

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Hypercholestérolémie Familiale Homozygote

Janvier 2026

**Centre d'Expertise des Dyslipidémies Rares (CEDRA)
Filière Maladies Rares Endocriniennes FIRENDO**

Synthèse à destination du médecin traitant

L'HFHo est une maladie rare (prévalence de 1/300 000), devant être suspectée par le médecin généraliste ou le pédiatre devant des dépôts cutanés de cholestérol chez le jeune enfant : xanthomes plans cutanés (pouvant atteindre toutes les parties du corps, comme le dos, le sillon interfessier etc.), xanthomes tendineux (tendons d'Achille ou tendons des extenseurs des mains), xanthomes tubéreux (coudes, genoux), xanthélasmas, arcs cornéens. Un autre mode de découverte peut être une concentration de LDLc plasmatique très élevée entre 4 et 12 g/L (bien que certains patients atteints d'HFHo puissent présenter des concentrations de LDLc inférieures à 4 g/L), découverte lors d'un dépistage familial en cascade, et/ou lors d'une maladie CV ischémique précoce (dont la mort subite). La maladie peut parfois être découverte fortuitement chez le jeune adulte dans certaines formes un peu moins sévères, ou chez des migrants hors système de santé.

Même devant une concentration de LDLc supérieure ou égale à 4 g/L, les causes secondaires, peu fréquentes chez le jeune enfant, doivent être éliminées : cholestases, syndromes néphrotiques et hypothyroïdies sévères. En cas de xanthomes sans hypercholestérolémie majeure, d'exceptionnelles sitostérolémies et xanthomatoses cérébrotendineuses doivent être recherchées.

Une hypercholestérolémie primaire (LDLc $\geq$ 4 g/L) et/ou des dépôts cutanés ou tendineux de cholestérol et/ou une atteinte CV athéromateuse précoce chez un enfant et/ou un jeune adulte, doivent faire évoquer le diagnostic et conduire à adresser le patient à un centre expert de la PEC de la maladie (cf. liste **Annexe 1**, <https://fr.ap-hm/site/cedra>).

Le diagnostic étiologique est établi par la mise en évidence de variants causaux bi-alléliques affectant les gènes codants pour des protéines impliquées dans la clairance hépatique des LDL : *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *APOE*, voire *LDLRAP1* (gène codant pour la protéine « LDLR Adaptor Protein 1 ») lors d'une présentation récessive.

La découverte chez un patient d'une hypercholestérolémie homozygote doit systématiquement faire rechercher une HF chez tous les apparentés (dépistage familial en cascade).

La sévérité de la maladie est due à une atteinte athéromateuse sévère et évolutive, débutant souvent dans les premières années de vie. Elle affecte préférentiellement les artères coronaires, la valve aortique, mais aussi les artères périphériques (carotides, aorte, rénales, mésentériques, fémorales). Dès la petite enfance, cette atteinte athéromateuse peut se compliquer d'événements CV ischémiques majeurs très précoces (IDM, sténose serrée supra aortique avec risque de mort subite).

Le diagnostic puis le suivi doivent être assurés par des équipes multidisciplinaires associant des pédiatres et des médecins lipidologues, cardiologues, spécialistes des aphérèses et de l'imagerie CV, biologistes et généticiens spécialistes de la maladie.

Le traitement doit être débuté dès le diagnostic et doit viser à :

- abaisser le LDLc le plus bas possible
- prévenir et/ou traiter les complications CV.

Les traitements hypocholestérolémiants sont prescrits le plus précocement possible et en association combinant : statines (forte puissance à forte dose, selon la tolérance) et ézétimibe puis inhibiteurs de PCSK9 (i-PCSK9). L'escalade des traitements doit être discutée en RCP régionale voire nationale CEDRA (organisée de manière mensuelle) (<https://fr.ap-hm/site/cedra>). De nouveaux traitements hypocholestérolémiants d'exception agissent même en l'absence de récepteurs aux LDL (*LDLR*) fonctionnels : inhibiteurs d'ANGPTL3 (i-

ANGPTL3) et inhibiteurs de MTP. Une discussion lors des RCP nationales du réseau CEDRA concernant l'introduction de ces nouveaux traitements est fortement préconisée pour l'évinacumab et le lomitapide. Le traitement hypocholestérolémiant de recours en cas de résistance thérapeutique implique des séances itératives de LDL-aphérèse (épuration extracorporelle du cholestérol) qui permettent une baisse du LDLc de l'ordre de 70% à l'issue de la séance, et de 30% en chronique. Ces séances sont réalisées dans des services hospitaliers spécialisés avec une fréquence hebdomadaire ou bimensuelle. Dans des situations exceptionnelles, le recours à une transplantation hépatique voire à une double greffe (hépatique et cardiaque) peut être discuté.

Les complications CV doivent être dépistées dès le diagnostic et régulièrement évaluées, par des équipes de cardiologues et de radiologues spécialisés. Le dépistage CV doit comprendre une exploration appropriée des artères coronaires et de leurs ostia (échographie cardiaque et coroscanner), de la valve aortique (sténose supra-valvulaire fréquente) par EchoDoppler cardiaque, de l'aorte (EchoDoppler et scanner aortique) et des troncs supra-aortiques (EchoDoppler TSA). Une évaluation CV annuelle est préconisée en tenant compte du ratio risque / bénéfice des explorations scanographiques en lien avec les irradiations, particulièrement chez l'enfant, et du degré de non-contrôle de l'hypercholestérolémie.

Le patient nécessite une PEC à 100%.

Des associations de patients existent et leurs coordonnées doivent être délivrées aux patients atteints d'HFHo.

Informations utiles

Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines (a) <https://www.anhet.fr/>,

Association de patients atteints d'HF que ce soit dans sa forme fréquente (hétérozygote) ou rare (homozygote)) (<https://www.anhet.fr/>)

Alliance Maladies Rares (<https://alliance-maladies-rares.org/>)

L'HFHo figure dans ORPHANET avec le code 391665.