



■ Des infarctus avant l'âge de la retraite et des taux de cholestérol très élevés : penser hypercholestérolémie familiale

Thierry, 37 ans vient d'arriver en salle d'urgence. Il est 21 H et il a mal dans la poitrine. Est-il en train de faire un infarctus comme son père qui en est mort à 51 ans et comme son frère qui a été opéré du coeur, il y a cinq ans? Très vite, le médecin vient lui annoncer le diagnostic qu'il redoutait. Il raconte aussitôt l'histoire de sa famille et est surpris quand le médecin lui dit qu'avec une telle histoire, un infarctus était prévisible chez lui: « Connaissez-vous votre taux de cholestérol, il peut s'agir d'une maladie familiale où se transmet un taux très élevé de cholestérol? » Thierry: "Mon cholestérol? Pourquoi serait-il élevé? Je n'ai pas d'excès de poids anormal, je fais attention à ce que je mange et ne bois pas, je ne fume pas et fais régulièrement du sport !". Le lendemain matin, le médecin de l'unité lui apprendra que son cholestérol atteignait 452 mg/dl (normale < 190 mg/dl) à son arrivée. Plus tard, une prise de sang chez son fils de 11 ans révélera un taux de cholestérol à 356 mg/dl. S'il avait été détecté et traité plus tôt, cet infarctus ne serait jamais arrivé... Thierry a de quoi se poser des questions. Qu'est ce qui ne va pas avec ma famille? Que peut-on faire pour que cela ne se répète pas?

1. Le diagnostic : l'hypercholestérolémie familiale (HF)

Cette histoire véridique se répète encore malheureusement trop souvent parmi les membres des familles atteintes par l'hypercholestérolémie familiale. Ces familles, comme celle de Thierry, se transmettent en effet, de génération en génération, des taux sévèrement élevés de cholestérol (au delà de 270 mg/dl) et des histoires dramatiques de décès, d'infarctus ou de thrombose cérébrale survenant à un âge jeune (avant 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes), parfois chez des personnes hors de tout soupçon vu leur bonne hygiène de vie et leur bonne santé (pas de tabagisme, pas d'hypertension, pas de diabète...). L'HF existe chez plus de 20.000 familles en Belgique. Chaque personne connaît au moins une famille susceptible de porter cette maladie. C'est une des maladies génétiques potentiellement létales les plus fréquentes.

2. Une cause bien comprise...

Contrairement à la croyance populaire, l'HF n'est pas le résultat d'une mauvaise alimentation transmise par les traditions culinaires familiales. C'est une maladie génétique au mécanisme bien connu. Le patient qui hérite cette maladie de son père ou de sa mère, hérite en fait d'une incapacité à éliminer normalement les particules (appelées lipoprotéines) qui transportent dans la circulation

sanguine le cholestérol (les fameuses « mauvaises » lipoprotéines appelées par le médecin « LDL »). Depuis les travaux des Prix Nobel Brown et Goldstein (USA 1985), on sait que les lipoprotéines « LDL » sont captées par les cellules du foie grâce à des récepteurs appelés récepteurs aux LDL. Grâce à ces récepteurs (figure 1), les particules LDL sont épurées de la circulation sanguine et le cholestérol est éliminé dans la bile. Ces récepteurs aux LDL sont les seuls "thermostats" du cholestérol dans le sang. C'est en effet en contrôlant la quantité de ces récepteurs que le foie parvient à maintenir dans des valeurs acceptables le taux de cholestérol sanguin, et plus spécifiquement, le taux de LDL-cholestérol (la fraction du cholestérol transportée par ces LDL), que l'on appelle communément « mauvais cholestérol ».

Si malheureusement, le patient hérite d'une copie anormale du gène du récepteur aux LDL (selon les lois de la génétique, chacun hérite de deux copies de chaque gène, une de son père et une de sa mère), la moitié de ces récepteurs seront incapables de contrôler le taux de LDL et le résultat sera des taux de LDL-cholestérol deux fois supérieurs aux taux habituels.

3. Pourquoi des complications cardiaques si précoces?

Beaucoup attribuent la cause d'un infarctus chez un jeune à un stress auquel il a dû faire face. C'est faux car, un infarctus n'apparaît que sur des

vaisseaux qui ont été depuis longtemps malmenés par des facteurs tels que le tabagisme, l'hypertension, le diabète ou l'hypercholestérolémie. Chez la plupart des gens, ces facteurs n'apparaissent qu'après la puberté ou même plus tard et ce n'est qu'après 60 ans que les complications cardiaques surviennent. Dans le cas de l'hypercholestérolémie familiale, le cholestérol atteint deux fois ces valeurs habituelles depuis... la naissance. L'hypercholestérolémie familiale a donc eu le temps de faire des dégâts importants dès la 20^{ème} année de vie. Cela s'exprimera par la survenue d'infarctus myocardique (ou pire par le décès brutal) dès l'âge de la trentaine.

4. Quels signes peuvent alerter ?

En général, le patient qui porte une hypercholestérolémie familiale a un poids normal. L'obésité n'a aucun rapport avec cette maladie. Rien ne peut donc trahir l'existence d'une hypercholestérolémie familiale avant

le drame sinon quelques signes évocateurs...

Toute personne qui, dans sa famille, a un parent, un frère, une sœur, un oncle, une tante ou un grand-parent qui a présenté un problème cardiaque ou cérébral avant 55 ans pour les hommes et avant 65 ans chez les femmes) devrait consulter un docteur pour doser son cholestérol et rechercher tous les autres facteurs de risque qu'il est susceptible de partager « génétiquement » avec cette personne. Les signes d'une hypercholestérolémie familiale sont des **taux très élevés de cholestérol de plus de 270 mg/dl** et de LDL-cholestérol (plus de 180 mg/dl). Un signe « visible » mais rare (moins de 1 patient sur 5 porte ce signe) est le « xanthome » (voir figure 2 et 3) qui se voit comme une petite élévation sur les tendons du dos de la main ou, plus souvent, par le fait que le **tendon d'Achille** à la cheville apparaît plus gros quand on le pince (à comparer avec le tendon d'une autre personne). Un autre signe visible, « **l'arc cornéen** », est un dépôt blanchâtre en

anneau à la périphérie de l'iris. Cet arc cornéen est normal chez une personne de 70 ans (vos parents ou grand parents en portent sûrement s'ils ont cet âge), mais doit faire pratiquer un dosage de cholestérol si la personne qui le porte est plus jeune.

5. Un diagnostic à assurer par un laboratoire spécialisé.

Le diagnostic fait peu de doutes chez les patients qui ont une histoire familiale claire, un taux de cholestérol bien au-delà de 350 mg/dl, et qui portent des signes typiques tels les xanthomes. Pour être certain du diagnostic chez ces patients, mais aussi chez les personnes moins caractéristiques, on a recours à l'analyse génétique. Cette analyse génétique ne consiste qu'en une prise de sang. Après quoi, ce sang sera analysé dans un laboratoire très spécialisé (voir renseignement ci-dessous). Dans tous les cas, cette analyse est très utile car un diagnostic sûr aura des implications importantes :

Fig. 1: Mécanisme de capture des particules LDL et anomalie de fonctionnement dans l'hypercholestérolémie familiale

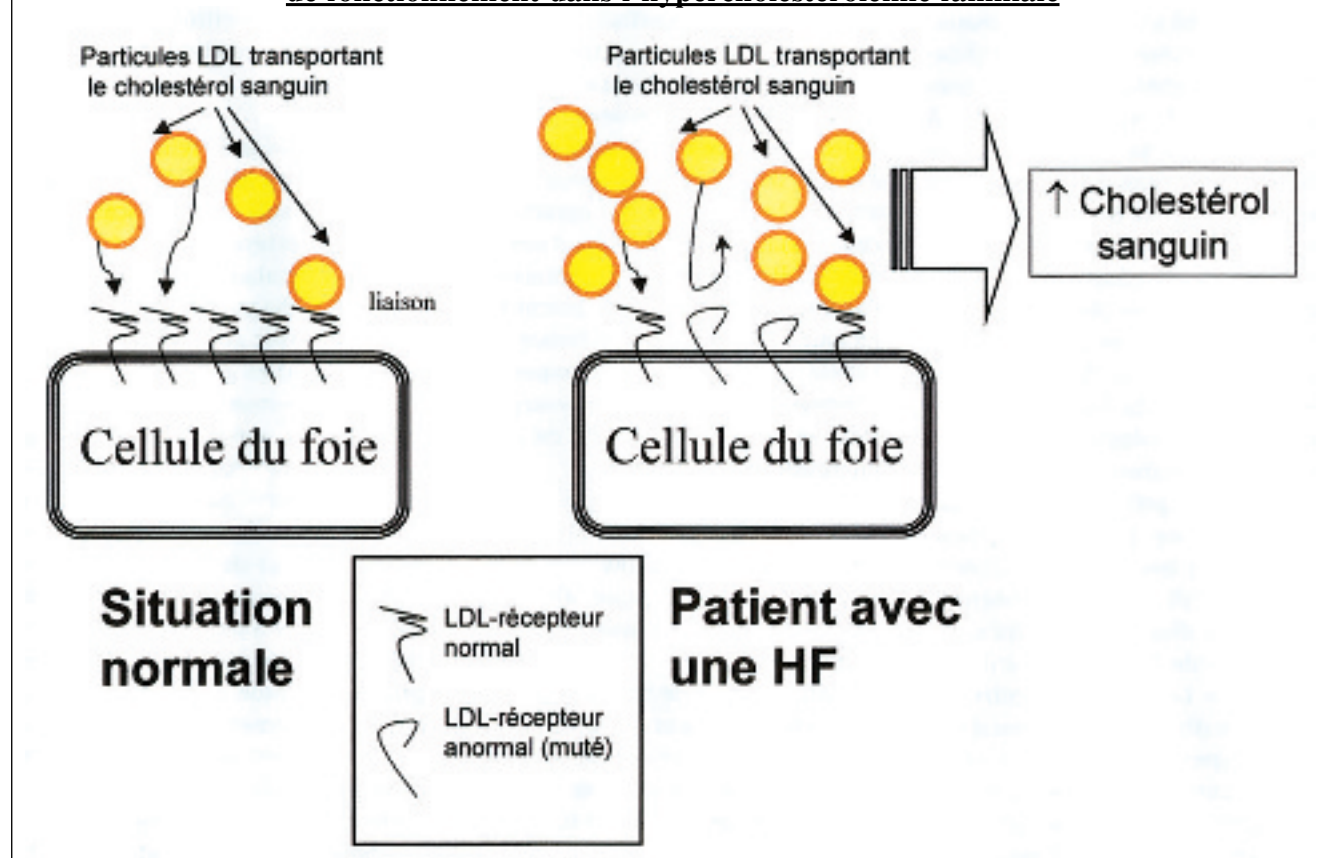
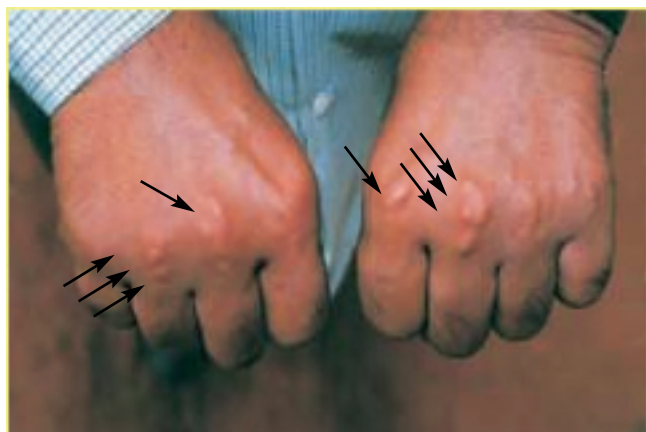


Figure 2: Accumulation de cholestérol dans le tendon du dos de la main (ou « Xanthomes des tendons extenseurs »)



- Commencer un traitement très jeunes (parfois avant 20 ans),
- Viser un abaissement du cholestérol très intensif,
- Faire un dépistage chez d'autres membres de la famille.

6. Un exemple rare de maladie génétique traitable.

Heureusement, contrairement à la plupart des maladies génétiques, l'HF est une maladie traitable. Le fait qu'un des gènes transmis par le père ou la mère est encore efficace (l'autre étant inutilisable), 50% des récepteurs aux LDL continuent de fonctionner. Ceci offre l'opportunité pour le médecin d'agir en stimulant le nombre de récepteurs normaux à la surface des cellules du foie. Comment? D'abord, en réduisant considérablement l'apport alimentaire en cholestérol. Mais il faudrait un régime quasi végétarien pour arriver à normaliser le cholestérol, ce qui est généralement impossible. D'où l'intérêt des médicaments appelés statines (ZOCOR ou simvastatine générique, PRAVASINE, LESCOL, LIPITOR, CRESTOR) qui réduisent la production de cholestérol par notre organisme et commandent la production de plus de récepteurs aux LDL à partir du gène qui reste normal.

7. Les patients bénéficient actuellement d'un pronostic de vie normal.

Les patients avec cette maladie bénéficient donc actuellement de médicaments efficaces, sûrs et de plus complètement remboursés. Les statines ont fait leur preuve pour réduire le cholestérol et les maladies cardiovasculaires. Il s'agit d'ailleurs des mêmes médicaments que ceux utilisés chez plus de 800.000 belges qui présentent des hypercholestérolémies plus banales et moins importantes. Dans le cas de l'hypercholestérolémie familiale, on les donne parfois à plus forte dose et en général, plus tôt dans la vie. Parfois, il faut aussi les combiner avec d'autres médicaments tels que l'ézétimibe (EZETROL) qui réduit l'entrée du cholestérol alimentaire dans l'organisme et agit de concert avec la statine. Pour faciliter le traitement de ces patients, l'INAMI a mis au point un remboursement spécial, très spécifique de ces patients, appelé « remboursement en catégorie A », qui offre le **remboursement complet** pour les statines et l'ézétimibe (Ezétrol®), sans aucun frais pour le patient.

Pour la première fois dans l'histoire de la médecine, on peut dire que ces patients peuvent atteindre un taux normal de cholestérol et vivre sans plus aucune crainte de complications vasculaires.

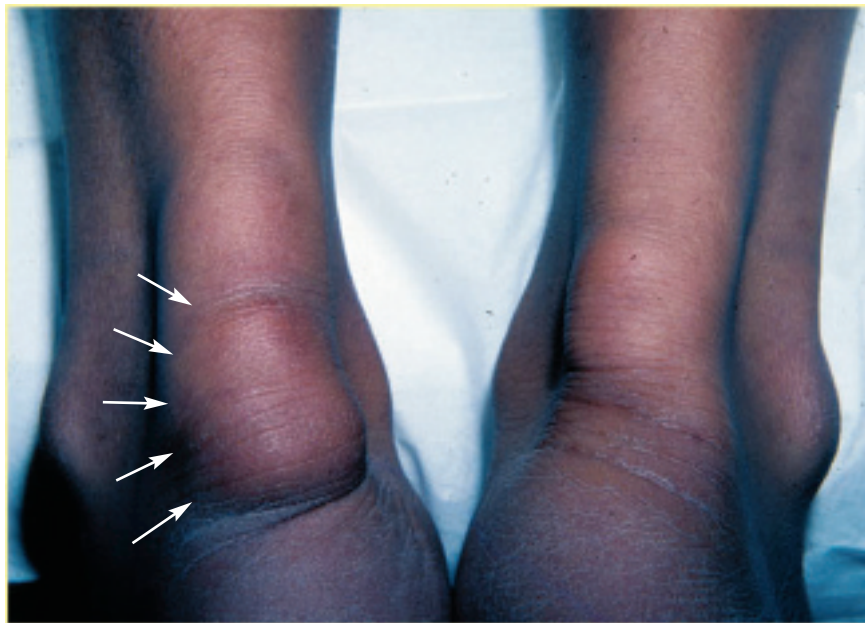
8. Le patient a aussi un rôle à jouer pour sauver des vies.

Le patient, chez qui le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale est posé, a un rôle actif à jouer. Comme il s'agit d'une maladie génétique à transmission « dominante » (un seul gène malade, hérité du père ou de la mère, suffit !), la découverte de cette maladie chez lui doit faire suspecter le même problème chez la moitié de ses proches (enfants, frères, sœurs, parents) et chez bien d'autres membres de sa famille (petits enfants, oncles, tantes, cousins, neveux et nièces). C'est ici que le patient devient un "ambassadeur de santé" pour sa famille car, ici, communiquer et convaincre ses frères, sœurs, cousins que s'intéresser à leur taux de cholestérol peut leur sauver la vie. Pourquoi risquer de laisser s'exposer ses proches à un infarctus alors qu'un simple coup de téléphone pourrait prévenir cette issue dramatique ? Bien sûr, le médecin interviendra à ce stade pour stimuler la diffusion de l'information et apporter les éclaircissements nécessaires.

9. Une prévention à commencer dès l'enfance.

Nous l'avons dit, l'élévation de cholestérol de l'hypercholestérolémie familiale commence dès la naissance et l'athérosclérose se développe aussi très tôt. Il n'est pas rare de rencontrer, dans ces familles, des enfants de 7 ans avec des taux de cholestérol à plus de 300 mg/dl. Il n'est pas rare

Figure 3: Accumulation de cholestérol dans le tendon de la cheville (ou « Xanthomes du Tendon d'Achille »)



non plus de découvrir lors d'une échographie des plaques d'athéromes (accumulation de cholestérol au sein des parois) sur les artères de jeunes de 18 ans.

Donc, il est de plus en plus admis qu'un traitement doit être commencé très tôt. D'autant plus tôt que les parents ont souffert de maladies cardiovasculaires avant l'âge de 45 ans ou que l'enfant présente d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, diabète, hypertension, obésité).

10. Encore beaucoup d'efforts à faire en Belgique.

Malgré les progrès scientifiques considérables et les traitements très efficaces, il est triste de constater que l'hypercholestérolémie familiale reste très peu diagnostiquée et souvent traitée trop tard lorsque des lésions irréversibles d'athérosclérose se sont installées ou pire, lorsque des complications cardiaques ou cérébrales sont déjà survenues.

Cet état de choses résulte en partie de la banalisation du concept d'hypercholestérolémie qui est trop souvent assimilé à une mauvaise alimentation. Peut-être, se croit-on parfois immunisé par une bonne hygiène de vie, et néglige-t-on cet aspect qui nous conditionne pourtant plus que

notre environnement : nos gènes. Ainsi le public reste-t-il peu alerte (ou se voile-t-il la face ?) au fait que les maladies cardiovasculaires sont des maladies héréditaires. Il est aussi un fait que les jeunes s'intéressent encore trop peu à la prévention des maladies cardiovasculaires. Qui connaît son taux de cholestérol avant la trentaine ? N'attendons-nous pas trop souvent des signes d'alerte pour se rendre chez son médecin, pour faire doser son cholestérol et contrôler ses autres facteurs de risque ?

Tous ces manquements coûtent chers en vie humaine. Agissons donc en faisant preuve de ténacité et d'endurance pour identifier et traiter efficacement toutes les HF de notre pays dans cette course contre la montre. L'effort en vaut vraiment la peine: 10% d'infarctus en moins chez les jeunes.

11. Conclusions:

L'hypercholestérolémie familiale (HF), telle une bombe à retardement programmée génétiquement, reste un fléau au sein des familles qui en souffrent, touchant et tuant les individus, à un âge où ils sont responsables de famille et sont les forces vives de notre société. Paradoxalement, alors que les connaissances scientifiques, les moyens diagnostiques et

les médicaments pour la guérir se sont considérablement améliorés au cours de ces dernières années, cette maladie est toujours ignorée, erronément banalisée au rang d'une maladie diététique et dramatiquement mal traitée. L'information et l'éducation des patients et des médecins deviennent un objectif indispensable pour rompre avec ce drame dans les prochaines années. Les patients qui présentent cette maladie souffrent déjà d'une erreur de la nature (mutation). Faisons en sorte qu'ils ne soient pas en plus victimes de l'indifférence humaine résultant d'un manque de communication.

Pour toute information concernant cette maladie et le test génétique, contacter le

Docteur Descamps Olivier
(descaoli@skynet.be)

Biographie :

Le Docteur Olivier Descamps a travaillé de 1989 à 1991 aux USA avec les Professeurs Michaël Brown et Joseph Goldstein, qui ont reçu le Prix Nobel 1985 pour leur découverte du LDL récepteur, et s'est associé au professeur Francis Heller depuis 1991 à l'hôpital de Jolimont, à La Louvière. Ses activités cliniques se concentrent sur la prévention cardiovasculaire et la mise au point de dyslipidémies sévères, souvent d'origine génétique. Il est directeur du Centre de Recherche Médicale de Jolimont, un pôle d'excellence en Wallonie dans le domaine de la génétique des maladies cardiovasculaires. Il a reçu de nombreux prix nationaux et internationaux pour ses travaux de recherche sur l'hypercholestérolémie familiale et la génétique des anomalies lipidiques. Au niveau européen, il est co-fondateur l'« European Network of Inherited Dyslipidemia » qui met en relation tous les laboratoires spécialisés en « génétique lipidologique ».