enquête "autour d'un cas" permet parfois de suspecter ou de découvrir une hypercholestérolémie familiale. L'enquête peut retrouver de nombreux antécédents familiaux d'affections cardiovasculaires précoces, des cholestérolémies élevées constatées dès l'adolescence ; l'existence de xanthomes.

À l'exception de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, la prise en charge des différentes formes d'hypercholestérolémie familiale, pure ou combinée, est, au final, assez proche de celle des hypercholestérolémies observées dans la population générale, et s'appuie sur l'adoption d'une meilleure hygiène de vie souvent associée à un médicament hypocholestérolémiant.

Il est difficile de privilégier un groupe de médicaments hypocholestérolémiants chez ces patients, en l'absence d'une évaluation sur des critères cliniques chez eux. Cependant, chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale pure (monogénique hétérozygote, ou déficit en apolipoprotéine B-100), on peut escompter retrouver les bénéfices cliniques observés avec les statines les mieux évaluées chez les patients à risque cardiovasculaire élevé de la population générale en l'absence de mutation génétique identifiée, à savoir la *pravastatine* et la *simvastatine*.

Ce raisonnement conduit à la même conclusion pour l'hypercholestérolémie polygénique.

La *colestyramine*, l'*acide nicotinique* (non commercialisé en France dans cette indication), et l'*ézétimibe* ont l'intérêt théorique de pouvoir être associés à une statine sans exposer à un surcroît de risque d'effets indésirables musculaires. Le bénéfice clinique de l'association n'est pourtant pas certain. ►►

► Dans les hyperlipoprotéinémies associant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie, rien n'indique que les statines soient à privilégier.

Les hypercholestérolémies familiales homozygotes mettent en jeu le pronostic vital dès l'âge de 20 ans environ. La diététique et les traitements médicamenteux, n'ont pas (ou très peu) d'efficacité. Ces patients relèvent d'une prise en charge spécialisée, plasmaphériques (LDL-aphérèse) ou greffe de foie, dont l'évaluation sur des critères cliniques est là encore insuffisante.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction ©La revue Prescrire

Recherche documentaire

Notre recherche documentaire a reposé sur le suivi prospectif continu des sommaires des principales revues internationales, des **Current Contents-Clinical Medicine** et des **bulletins de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB)** mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire, sur la consultation systématique d'ouvrage de base en pharmacologie clinique (**Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed, Clinical Evidence, Martindale The complete drug reference 34th ed**). Nous avons également recherché les principales synthèses (guides de pratique clinique, recommandations, consensus) par l'interrogation des bases de données **Cochrane (2004, issue 4), Embase/Excerpta Medical Drugs and Pharmacology (1991-2004 4th quarter), Medline (1996-2004 November week 3) et Reactions (1983-October 2004)**, et par la consultation des sites internet des organismes suivants : **AHRQ, ANAES, BML, INAHTA, Infobanque AMC, NeLH, NGC, NICE, NIH, SIGN, USPFTS** pour la dernière fois le 07/12/04.

- 1- Rader DJ et Hobles HH "Disorders of lipoprotein metabolism". In : Kasper DL et coll. "Harrison's principles of internal medicine" 16th ed, McGraw-Hill, New York 2005 : 2286-2298.
- 2- "Lipid regulating drugs". In : "Martindale The Complete Drug Reference" 33rd The Pharmaceutical Press, London 2002 : 1265-1280.
- 3- Marks D et coll. "A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia" *Atherosclerosis* 2003 ; **168** : 1-14.
- 4- Turpin G et Bruckert E "Les hypercholestérolémies familiales" *Ann Med Interne* 1999 ; **150** (8) : 605-614.
- 5- Scottish Intercollegiate Guidelines Network "Lipids and the primary prevention of coronary heart disease. A national clinical guideline" SIGN publication number 40 Septembre 1999 : 60 pages.
- 6- Ose L "An update on familial hypercholesterolemia" *Ann Med* 1999 ; **31** (suppl. 1) : 13-18.
- 7- "Management of specific dyslipidemias". In: "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III)" NIH publication n° 02-5215 Septembre 2002 : 3329-3345.
- 8- Poustie J et Rutherford P "Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia (Cochrane Review)". In : The Cochrane Library, John Wiley and Sons, Chichester 2002, issue 2. Oxford. Update Software. 62 pages.
- 9- Rifkind BM et coll. "When should patients with

heterozygous familial hypercholesterolemia be treated?" *JAMA* 1999 ; **281** (2) : 180-181.

10- Stein EA et coll. "Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial" *JAMA* 1999 ; **281** (2) : 137-144.

11- de Jongh S et coll. "Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin" *Circulation* 2002 ; **106** : 2231-2237.

12- Weigman A et coll. "Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial" *JAMA* 2004 ; **292** (3) : 331-337.

13- Lee PJ "A placebo-controlled trial of atorvastatin in children and adolescents with hypercholesterolaemia" *J Inherit Metab Dis* 2002 ; **158** (suppl. 1) : 156.

14- Prescrire Rédaction "Médicaments hypocholestérolémiant. Une efficacité démontrée pour certaines substances mais un intérêt différent en prévention primaire ou secondaire" *Rev Prescrire* 1999 ; **19** (194) : 282-288.

15- Prescrire Rédaction "Statines : du nouveau en prévention secondaire et chez les diabétiques" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (238) : 287-293.

16- Prescrire Rédaction "ézétimibe - Ezetrol°. Un hypocholestérolémiant sans intérêt clinique démontré" *Rev Prescrire* 2004 ; **24** (251) : 405-409.

17- Marais AD et coll. "Statins in homozygous familial hypercholesterolemia" *Curr Atherosclerosis Rep* 2002 ; **4** (1) : 19-25.

18- Moga C et Harstall C "Low density lipoprotein apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia" Alberta Health's Technology Assessment April 2004 : 46 pages.

19- Higasikata T et Mabuchi H "Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia" *Therap Apher Dial* 2003 ; **7** (4) : 402-407.

20- Guyton JR "Treatment of type III hyperlipoproteinemia" *Am Heart J* 1999 ; **138** : 17-18.

21- Mahley RW et coll. "Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia) :

questions, quandaries, and paradoxes" *Lipid Res* 1999 ; **40** (11) : 1933-1949.

22- Civeira F et coll. "Comparison of the hypolipidemic effect of gemfibrozil versus simvastatin in patients with type III hyperlipoproteinemia" *Am Heart J* 1999 ; **138** : 156-162.

23- Frost RJA et coll. "Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia" *Am J Cardiol* 2001 ; **87** (1) : 44-48.

24- Athyros VG et coll. "Statin-fibrate combinations in patients with combined hyperlipidemia" (letters) *Atherosclerosis* 2001 ; **155** (1) : 263-264.

25- Insull W et coll. "Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10 mg) with simvastatin (10 mg) at six weeks" *Am J Cardiol* 2001 ; **87** (5) : 554-559.

26- Xydakis AM et Ballantyne CM "Combination therapy for combined dyslipidemia" *Am J Cardiol* 2002 ; **90** (suppl.) : 21d-29K.

27- Yee HS et Fong NT "Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias" *Ann Pharmacother* 1998 ; **32** (10) : 1030-1043.

28- Prescrire Rédaction "Roulés dans la farine" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (221) : 641.

29- Astra-Zeneca "Information importante de pharmacovigilance - Crestor° (rosuvastatine) et effets indésirables musculaires dose-dépendants" non daté. 2 pages.

30- Prescrire Rédaction "Effets indésirables musculaires des statines" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (241) : 509-514.

31- McCrindle BW et coll. "A randomised crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia" *Pediatr Res* 2002 ; **51** : 715-721.

32- Retterstøl K et coll. "Results of intensive long-term treatment of familial hypercholesterolemia" *Am J Cardiol* 1996 ; **78** : 1369-1374.

DCI	France	Belgique	Suisse
acide nicotinique	—	—	ACIDUM NICOTINICUM STREULI°
atorvastatine	TAHOR°	LIPITOR°	SORTIS°
cérvastatine	ex-STALTOR°, ex-CHOLSTAT°	ex-LIPOBAY°, ex-CHOLSTAT°	ex-LIPOBAY°
colestipol	—	COLESTID°	COLESTID°
colestyramine	QUESTRAN°	QUESTRAN°	QUANTALAN°, IPOCOL SINE°
ézétimibe	EZETROL°	EZETROL°	EZETROL°
fluvastatine	FRACTAL°, LESCOL°	LESCOL°	LESCOL°
lovastatine	—	—	—
pravastatine	ELISOR°, VASTEN°	PRAVASINE° ou autre	SELIPRAN°, MEVALOTIN°
rosuvastatine	CRESTOR°	CRESTOR°	—
simvastatine	LODALES°, ZOCOR°	ZOCOR° ou autre	ZOCOR° ou autre