

Le dossier – Lipidologie

L'hypercholestérolémie familiale : les enseignements du registre français REFERCHOL (French REgistry of Familial hypERCHOLesterolemia)



S. BÉLIARD-LASSERRE

Service de Nutrition, Maladies métaboliques et Endocrinologie, Hôpital de la Conception, Aix-Marseille Université, Inserm, INRAE, C2VN, MARSEILLE.

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est l'une des maladies héréditaires autosomiques dominantes les plus fréquentes, avec une incidence de 1/311 dans sa forme hétérozygote (HeHF) et de 1/300 000 dans sa forme homozygote (HoFH) [1]. Elle est caractérisée par des taux de cholestérol plasmatique élevés dès la vie fœtale, entraînant une exposition des artères à l'hypercholestérolémie tout au long de la vie. L'HeHF est associée à un risque de maladies coronaires 13 fois plus élevé que la population générale avec un âge de survenue des événements cardiovasculaires (CV) souvent deux décennies plus tôt. Le dépistage de l'hypercholestérolémie familiale associé à la mise en place d'un traitement précoce permet de prévenir ou ralentir l'évolution de la maladie coronaire.

Il s'agit donc d'une maladie chronique qui s'exprime dès l'enfance et va nécessiter un traitement et un suivi à long terme. Les registres nationaux et internationaux de patients sont essentiels pour le suivi des données de vie réelle des patients dès l'enfance, et ce tout au long de la vie. En effet, les éléments tels que l'observance thérapeutique, le risque CV, la pharmacovigilance des traitements ne peuvent être surveillés et appréciés qu'à travers des suivis longitudinaux obtenus grâce aux registres.

Le registre français de l'HF, REFERCHOL, a été mis en place en 2014, sous l'égide de la Nouvelle société francophone d'athérosclérose (NSFA), et permet de rassembler des données cliniques, génétiques et biologiques de patients atteints d'HF en France. En juin 2022, près de 9 000 patients HF sont inclus, avec un suivi rétrospectif et prospectif. En 8 ans, de nombreuses études ont déjà été menées. Un échantillon des résultats est présenté dans cet article.

Conséquences cardiovasculaires de l'hypercholestérolémie dans le modèle de l'HF

Bien que le risque CV soit très élevé chez les patients atteints d'HF, il existe une hétérogénéité inter-patient : ainsi, certains patients vont présenter des événements CV très jeunes, très sévères, avec des récurrences et d'autres vont présenter

des formes moins sévères. Il apparaît donc important de pouvoir développer des outils pour prédire le risque CV de façon précise afin d'adapter et de personnaliser la prise en charge thérapeutique des patients. Par ailleurs, il existe très probablement des facteurs protecteurs de la maladie athéromateuse dont l'identification pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

En 2018, nous avons étudié les récurrences d'événements CV chez nos patients HeHF car nous avons observé, grâce aux données du registre, qu'un certain nombre de patients HF cumulaient plusieurs événements CV. En collaboration avec le Pr Boccard, nous avons pu démontrer qu'une forte proportion (37 %) des patients HeHF en prévention secondaire faisaient des récurrences d'événements CV, avec une moyenne de 1,8 événement par patient et une incidence de 9 événements pour 100 patients/années [2]. Ces récurrences sont donc plus fréquentes qu'en population générale, dans laquelle le taux de récurrence est estimé entre 6 et 15 % à 5 ans.

Cependant, le risque CV étant hétérogène d'un patient à l'autre, il est important d'affiner la prédiction du risque CV pour adapter les stratégies de dépistage des maladies CV et de traitement (âge de début, intensité, etc.) à l'aide d'équations de risque et/ou d'examens d'imagerie. Nous avons testé deux équations de prédiction de risque cardiovascu-

Le dossier – Lipidologie

laire dans notre cohorte REFERCHOL : **SAFEHEART risk-equation** (développée dans une population HeHF espagnole) et **Montreal-FH-SCORE** (développée dans une population HeHF canadienne).

Ainsi, la SAFEHEART risk-equation, dans laquelle sont intégrés les différents facteurs de risque CV et qui prédit le risque de faire un événement CV à 5 ans, a été validée chez 1 473 patients HeHF du registre REFERCHOL (C-index de 0,77) [3]. Nous avons aussi montré que le *cholesterol-year-score*, qui évalue l'exposition des artères au cholestérol circulant et donc le "fardeau" du cholestérol ("*cholesterol burden*") (comme les paquets-années pour le tabac), était un très bon prédicteur des événements CV dans notre population. La prédiction du risque CV avec ces deux outils (équation de risque et *cholesterol-year-score*) était équivalente en population totale et chez les patients en prévention primaire. Plus récemment, lors d'une collaboration avec les Canadiens regroupant 5 registres nord-américains et européens dont REFERCHOL, et ayant inclus 4 301 HeHF et 383 événements CV, nous avons pu montrer que le Montreal-FH-SCORE prédit bien les événements CV dont la mortalité chez les patients en prévention primaire [4]. Cette équation devrait être disponible en ligne prochainement.

Enfin, depuis quelques années, le score calcique coronaire ou CCS (*Coronary calcium score*) s'est imposé dans la prédiction du risque CV. Nous avons récemment montré, avec le Dr Gallo, chez 1 424 patients HeHF, espagnols et français, en prévention primaire, avec un suivi moyen de 7 ans et qui ont eu 70 événements CV, que **les patients avec un CCS supérieur à 100 avaient 10 fois plus de risque de faire un événement CV** comparés aux patients avec un CCS < 100 (HR: 10,1; 5,6-18,2) [5]. De plus, l'utilisation du CCS permet d'affiner la prédiction du risque CV dans notre population puisque ajouter cet examen d'imagerie à l'équation de risque SAFEHEART per-

mettait de reclasser 50 % des patients mal classés avec SAFEHEART-RE (*net reclassification index* = 50,5 %).

La participation aux registres internationaux de l'HF

En 2016, un registre international (FHSC, pour *Familial Hypercholesterolemia Study Collaboration*) auquel nous participons a été mis en place par la société savante EAS (European Atherosclerosis Society). Il rassemble aujourd'hui plus de 61 612 patients inclus dans 66 pays. Une publication récente menée sur 42 167 patients HeHF du registre FHSC (dont 4 195 de REFERCHOL sur 15 961 patients européens sauf néerlandais) vient éclairer la prise en charge des patients HeHF dans le monde [6]. Ce travail collaboratif retrouve que :

- l'âge de diagnostic de l'HeHF est tardif (en moyenne 46 ans chez les femmes et 43 ans chez les hommes) et qu'il y a très peu de diagnostics avant 40 ans (seulement 2 % avant 18 ans);
- le diagnostic en cascade (diagnostic familial à partir d'un cas index) permet un diagnostic plus précoce que le diagnostic opportuniste;
- il existe une prévalence non négligeable d'autres facteurs de risque CV (FDRCV) que l'hypercholestérolémie (19 % HTA) mais quasiment aucun avant 40 ans (d'où l'intérêt de diagnostiquer tôt ces patients pour limiter aussi le développement des autres FDRCV);
- le lien entre taux de cholestérol et maladie coronarienne est très fort alors que le lien entre cholestérol et maladies vasculaires périphériques est faible;
- les femmes sont moins bien traitées que les hommes (peut-être entre autres à cause des grossesses et de la lactation responsables d'un arrêt des traitements);
- la vaste majorité des patients sont sous-traités par monothérapie, alors qu'une bi- voire une trithérapie est recommandée chez ces patients;
- seulement 2 % des patients atteignent la cible de LDL-c < 0,55 g/L recommandée chez la majorité des HF.

Mise en route des traitements hypolipémiants et atteinte des cibles de LDL-c chez les enfants HeHF

Nous avons récemment travaillé, avec les Prs Peretti et Bruckert, sur les déterminants de la mise en route d'un traitement chez 2 645 enfants appariés avec leurs parents et atteints d'HeHF. Le traitement par statine est indiqué à partir de 8-10 ans dans l'HeHF. Nous avons montré que le diagnostic génétique pédiatrique était un outil prédictif puissant de la mise en route d'un traitement par statine chez les enfants (OR = 2,6) et que, chez les parents, le seul facteur prédictif d'avoir un enfant traité par statine était d'avoir une atteinte vasculaire athéromateuse (OR = 3,2) définie par un CCS au-delà de 100 et/ou une sténose carotidienne supérieure à 50 %, et/ou un événement CV [7].

Nous avons également pu montrer chez 674 enfants HeHF suivis dans REFERCHOL que 47 % d'entre eux n'étaient pas traités par hypolipémiants, bien que suivis dans des centres spécialisés. Chez les enfants traités par statine seule, 60 % d'entre eux n'atteignent pas la cible recommandée de LDL-c (< 130 mg/dL).

BIBLIOGRAPHIE

1. HU P, DHARMAYAT KI, STEVENS CAT *et al.* Prevalence of Familial Hypercholesterolemia among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 2020;141: 1742-1759.
2. BÉLIARD S, BOCCARA F, CARIU B *et al.* High burden of recurrent cardiovascular events in Familial Hypercholesterolemia: data from the French FH Registry. *Atherosclerosis*, 2018; 277:334-340.
3. ANTONIO GALLO, CHARRIERE S, VIMONT A *et al.* for the REFERCHOL investigators. SAFEHEART risk-equation and cholesterol-year-score are powerful

predictors of cardiovascular events in French patients with Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2020;306:41-49.

4. PAQUETTE M, BERNARD S, CARIOU B *et al.* The FH-Risk-Score: A new score predicting cardiovascular events and cardiovascular death in a large multinational cohort of patients with familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2021;41:2632-2640.
5. GALLO A, PÉREZ DE ISLA L, CHARRIÈRE S *et al.* on behalf of the REFERCHOL and SAFEHEART investigators. The added value of Coronary Calcium Score in predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021;14:2414-2424.
6. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*, 2021;398:1713-1725.
7. PERETTI *et al.* Predictive factors of statin initiation during childhood in a cohort of 245 child-parent pairs with familial

hypercholesterolemia: importance of genetic diagnosis. *J Pediatr*, accept 2022.

S. Béliard-Lasserre déclare avoir reçu des financements pour des études de recherche clinique, ou des boards ou des déplacements en congrès sur les 5 dernières années de la part de Akcéa, Amgen, Elivie, Lilly, Novartis, Régénéron, Sanofi, Ultragenyx.