

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-209

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

par

Bleuenn DREVES

née le 4 décembre 1990 à Quimper

Présentée et soutenue publiquement le 21 Octobre 2019

Diabète et Hypercholestérolémie Familiale : étude rétrospective à partir du registre HF
Nantais

Président : Monsieur le Professeur Bertrand CARIOU

Directeur de thèse : Professeur Bertrand CARIOU



UNIVERSITÉ DE NANTES

Table des matières

Remerciements.....	5
Abréviations.....	6
Liste des Tableaux et Figures.....	8
I) Introduction.....	9
A) Définition.....	9
1) Généralités.....	9
2) Génétique.....	9
B) Diagnostic de la maladie.....	11
1) Critères évocateurs.....	11
2) Scores Diagnostics.....	11
3) Recommandations.....	12
4) Stratégies de dépistage.....	12
C) Risque cardiovasculaire chez les patients HF.....	12
1) Estimation du risque cardiovasculaire d'un patient HF.....	13
2) Retard diagnostique et perte de chance.....	15
D) Prévalence.....	15
E) Prise en charge thérapeutique.....	17
F) Effet Diabétogène des Statines : origines du questionnement.....	19
G) Existe t'il une relation épidémiologique entre Diabète et HF ?.....	21
1) Données Observationnelles.....	21
2) Diabétogénicité des statines chez les patients HF.....	23
1) Considérations générales.....	24
2) Les statines impactent favorablement le pronostic des patients HeFH.....	25
II) Imputabilité des traitements hypolipémiants dans la genèse d'un diabète : rationnel scientifique acquis en 2019.....	27
A) Statines.....	27
1) Taux de LDLc plasmatique, diabète et prise de poids.....	27
2) Inhibition de l'HMGCOAR et Insulinosécrétion.....	30
B) Impact des hypolipémiants sur l'homéostasie du glucose.....	32
1) Constatations issues des RCTs et de leurs méta-analyses.....	32
2) Principales différences pharmacologiques entre les statines.....	32
3) Cas de la Rosuvastatine.....	33
4) Cas de la Pitavastatine.....	34
C) Autres traitements.....	35
1) Ezetimibe.....	35
2) Anticorps anti-PCSK9.....	36
III) ETUDE.....	39
A) Méthode.....	39
1) Sélection des patients.....	39
2) Identification des patients diabétiques.....	39
3) Paramètres étudiés.....	40
4) Analyse statistique.....	41
B) Résultats.....	42
1) Comparaison de la prévalence du diabète entre le registre et la population générale.....	42
2) Comparaison des patients HeFH du registre selon la présence ou non d'un diabète.....	43
3) Présentation clinicobiologique des patients diabétiques.....	44
C) Discussion.....	48
1) Principaux résultats de l'étude.....	48

2) Prévalence.....	48
3) Principaux facteurs cliniques et biologiques associés au diabète.....	49
4) Mutation PCSK9.....	49
5) Modalités thérapeutiques.....	50
6) Antécédents familiaux.....	50
7) Balance bénéfique/risque.....	51
8) Forces et limites de l'étude.....	52
D) Conclusion de l'étude.....	52
CONCLUSION & PERSPECTIVES.....	54
ANNEXE 1 – SCORES DIAGNOSTIQUES.....	65
ANNEXE 2 : PUISSANCE DES STATINES.....	67
ANNEXE 3 : REDUCTION DU RCV SOUS STATINES.....	68

Remerciements

Au Jury,

A Monsieur le Professeur Bertrand Cariou, d'abord pour son érudition, son excellence et son enthousiasme contagieux pour la lipidologie mais aussi pour avoir tout à la fois, proposé le sujet, dirigé l'élaboration et présidé le jury de cette thèse,

A Madame le Dr Edith Bigot-Corbel, pour avoir accepté de participer à l'évaluation de ce travail. J'apprécie qu'un regard externe à la spécialité ait l'opportunité de le relire et d'en faire la critique,

A Monsieur le Professeur Samy Hadjaj, pour avoir par ses enseignements bibliographiques matinaux aiguisé mon sens critique. Je suis à la fois heureuse... et anxieuse que votre regard averti juge ce travail !

A Monsieur le Professeur Michel Krempf, pour me faire l'honneur de prendre part à ce jury, j'ai une grande estime pour ce que vous incarnez sur le plan humain et professionnel et je vous suis reconnaissante de la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard tout au long de mon internat,

A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail,

A Matthieu Wargny, Mathieu Pichelin, Chloé Fournier au CIC,

A Jean Luc Fondrillon aux archives de l'Hotel Dieu,

A tous ceux avec qui j'ai aimé apprendre et travailler,

A Judith, Nadine, Martine, Thierry et à toutes les IDE & AS du service d'endocrinologie du CHU de Nantes pour leur humour et leur gentillesse,

A mes chefs Nantais et Yonnais, et tout particulièrement à Maëlle LB, Ester L, Pascale M et Maxime F,

Au Pr Coutant Régis et à l'ensemble de son service, avec qui j'ai passé un semestre formidable,

Aux belles rencontres professionnelles : Dr Marie Jagot, Dr Catherine Bremont-Weil, Dr Marie Laurichesse, Dr Diego Cantarovich et Dr Jacques Vigan,

A tous ceux qui comptent,

A ma famille et mes amis Brestois, Rennais, Nantais et Cherbourgeois : Marie, Benjamin, Gaëlle, Coralie, Jean-Marie, Sophie, Guillaume, Paul, Cyrina, Alice, Myriam, Hélène .L, Pierre-Guillaume et Hélène .B,

A Florent, pour sa relecture patiente, le respect du calme nécessaire à l'écriture... Et tout le reste !

A mon père.

Abréviations

- A** ABC (A1, G5, G8) : ATP Binding Cassette
ACC/AHA : American College of Cardiology/American Heart Association
ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics
ADP : Adenosine diphosphate
AGL : Acide Gras Libre
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
Apo (B, E) : Apolipoprotéine
ARN : Acide Ribo Nucléique
ASCVD : Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ATP : Adénosine triphosphate
- C** CAC : Coronary Artery Calcium
cHeFH Hypercholestérolémie Familiale Hétérozygote Composite
CoQ10 : Coenzyme Q10
CRP : C-Reactive Protein
CRPD : Convention on the Rights of Persons with Disabilities
CT : Cholestérol Total
CTT : Cholesterol Treatment Trialist's Collaboration
CYP3A4 : Cytochrome P450 de type 3A4
- D** DCI Denomination Commerciale Internationale
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
dHeFH : Hypercholestérolémie Familiale Double Hétérozygote
DLCN : Dutch Lipid Clinic Network
DMS : Différence Moyenne Standardisée
DT1 ou 2 : Diabète de type I ou II
- E** ECV : Evénement Cardio Vasculaire
- F** FAMCAT : Familial Hypercholesterolaemia Case Ascertainment Tool
FCH : Familial Combined Hypercholesterolemia ou Dyslipidémie combinée de type III
FDRCV : Facteur de risque cardiovasculaire
FPP : Farnesyl Pyro Phosphate
- G** G6P et G6Pase : Glucose 6 phosphate ou phosphatase
GAJ : Glycémie à jeun
GCK : Glucokinase
GLUT : GLUcose Transporteur
GOF : Gain of Function
GPP : Geranyl Pyrophosphate
GTPase : Guanosine Tri Phosphatase
- H** HbA_{1c} : Hémoglobine glycosylée de type A1c
HDLc : Cholestérol de type High Density Lipoprotein
HeFH : Hypercholestérolémie Familiale Hétérozygote
HF : Hypercholestérolémie Famiale
HMGCoA(R) : 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (reductase)
HoFH : Hypercholestérolémie Familiale Homozygote
HOMA IR : Homeostasis Model Accessment of Insuline Resistance
HR : Hazard Ratio
HTA : Hypertension artérielle
- I** IAS : International Atherosclerosis Society
IC₉₅ : Intervale de confiance à 95 %
IDM : Infarctus du Myocarde
IGF : Insulin Like Growth Facteur
IL-x : Interleukine
IMC : Indice de masse corporelle
- K** KO : Knock Out

- L** LDLc : Cholestérol de type Low Density Lipoprotein
 LDLR : Récepteur du LDLc
 LDLRAP1 : Low-Densitylipoprotein Receptor Adaptor Protein 1
 LOF : Loss of Function
- M** MACE : MAJor Cardiovascular Event
 MEDPED : Make Early Diagnosis to Prevent Early Death
 miARN : micro ARN
 MTP : Microsomal Triglycerides Transfer Protein
- N** NNH : Number Needed to Treat
 NNT : Number Needed to Harm
 NOD : New Onset Diabetes
 NODAT : New Onset Diabetes After Transplantation
 NPC1L1 : Nieman Pick C1 Like 1
- O** OATP : Organic-anion-transporting polypeptide
 OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man
 OR : Odds Ratio
- P** PCSK9 : Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9
 PCSK9-mAbs : Anticorps anti PCSK9
 PDX1 : Pancreatic and duodenal homeobox 1
 PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor
 PXR : Pregnane X Receptor
- R** RE : Reticulum Endoplasmique
 RCT : Randomized controlled trial ou essai clinique contrôlé randomisé
 RCV : Risque Cardio Vasculaire
 RHD : Règles Hygièno Diététiques
 RIHN : Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature
 ROS : Reactive Oxyde Species
 RR : Risque Relatif
- S** SBR : Simone Broom Register
 siARN : « small interfering » ARN
 SLCO : Solute Carrier O
 SNARE : Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein REceptor
 SNP : single-nucleotide polymorphism
 SREBP2 :Sterol regulatory element-binding proteins 2
 STAP-1 : Signal Transducing Adaptor family member 1
- T** TG : Triglycérides
 TNF α ou β : Tumor Necrosis Factor
- U** UCP (2 ou 3) : Uncoupling protein
- V** VLDLc : Very Low Density Lipoprotéine Cholesterol

Liste des Tableaux et Figures

Tableau 1 : Performance en vu du diagnostic génétique des scores clinico biologiques

Tableau 2 : Exemple de critères clinico-biologiques spécifiques du RCV pour les patients HF

Tableau 3 : Indications remboursées des anti PCSK9 en France en 2019 (médicaments d'exception)

Tableau 4 : OR et IC₉₅ du Diabète pour différents types de statines et dosages

Tableau 5 : Principales différences entre statines, d'après Brault et O'Keefe

Tableaux 6a et 6b : Comparaison des deux populations, diabétique et non diabétique

Tableau 7 : Description de la population présentant un diabète

Figure 1 : Quatre formes alléliques de l'Hypercholestérolémie familiale

Figure 2 : Fonctionnement du LDLR d'après Henderson

Figure 3 : « Fardeau de cholestérol » chez les patients avec ou sans HF en fonction de l'âge d'initiation du traitement par statines d'après Nordesgaard

Figure 4 : Pourcentage estimé des individus diagnostiqués pour l'HF dans les différents pays, exprimé comme la fraction de ceux théoriquement existant en appliquant la valeur de fréquence unique de 1/500 à l'ensemble des populations d'après Nordesgaard

Figure 5 : Courbe de Kaplan Meier estimant la survie cumulée sans atteinte coronaire chez les patients sous et sans statines d'après Vermissen

Figure 6 : Etapes de la production endogène du cholestérol

Figure 7 : Physiologie de l'insulinosécrétion

Figure 8 : Mode d'action secondaire de l'Ezetimibe

Figure 9 : Flow Chart Patients

Figure 10 : Pourcentage de patients diabétiques et non diabétiques en fonction de la diminution du LDLc (exprimée en % de réduction entre LDLmax et LDLc à l'inclusion)

I) Introduction

A) Définition

1) Généralités

L'hypercholestérolémie familiale (HF, OMIM #146890) est une maladie génétique du métabolisme lipidique responsable d'une augmentation précoce et considérable des taux circulants de Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDLc). Vivre avec cette dyslipidémie non traitée expose à une athérosclérose précoce associée à une forte morbi-mortalité cardiovasculaire.

La maladie existe sous 4 formes alléliques (Figure 1) : homozygote (HoFH), hétérozygote (HeFH), hétérozygote composite (cHeFH) ou double hétérozygote (dHeFH). Elle implique 3 gènes principaux : *LDLR* (Low Density Lipoprotein Receptor), *APOB* (Apolipoprotéine B), *PCSK9* (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9).

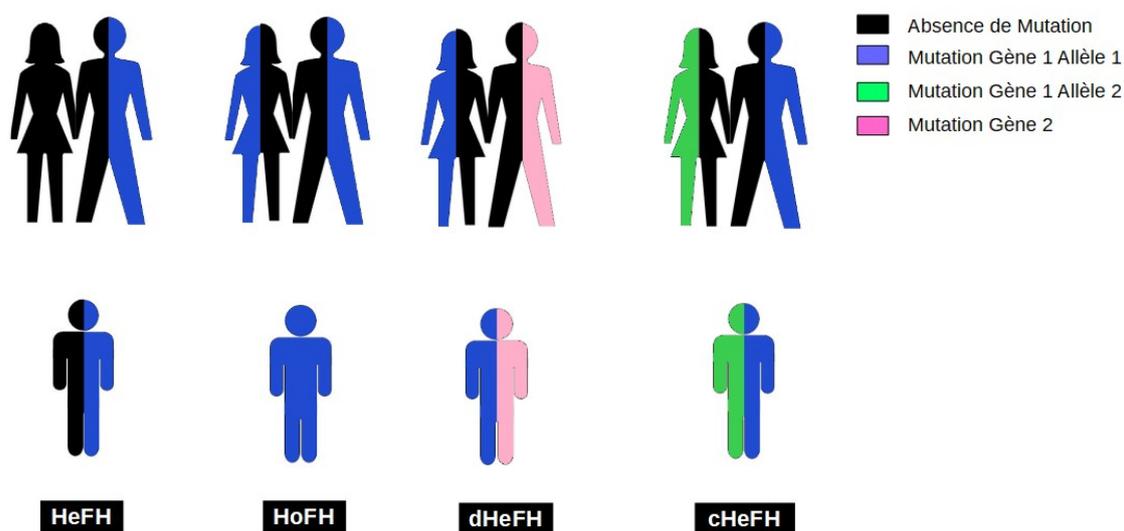


Figure 1 : Quatre formes alléliques de l'Hypercholestérolémie Familiale

2) Génétique

Les gènes majeurs, transmis sur le mode autosomique dominant sont par ordre de fréquence (1,2) :

- ***LDLR*** (OMIM #606945 ; locus 19p13.2) dans **79 %** des cas, qui code pour le récepteur membranaire au LDLc. La mutation responsable du phénotype HF est de type « perte de fonction » (LOF).

- ***APOB*** (OMIM #107730 ; locus 2p24-23) dans **5 %** des cas, qui code pour la principale lipoprotéine associée au LDLc, qui est aussi le ligand du LDLR. La mutation LOF entraîne une perte d'affinité avec le LDLR.

- **PCSK9** (OMIM #607786 ; locus 1p34.1-p32) dans 1 % des cas, qui code pour une protéine impliquée dans la régulation de l'expression membranaire du LDLR. L'augmentation de l'activité de PCSK9 par une mutation « gain de fonction » (GOF) conduit à une dégradation accrue du LDLR, donc une moindre densité des récepteurs à la surface des hépatocytes (Figure 2).

Le travail de synthèse des données génétiques disponibles en 2018 par Chora et al (3) comptabilise dans les grandes bases génétiques, 2 104 mutations décrites pour ces trois gènes (1 894 pour LDLR, 97 pour ApoB et 113 pour PCSK9). Après confrontation aux données de la littérature, la pathogénicité est avérée pour 44 % des cas : 634 mutations « nulles » et 243 mutations « non nulles » avec études fonctionnelles. Cette fraction atteint 60 % des cas si l'on se fie aux critères plus larges de l'ACMG 2015 (American College of Medical Genetics and Genomics), qui laisse tout de même une marge d'erreur notable.

Les mutations retrouvées sont préférentiellement des substitutions et petites délétions. Les plus fréquentes concernent l'exon 4 du LDLR, codant pour le domaine de liaison avec les lipoparticules athérogènes. Le LDLR est le seul des 3 gènes dans lequel de grands réarrangements sont décrits.

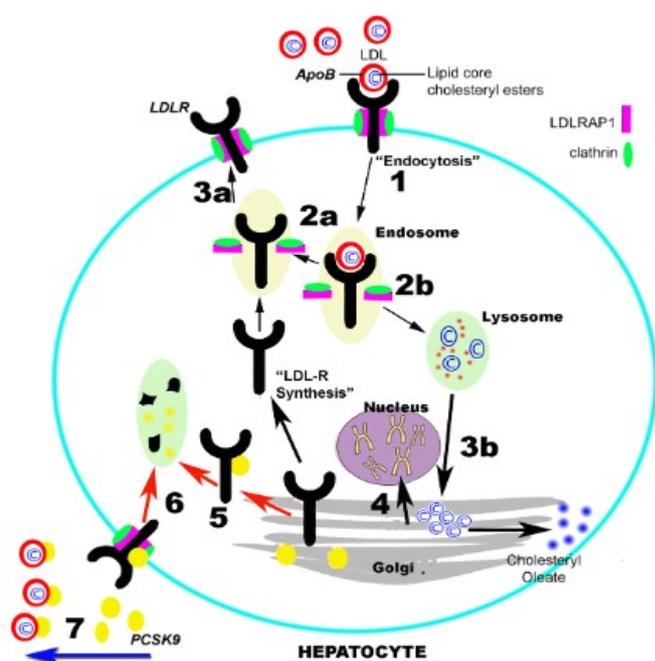
Les mutations LOF beaucoup plus rares concernant le Low-Density Lipoprotein Receptor Adaptor Protein 1 ou **LDLRAP1** (OMIM #605747 ; locus 1p35-36) ont la particularité de se transmettre sur le mode autosomique récessif. Ce gène a été découvert chez des HF sévères issus de parents normocholestérolémiques. Il a été appelé ARH pour *Autosomale Récessive Hypercholestérolémie* avant d'être rebaptisé, une fois le rôle de la protéine identifié : médiation de l'endocytose des LDLR dans les hépatocytes. (4)(Figure 2)

Dans 15 à 20 % (1,2) des analyses génétiques, aucune mutation n'est retrouvée. Ce pourcentage correspond aux formes polygéniques dans près d'un tiers des cas (5), ainsi qu'à des mutations encore inconnues ou simplement plus rares, décrites dans des *cases reports* comme l'APOE (Apolipoprotéine E).

- **APOE** (OMIM #107741) dont le variant *p.(Leu167del)* a été retrouvé dans une dizaine de familles HF, est originellement associé à la dyslipidémie combinée dite de type III (FCH), à la glomérulopathie lipoprotéinique et à l'histiocytose « bleu-outré mer ». Les mutations LOF en altérant son domaine de liaison pourraient contribuer à un défaut d'épuration des LDL.(6)

- **STAP-1** (OMIM #604298) pour Signal-Transducing Adaptor Protein 1, code pour la sous unité alpha des protéines chaperonnes dites préfoldines (7). Initialement suspecte de jouer un rôle dans l'HF, des études complémentaires l'ont récemment écartée des mutations incriminées.

La structure associant LDLR, Clathrine



et LDLRAP1 fixe l'ApoB à la surface des particules de LDLc pour permettre l'endocytose du complexe LDLR/LDLc (1). Le complexe internalisé peut alors prendre deux chemins différents, la voie du recyclage (2a et 3a) qui le ramène à la membrane de l'hépatocyte après s'être séparé du cholestérol capté ou la voie de dégradation lysosomale (2b et 3b). Le nombre de LDLR en surface est régulé par la concentration intra-hépatocytaire en cholestérol : si elle diminue, plus de récepteurs seront transcrits et plus de PCSK9 seront sécrétées par le Golgi (5 et 6) pour fixer les LDLR. La liaison de PCSK9 sur le LDLR force sa dégradation après endocytose, empêche le recyclage et donc diminue la densité de LDLR en surface.

Figure 2 : Fonctionnement du LDLR d'après Henderson. *The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. Journal of Biomedical Science (2016) (2)*

B) Diagnostic de la maladie

1) Critères évocateurs

Selon les recommandations de l'ESC-EAS 2019 (8), une hypercholestérolémie familiale doit être évoquée devant :

- un cholestérol total (CT) supérieur au 95ème percentile pour le sexe, l'âge et le pays d'origine (quand les données existent)
- un cholestérol total (CT) supérieur à 2,3g/L (6mmol/L) chez un enfant et 3,10g/L (8mmol/L) chez un adulte
- un LDLc supérieur à 1,90g/L chez l'adulte et 1,60g/L chez l'enfant.

Chez les plus jeunes, la réalisation d'un bilan lipidique doit être motivée par la présence de xanthomes tendineux ou d'antécédents cardiovasculaires précoces personnels ou familiaux (coronaropathie ou un arrêt cardiaque brutal). Le diagnostic sera porté après avoir pris soin d'éliminer une cause secondaire d'hypercholestérolémie (hypothyroïdie, insuffisance rénale, syndrome néphrotique, cholestase, cirrhose biliaire primitive, lymphome, gammapathie monoclonale, anorexie mentale, traitement oestroprogestatif). Dans un second temps, une analyse génétique et d'une enquête familiale pourront être proposées au patient.

2) Scores Diagnostics

Il n'existe pas de méthode validée et standardisée à l'échelle internationale. Les scores diagnostics confortent la présomption clinico-biologique et optimisent le rendement diagnostique de l'analyse génétique (Tableau 1). Les plus fréquemment utilisés sont ceux du Dutch Lipid Clinic Network (DLCN), du Simon Broome Register (SBR), du Familial Hypercholesterolaemia Case Ascertainment Tool (FAMCAT) incluant des critères cliniques et biologiques et le Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED) basé uniquement sur des critères biologiques (Annexe 1).

Tableau 1 : Performances en vue du diagnostic génétique des scores clinico-biologiques

	Se	Sp	VPP	Exactitude
DLCN > 5	89 %	62 %	74 %	77 %
Seuil LDLc du MEDPED	82 %	70 %	77 %	77 %
DLCN > 7	72 %	83 %	84 %	77 %
SBRG « FH Certaine »	59 %	93 %	92 %	74 %

D'après F. Civeira, Comparison of Genetic Versus Clinical Diagnosis in Familial Hypercholesterolemia. The American Journal of Cardiology 2008. Sensibilité (Se), Spécificité (Sp), Valeur Prédictive Positive (VPP)(9)

3) Recommandations

Aux USA les recommandations citent volontiers le MEDPED et le DLCN (9). Mais en France (10) comme en Europe (8), le DLCN prévaut. Ce score classe les patients en quatre groupes en fonction de la probabilité diagnostique : « Définie » pour un score entre 9 et 26, « Probable » entre 6 et 8, « Possible » entre 3 et 5 et « Improbable » entre 0 et 2. L'analyse génétique est proposée pour un score > 5.

La confirmation diagnostique formelle est obtenue par l'identification d'une mutation venant corroborer la présomption clinique. Cependant elle reste d'accès limité car elle est longue et coûteuse. Elle est remboursée en France mais à la charge des centres experts. Selon le référentiel des actes innovants hors nomenclatures 2019 (RIHN), la tarification actuellement en vigueur en France est de 882,90€ (code N350).

4) Stratégies de dépistage

Il est actuellement recommandé de réaliser un dépistage en cascade inversée initié par un dosage du LDLc chez tous les apparentés au 1^{er} degré du cas index (2,10). En cas d'anomalie une recherche génétique ciblée sur la mutation identifiée chez le propositus est proposée (N353, 194,40€). L'intérêt médico économique d'un screening universel du profil lipidique en pédiatrie (à l'occasion des visites pour vaccination) reste débattu (11).

C) Risque cardiovasculaire chez les patients HF

Chez les patients HF, les taux de lipoprotéines de faible densité atteignent 1,5 à 5 fois les valeurs biologiques normales, ce qui se traduit par des taux de CT (Cholestérol Total) moyens entre 3,10 à 5,8g/L pour les HeFH et 4,6 à 11,6g/L pour les HoFH (11) ; avec des variations notables en fonction de l'âge, du sexe et du pays d'origine. Cette augmentation au profit du LDLc multiplie par 13 le risque cardiovasculaire (RCV) des patients (12)

L'anomalie étant congénitale, la surcharge athéromateuse précoce rapproche aussi l'âge de survenue d'une coronaropathie symptomatique (atteinte la plus commune). Chez les patients HeFH, elle survient classiquement avant 55/60 ans (hommes/femmes) et avant 20 ans pour les HoFH (1). Dans le cas particulier des HoFH, l'athérosclérose accélérée conduit également à une atteinte de la valve aortique par calcification de la racine du vaisseau et des feuillets valvulaires. Ces anomalies sont favorisées par le « stress pariétal » et leur progression ne sera pas ralentie par la diminution du LDLc, nécessitant une surveillance échographique attentive et parfois un remplacement valvulaire (13). La maîtrise du RCV des patients HF fait face à 3 principaux obstacles : les difficultés d'observance/tolérance thérapeutique, le fréquent retard diagnostique et l'appréciation limitée du risque individuel.

1) Estimation du risque cardiovasculaire d'un patient HF

Premier constat : la corrélation génotype/phénotype n'est pas un bon critère puisque les patients avec les mutations aux conséquences fonctionnelles les plus importantes (HoFH exclus) ne sont pas nécessairement les plus compliqués au plan vasculaire. De plus, on observe fréquemment des trajectoires cliniques très différentes au sein des familles, témoignant d'une régulation complexe, polygénique des facteurs de risque cardiovasculaires (FDRCV).

Second constat : dans la population HF, les scores prédictifs classiques (SCORE Européen, QRISK Britannique, échelle de Framingham ou l'ASCVD Risk Estimator de l'ACC/AHA) sous estiment toujours le RCV car ils ne prennent pas en compte le caractère prématuré de l'accumulation excessive d'athérome. Cette notion est connue sous l'appellation anglo-saxonne du « *cholesterol burden* » et peut être résumée ainsi : le niveau de « LDL cumulé » d'un homme de 55 ans (n'ayant d'autre FDRCV que son sexe et son âge) est atteint *spontanément* à 35 ans pour un HeFH et à 12,5 ans pour un HoFH (Figure 3).

Troisième constat : plusieurs approches sont proposées pour stratifier le risque dans cette population mais aucun consensus n'existe :

- Utiliser la valeur seuil unique de 3,09g/L (8mmol/L) de LDLc spontané ou des valeurs seuils par sexe et âge (14). Avec cette technique, Besseling estime la prévalence des HeFH sévères à 1/3 000 aux Pays Bas en 2014.

- Utiliser des listes de critères clinico-biologiques comme celle de l'International Atherosclerosis Society 2016 ou la formule SAFEHEART-RE issue de travaux sur le registre national espagnol (Tableau 2) (15,16)

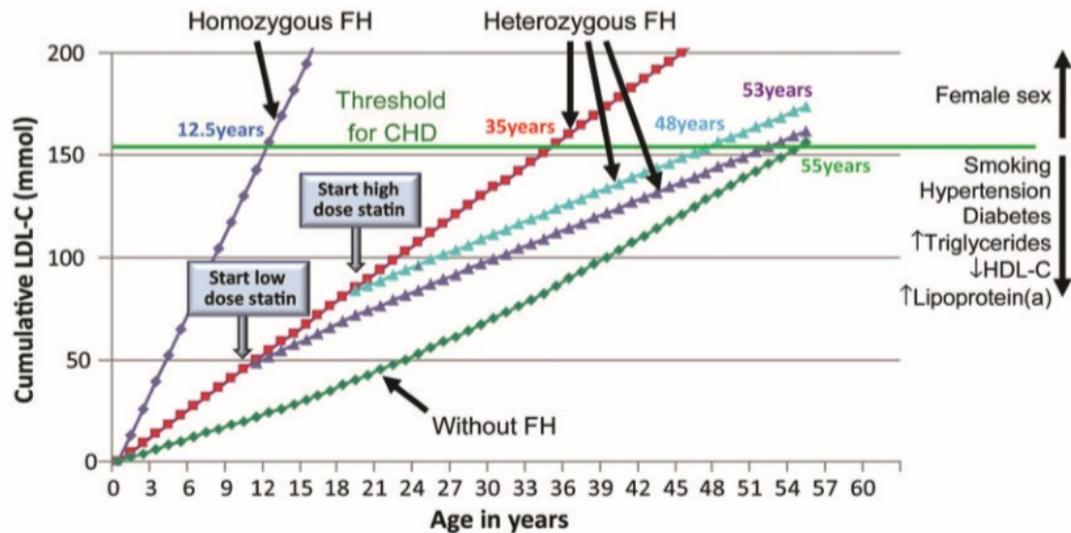


Figure 3 : « Fardeau de cholestérol » chez les patients avec ou sans HF en fonction de l'âge d'initiation du traitement par statines. D'après Nordesgaard 2013 (11). La figure illustre également l'impact positif des statines à forte doses instaurée au plus tôt, qui permet de se rapprocher d'un cumul proche des patients non HF.

- Utiliser comme facteur prédictif indépendant la Lp(a), un paramètre identifié comme significativement plus élevé chez les patients HF comparativement à leurs apparentés non mutés et prédictif de sévérité des lésions coronaires. La valeur seuil de 0,5g/L semble particulièrement discriminantes chez les femmes avec Odds ratio (OR) à 2,387 (IC₉₅ [1,46 – 3,90 et p < 0.0005). (17)

- Utiliser le CAC (Coronary Artery Calcium) score, un examen radiologique apte à détecter l'athérosclérose infraclinique. Son évaluation récente dans l'HF est en faveur d'un très bon rendement diagnostique : en analyse multivariée le log (CAC+1) prédit un événement cardiovasculaire (ECV) avec HR 3.33 (IC₉₅ [1.635 - 6.790] ; p = 0.001). (18)

Enfin, la réduction du LDLc semble d'autant plus bénéfique qu'elle est initiée tôt. Comme le montre la Figure 3, un patient HeFH traité depuis ses 10 ans atteint la valeur critique de LDLc cumulé 20 ans plus tard qu'en l'absence de traitement – à un âge très proche d'un patient non muté. Malgré cet argument fort en faveur d'un diagnostic précoce, les retards restent fréquents.

Tableau 2 : Exemple de critères clinico-biologiques spécifiques du RCV pour les patients HF

Critères IAS (2016)	Formule SAFEHEART-RE (2017)
LDLc spontané > 4g/L*	Risque absolu d'un événement cardiovasculaire à 5 ou 10 ans en fonction des paramètres suivants - Age - Sexe - Antécédents personnels cardiovasculaires - HTA - IMC - Tabagisme - LDLc - Lipoprotéine (a) ou Lp(a)
LDLc spontané > 3,10g/L* avec 1 facteur de risque	
LDLc spontané > 1,90g/L* avec 2 facteurs de risque	
Facteurs de risque : Age > 40 ans, tabagisme, sexe masculin, Lp(a)	
> 0,5g/L, HDLc < 0,40g/L, HTA, Diabète, Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire chez les apparentés au 1 ^{er} degré, DFG < 60ml/min/1,73m ²	
ou	
Athérosclérose avec CAC > 100 UA ou 75ème percentile ou occlusion > 50 % à l'angiographie ou pluri tronculaire	
ou	
Antécédents d'IDM, Angor, revascularisation, AVCi, AIT, AOMI	
D'après Santos RD et al (2016) et Perez de la Isla et al (2017)	
Avec HDLc = High Density Lipoprotein Cholesterol ; HTA = Hypertension artérielle (HTA) ; Lp(a) = Lipoprotéine (a) ; IMC = Indice de Masse Corporelle et DFG = Débit de Filtration Glomérulaire.	

2) Retard diagnostic et perte de chance

Le principal frein au rendement diagnostique de l'HF est sa méconnaissance au sein du grand public. Selon une enquête récente, 63 % des adultes ignorent l'existence de la maladie (19). Plus préoccupant encore, il a été montré en France (20), comme dans un certain nombre de pays, que les connaissances du corps médical à ce sujet sont parfois approximatives. La confusion porte le plus souvent sur la différence entre formes polygéniques et monogéniques, l'héritabilité et la clinique de la maladie. Les praticiens sous-estiment aussi la prévalence et le surrisque cardiovasculaire : moins de 18 % cardiologues interrogés dans l'étude savent que l'augmentation du risque relatif pour un événement coronarien dépasse le facteur 10 et ce pourcentage est divisé par deux pour les autres spécialités. Cette méconnaissance est d'autant plus troublante qu'il s'agit de la maladie monogénique la plus fréquente (1) en dépit d'un sous-diagnostic évident compte tenu des difficultés susmentionnées.

D) Prévalence

Avec une sous-estimation relative, la prévalence après réévaluation récente et révision à la hausse (au profit des phénotypes les moins sévères), est de 1/300 à 1/200 pour les HeFH et de 1/300 000 à 1/160 000 pour les HoFH (+ cHeFH & dHeFH).

Il doit ainsi exister entre 14 et 34 millions d'individus HF dans le monde, or dans certains pays moins de 1 % d'entre eux sont identifiés (Figure 4). (11)

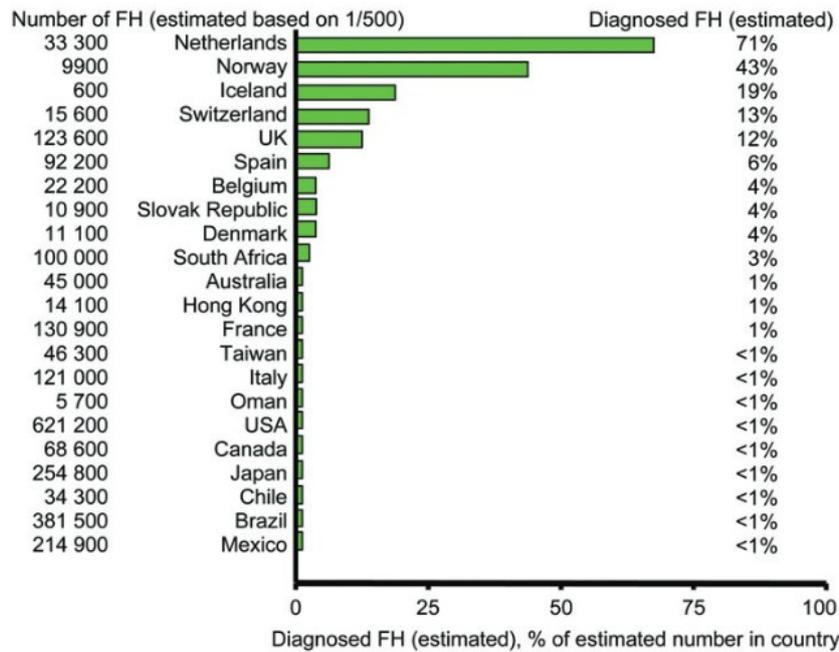


Figure 4 : Pourcentage estimé des individus diagnostiqués pour l'HF dans les différents pays, en fonction de la prévalence théorique pour une fréquence universelle de 1/500. D'après *Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 2013. (11)*

Il ne s'agit cependant que d'approximations puisque les valeurs nationales existent pour moins d'une vingtaine de pays, la fréquence n'a que rarement été évaluée en population générale et des prévalences plus fortes de l'ordre de 1/70 ont été décrites dans certaines sous-populations par effet fondateur (notamment sur le continent africain, parmi les Afrikaners et les Juifs Ashkénazes) (21).

La prévalence des HeFH a longtemps été calculée à partir d'extrapolations basées sur celle des HoFH (selon les équations d'Hardy Weinberg) ou évaluée sur des échantillons « sélectionnés » (patients hospitalisés et/ou inclus dans des cohortes de pathologies cardiovasculaires). Le Registre de Copenhague (22,23) initié en 2003 a été le premier à permettre une étude génétique ciblée en population générale, sous-entendu ici aux adultes caucasiens d'origine danoise vivant dans la capitale (n=98 098). Pour des raisons économiques, seuls 4 variants (pour *LDLR* & *APOB*), préalablement identifiés comme les plus fréquents dans le pays (38,7% des cas) ont été recherchés. En identifiant 0,18 % de mutants, la prévalence calculée dans cette cohorte est de 1/217. La faisabilité avec la même précision d'une enquête génétique de cette envergure n'est pas extrapolable à tous pays, notamment à ceux présentant un plus fort brassage ethnique comme la France, puisqu'au moins 416 variants pathogènes sont décrits pour le seul *LDLR* (5) (soit 29 fois plus qu'au Danemark).

Mais sans preuve génétique, en utilisant simplement le critère diagnostic DLCN > 5 en population générale, les résultats restent assez proches : la prévalence est en Allemagne (échantillon aléatoire de DETECT) à 1/278 (24) ; et à 1/244 en France (cohortes MONICA et MONALISA). (25)

E) Prise en charge thérapeutique

D'après les recommandations de l'European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society 2019 (8), il convient de viser les objectifs suivants :

- Adultes : LDLc < 0,7g/L et < 0,55g/L (en prévention secondaire ou diabète associé).
- Enfants : LDLc < 1,35g/L

Initialement, les modifications du mode de vie (arrêt du tabac, contrôle du poids, régime pauvre en acides gras *trans*, augmentation de l'activité physique) s'associent à la prescription de statines à la dose maximale efficace tolérée. Les statines, inhibiteurs de l'HMGCOA réductase en bloquant l'enzyme impliquée dans la production de mévalonate (premier substrat de la synthèse endogène de cholestérol), augmentent l'expression membranaire du LDLR. Elles sont la base (quasi) incontournable du traitement. Les formes les plus puissantes (ATORVASTATINE et ROSUVASTATINE) sont autant que possible à privilégier (Annexe 2) ; puisque le médicament agit en modulant l'expression du LDLR, il a un effet thérapeutique amoindri chez les patients HF versus non HF (réduction du LDLc de 20-30 % versus 40-60 %).

L'ezetimibe (EZETROL©) inhibiteur post-transcriptionnel du transporteur NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1), en prise orale unique quotidienne peut être ajouté aux statines en bithérapie pour atteindre l'objectif thérapeutique, éventuellement sous forme de traitement combiné (LIPOROSA©, LIPTRUZET©). Son action est complémentaire, car il opère *essentiellement* sur les apports exogènes en inhibant la captation intestinale du cholestérol par blocage du transporteur situé sur la bordure en brosse des entérocytes (voir Figure 8). En *add-on* des statines, il permet une réduction supplémentaire de 10-15 % du LDLc selon les données d'IMPROVE-IT(26). Son bénéfice chez les patients HF est équivalent puisque son effet majoritaire n'implique pas le fonctionnement du LDLR.

Les anticorps monoclonaux humains anti PCSK9 (PCSK9-mAbs) que sont l'Evolocumab (REPATHA®) ou l'Alirocumab (PRALUENT©) en une injection bimensuelle peuvent être prescrits depuis 2015 en trithérapie ou en association simple avec les statines (Tableau 3). La prescription conjointe statines/PCSK9-mAbs a l'intérêt d'un effet synergique puisque les statines diminuent le taux de cholestérol, donc entraînent une synthèse « contre productive » de PCSK9 par l'hépatocyte

que l'anticorps vient contrer. Ce dernier fixe les molécules de PCSK9 *circulantes*, pour les empêcher de fusionner avec les LDLRs (liaison qui aboutirait à la dégradation lysosomale du récepteur). Bloquer l'action de PCSK9 augmente le recyclage, donc la densité de LDLR à la surface des hépatocytes et l'épuration plasmatique des lipoparticules. Les études FOURIER et ODYSSEY-OUTCOMES ont attesté d'une diminution de 60 % des taux de LDLc (pour 15 à 20 % de réduction du MACE 3pts) chez les patients non HF. L'effet est un peu moindre dans la population HF, l'étude ODYSSEY OLE (27) retrouve une diminution de 47,9 % du LDLc à 2 ans avec 75 à 150 mg d'alirocumab/15 jours. Les résultats préliminaires de l'essai TAUSSIG (28) montrent à 4 ans de suivi une réduction du LDLc de 18,3 % pour les 106 HoFH et 57,1 % pour *HeFH sévères* sous évolumcumab 420mg/2 ou 4 semaines. A noter que les PCSK9-mAbs sont sans effet chez les patients HoFH avec mutation nulle du LDLR.

Tableau 3 : Indications remboursées des anti PCSK9 en France en 2019 (médicament d'exception)

<p>Praluent® : HeFH adulte avec indication de LDLaphérese soit LDLc > 3g/L en prévention primaire ou > 2g/L en prévention secondaire malgré un traitement hypolipémiant pris à dose maximale tolérée</p> <p>Repatha® : HoFH enfant > 12 ans, si LDLc > 1,35g/L malgré un traitement hypolipémiant pris à dose maximale tolérée</p>
--

La LDL aphérese est une option efficace mais contraignante, qui revêt les mêmes indications que les PCSK9-mAbs (Tableau 3). Elle reste de pratique exceptionnelle, réservée à certains grands centres, et s'est un peu effacée depuis le remboursement des traitements monoclonaux. Une étude dans le registre HF français révèle que près de 6 % des 4000 patients inscrits en 2017 y restent éligibles mais qu'un tiers seulement bénéficie de cette option.

Depuis l'avènement des biothérapies, les « anciens traitements » que sont les chélateurs biliaires (Questran®) et les fibrates sont de moindre intérêt dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale. L'acide nicotinique a quant à lui été retiré du marché.

Uniquement pour les HoFH, trois autres traitements sont envisageables : le Mimopersen, le Lopitamide et la transplantation hépatique (15)(29)

- **Lopitamide** (JUXTAPID®, LOJUXTA®), médicament en une prise orale quotidienne, est un inhibiteur de la Microsomal transfer protein (MTP), l'enzyme impliquée dans la production hépatique des lipoparticules riches en apoB (chylomicrons et Very Low Density Lipoprotéine-VLDL précurseurs des LDLc). Il permet une baisse de 40-50 % du LDLc (29). Il est prescrit depuis 2012 aux USA et dispose d'une autorisation de prescription très récente en France.

- **Mipomersen** (KYNAMRO®), en injection sous cutanée hebdomadaire est un oligonucléotide antisens seconde génération de l'ARN de l'APOB. La dégradation des ARN conduit à une moindre synthèse des apolipoprotéines donc une diminution des pool circulants de Lp(a), VLDL et LDL

indépendamment de l'action du LDLR (30). Une analyse post hoc de 3 essais randomisés contre placebo de phase III est en faveur d'une baisse de 28 % du LDLc concordant avec une réduction significative du MACE (31). Il ne dispose pas de l'AMM Européenne.

- **La transplantation hépatique à l'âge pédiatrique** reste de recours exceptionnel. On trouve des case reports et petites séries de quelques dizaines de patients dans la littérature (USA, Iran et Turquie). Les tentatives de transplantation d'hépatocytes génétiquement modifiés, moins invasive et immunosuppressives ne sont pour l'instant pas concluantes.

Si d'autres molécules à l'étude laissent présager l'apparition de nouveaux médicaments capables de contourner la voie défaillante du LDLR pour épurer les lipoparticules (cf II.D), les statines gardent une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de l'HF. Cependant, des préoccupations concernant les effets secondaires des statines pris jeune et à fortes doses persistent. Au delà des cytolyses et myalgies bien décrites, des inquiétudes portent sur de possibles interactions avec le métabolisme glucidique.

F) Effet Diabétogène des Statines : origines du questionnement

Le débat commence avec l'étude WOSCOPS (32) (*West of Scotland, Coronary Prevention Study*) publiée en 1995. Cette étude double aveugle versus placebo visait à analyser le bénéfice cardiovasculaire de 40mg/j de Pravastatine chez 6500 hommes âgés de 45 à 65 ans dyslipidémiques en prévention primaire. Les auteurs observèrent après 5 ans de suivi une réduction du RCV de 31 % IC₉₅ [17 - 43 %] concordante avec une diminution du LDL de 26 %. Six ans après, les données de WOSCOPS sont reprises par Freeman (33). Après exclusion des patients préalablement diabétiques, il observe que seulement 139/5974 de ces patients au profil métabolique deviennent diabétiques pendant le suivi. En analyse univariée et multivariée, la Pravastatine ressortait comme un facteur protecteur avec 30 % de réduction du risque de développer un diabète pour des patients à risque.

Plusieurs hypothèses sont invoquées pour expliquer d'abord l'effet protecteur des statines :

- *Indirecte* : via la réduction du RCV qui limite la survenue de complications, donc le recours aux traitements bétabloquants et diurétiques thiazidiques ayant un effet diabétogène.
- *Directe* : via l'effet anti inflammatoire des statines (diminution des taux circulants de TNF β et d'IL-6 impliqués dans l'insulinorésistance) et la restauration de la fonction endothéliale (meilleur transport du glucose et de l'insuline).

Cependant il est important de noter que la définition du diabète au point de départ de la controverse est pour le moins atypique et restrictive : Freeman définit le « *New Onset Diabetes* » (NOD) par

deux glycémies à jeun (GAJ) > 7mmol/L dont au moins une supérieure de 2mmol/L à la glycémie à l'inclusion.

Ce potentiel effet bénéfique sera ensuite observé de façon inconstante puis sérieusement remis en doute par l'étude JUPITER (*Justification for the Use of Statin in Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) en 2008 (34). Ce travail évaluait l'intérêt de la prise de 20mg de Rosuvastatine versus placebo chez 18 000 patients non diabétiques jugés à RCV élevé du fait d'une CRPus > 2mg/L, sans élévation du LDLc (taux < 1,3g/L à l'époque). Concernant le critère composite primaire (diminution du RCV), le bénéfice de la Rosuvastatine est suffisamment net pour stopper l'étude prématurément. Le surrisque de développer un diabète pendant le suivi (critère secondaire) est augmenté de 28 % dans le groupe Rosuvastatine comparé au groupe placebo (HR 1.28, IC₉₅[1.07–1.54], p=0.01), inversement corrélé à la réduction du taux de LDLc.

Peu de temps après, des analyses rétrospectives sur la WHI (Women's Health Initiative) (35) concluaient qu'après 7 à 12 ans de suivi, les femmes ménopausées sous statines à l'inclusion présentaient un risque de développer un diabète accru de 48 % et ce, quel que soit le type de statines, un argument fort pour parler alors « d'effet classe ».

Plusieurs méta-analyses des essais clinique randomisés (RCT) ont ensuite pu estimer vers 2010, le surrisque de NOD à environ 9-10 % sous statines. Pour Sattar et al (36), l'OR toutes doses et DCI confondues *versus* absence de traitement est à 1,09 IC₉₅ [1,02 - 1,17] après 4 ans (ou 1 cas pour 255 patients traités) avec une tendance moindre dans les études de prévention primaire *versus* secondaire. Pour Preiss et al(37), l'OR entre les groupes « traitement intensif » et « traitement modéré » par statines est à 1,12 IC₉₅ [1,04 - 1,22]. L'effet serait donc dose-dépendant.

Devant cette accumulation de preuves, la mention du risque diabétogène des statines a été ajouté à la notice du médicament à la demande de la Food and Drug Association et de l'European Medicines Agency en 2012 (38). L'actualisation des résumés des caractéristiques du produit est effective en France depuis décembre 2014. (39)

Une méta-analyse de Casula en 2017 (40) regroupant cette fois les données de vingt études *observationnelles* de patients traités *versus* non traités (suivi médian de 7 ans [2 à 20 ans]) estime l'augmentation de risque à 44 %, très supérieure aux résultats des études *interventionnelles* précédentes. La différence pouvant être expliquée en partie par des biais de sélection et de détection propres à ce type de travaux. Par ailleurs, les distinctions entre puissances de statines s'illustrent à nouveau nettement : +38 % sous simvastatine *versus* +61 % sous rosuvastatine.

« L'effet classe » initialement évoqué, mue progressivement vers un effet « puissance dépendante » et « DCI dépendante » (cf partie II.B).

Concernant l'importance de la durée d'exposition, les avis sont partagés. Les résultats de la méta-analyse de Casula (40) et les données des RCTs ayant les durées de suivi les plus longues n'observent aucune différence (41) alors que plusieurs études observationnelles « en vie réelle » basées, entre autres, sur les données du CRPD britannique (42) et de l'assurance maladie Taïwanaise (43) concluent l'inverse avec des HR significativement différents pour un cut-off à 5 ans dans la première et à 7 ans dans la seconde étude.

Enfin, il est important de noter qu'à l'impact variable des modalités de traitement, s'ajoute des facteurs de risque inhérents aux individus. En 2011 la méta-analyse de Waters (44) (RCTs relatifs à l'Atorvastatine en prévention secondaire) identifie 4 facteurs prédictifs de NOD (défini comme Freeman) : GAJ > 1,00 g/L (HR 3.49 à 5.78), TG > 1,5g/L (HR 1.88 à 2.37), IMC > 30kg/m² (HR 2.36 à 2.73) et HTA (HR 1.60 à 1.91). En univarié seulement, l'hypoHDLémie < 0,50g/L et un traitement bêtabloquant sont significativement associés au NOD.

En 2014, la revue de la littérature de Ruscica (45) propose d'y ajouter les six paramètres suivants : antécédent familial de diabète de type 2 (DT2), sexe féminin, âge (en particulier pour les statines puissantes), origine asiatique, prescription d'autres traitements « diabétogéniques » et Syndrome des Ovaires Polykystiques.

En somme, ces études laissent entendre que le surrisque de NOD chez les individus dyslipidémiques (non nécessairement HF) traités par statines est en moyenne de 10 % (36). Il est probablement supérieur en cas de statines puissantes et/ou prise à long terme, à fortiori chez les individus présentant un des facteurs de risque suscités (44,45). Ainsi, pour les patients HF répondant d'office aux critères relatifs aux modalités de traitements en termes de précocité et puissance du fait d'un très haut risque vasculaire, il paraît nécessaire d'établir la preuve que l'amélioration « nette » du pronostic cardio vasculaire dépasse largement le surrisque associé au NOD (FDRCV potentiel supplémentaire).

G) Existe t'il une relation épidémiologique entre Diabète et HF ?

1) Données Observationnelles

En 1997, une première étude comparant l'âge moyen du 1^{er} évènement coronarien entre 102 patients HF mutés LDLR *versus* des sujets non HF, appariés pour le sexe et l'âge note une prévalence du diabète significativement inférieure dans le groupe HF. Mais la portée du constat reste limitée par la

petite taille de l'effectif et la présence concomitante d'une différence morphologique (IMC et tour de taille) défavorisant la population générale. (46)

En 2015, Besseling publie une étude de grande envergure sur le sujet. (47) Sur les 63 385 individus screenés dans le registre néerlandais entre 1994 et 2014, après exclusion des HoFH (0,1%), il retient 25 137 HeFH (39.7%) et 38 183 apparentés non atteints (60.3%) et observe une différence de prévalence du diabète entre les groupes «apparentés» 2,93 % IC₉₅ [2.76% - 3.10%] et « HeFH » 1.75% IC₉₅ [1.59% - 1.91%] statistiquement significative. Ce résultat est d'autant plus robuste que l'appariement sur les apparentés permet de limiter l'influence de l'environnement et de la génétique sur les paramètres d'insulinosécrétion et d'insulinosensibilité. L'impact du régime « méditerranéen » préconisé chez les sujets HF est exclue car la glycémie est collectée au dépistage (i.e au premier contact médical spécialisé, avant tous conseils hygiéno-diététiques). Le facteur confondant reste une mortalité précoce dans le groupe HF qui peut conduire à sous estimer la prévalence du DT2 (d'apparition classiquement tardive).

La même année, une publication espagnole sur le registre « SAFEHEART » (48) va dans le même sens car chez les 2 558 patients HeFH confirmés génétiquement (aux 3/4 traités par statines) et leurs 1 265 apparentés âgés en moyenne de 45 ans, la prévalence du diabète à l'inscription est de 2,3 % versus 3,6 % (p = 0,025). Les facteurs prédictifs du diagnostic de diabète sont ici l'âge et l'existence d'un syndrome métabolique. Mais il est important de noter que dans cette étude, les patients connus diabétiques avant l'inscription ont été exclus alors qu'ils pouvaient déjà être préalablement traités par statines - donc des cas supplémentaires de NOD non pris en compte (cela est d'autant plus probable que les taux moyens renseignés de CT et LDLc pour les HeFH sont à 2,5g/L et 1,8g/L, trop faibles pour être exhaustivement des dosages naïfs de traitement).

En 2017, une seconde étude espagnole basée sur les données du Dyslipidemia Registry of the Spanish Arteriosclerosis Society calcule parmi les patients HeFH adultes avec DLCN > 5 et test génétique effectué (n=1732), une prévalence du DT2 de 5.9%, inférieure à celle de la population de référence de 9.4%, une valeur par ailleurs relativement élevée. (49)

En 2018, dans le registre grec « HELLAS-FH » (50) (Hellenic Familial Hypercholesterolemia Registry), la prévalence du DT2 à l'inclusion est de 7,9 % (n=1 093 traité pour 64,4 % par statines) très supérieure aux estimations précédemment citées. Il y a 2 principales limites à ce résultat : premièrement, la prévalence du diabète dans la population de référence n'est pas renseignée pour comparaison. Deuxièmement, la population est plus inclusive (DLCN ≥ 3) et faute de remboursement seul 3,3 % d'entre eux ont eu une recherche de mutation (limitée au LDLR).

En même temps outre atlantique, l'étude du registre CASCADE-FH (51)(CAscade SCreening for Awareness and DEtection of Familial Hypercholesterolemia) permet de constater qu'à l'inscription, 14,2 % des 3 167 adultes HF sont diabétiques (avant traitement pour 69,8 % d'entre eux). Cette valeur est tirée vers le haut par les populations noires et hispaniques et par l'âge moyen (57 ans), environ 10 ans supérieur à ceux des registres européens mais elle reste inférieure proportionnellement à la prévalence du DT2 aux USA (tous âges ~9 % et après 65 ans ~25 %).

Ces multiples observations portées à l'occasion du premier contact des patients avec les centres de référence sont en faveur d'une moindre prévalence du diabète chez les HF (comparativement à leurs apparentés et leur population de référence), mais n'expliquent pas en quoi la mutation agit comme facteur protecteur : est-ce constitutionnel et inhérent aux mutations ou dû à un impact amoindri des statines sur une voie du LDLR défaillante ?

2) Diabétogénicité des statines chez les patients HF

Peu d'études au regard des multiples publications sur les patients en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire sus citées, se sont intéressées spécifiquement à cette question dans la population HF.

En 2012 Panz et al compare les paramètres d'insulinorésistance de 51 HoFH, 20 HeFH et 20 sujets sains avant et après traitements par statines et ne note aucun changement de l'HOMA-IR avant et après traitement dans ces trois groupes. (52)

En 2014, une étude monocentrique athénienne (53) montre qu'à 10 ans de l'introduction d'une dose significative de statines la fréquence du NOD parmi les patients HeFH est significativement inférieure à celle des patients suivis pour une FCH. A l'issue du suivi, seuls deux cas de DT2 (+1% pour l'effectif) sont apparus dans le groupe HeFH -dans un contexte de prise de poids modérée- un homme de 54 ans après 2 ans de lovastatine 80mg et une femme de 39 ans après 5 ans d'atorvastatine 40 mg ; alors que dans le groupe FCH, 20 cas supplémentaires sont diagnostiqués (+14%) en moyenne après 8,5 années de traitement. Pour mesurer l'impact des statines, les auteurs utilisent le « STI product », un indice qui combine la durée d'exposition à l'intensité du traitement estimé en unités arbitraires (voir Annexe 2). Après 10 ans de traitement, le STI des HeFH est supérieur à celui des FCH (104 [51-235] vs 80 [45-140] avec $p = 0,002$). Autrement dit, malgré une exposition supérieure, les HF ne sont pas plus diabétiques et ce n'est pas nécessairement les plus exposés d'entre eux au regard de cet indice qui développent un NOD. Ceci étant, comme les groupes n'étaient pas équivalents en terme de caractéristiques à l'inclusion (profil métabolique défavorable dans le groupe FCH), les auteurs ont ajusté les résultats sur les potentiels facteurs

confondants (tour de taille, âge, sexe, antécédent familial de diabète, traitement bêta-bloquant) et seul le tour de taille se démarque. Il faut également noter que le STI ne permet pas de distinguer les parts d'influence respectives des doses et types de statine.

En 2017,(54) le même auteur compare cette fois 90 HeFH à 112 FCH et 78 sujets non dyslipidémiques appariés sur l'âge. Après 10 ans de suivi avec des STI toujours supérieurs dans le groupe HeFH l'incidence du diabète est de 2 % pour les HeFH, 20 % pour les FCH et 17 % dans le groupe de référence. Les deux facteurs prédictifs du diabète sont l'intolérance au glucose ($p < 0,001$) et le tour de taille ($p = 0,02$).

En somme, le risque d'apparition d'un NOD dans la population HF exposée aux statines est inférieur aux estimations précédentes, de l'ordre de 1 à 2 % à 10 ans d'exposition versus 9-10 % à 5 ans pour les dyslipidémies « au sens large ».

H) Le bénéfice incontestable des statines

1) Considérations générales

La prévalence de la maladie cardiovasculaire a diminué ces dernières années, dans la population générale comme chez les HF. Selon les dernières estimations, elle concerne entre 10 et 25 % des hétérozygotes (selon la moyenne d'âge du groupe considéré) (55). L'origine de cette décroissance est polyfactorielle, liée au meilleur contrôle de l'HTA et du diabète, au recul du tabagisme, à la promotion du régime méditerranéen et à la baisse des cibles thérapeutiques de LDLc avec prescriptions croissantes de statines. Il est clair, que ces dernières jouent un rôle fondamental, indépendant des autres facteurs ; le niveau de preuve du bénéfice cardiovasculaire des statines pour les indications en vigueur en 2019 est un acquis robuste qu'aucun effet putatif du NOD ne peut venir contrebalancer, pour au moins 4 raisons :

Premièrement parce que, sous réserve des durées de suivi limitées, le risque absolu de développer un NOD est largement inférieur à la réduction du RCV sous statines. D'après la méta-analyse de Preiss (37) dans le groupe « traitement intensif » on estime par année le NNT à 155 (Infarctus du myocarde avec survie ou décès) pour un NNH à 498.

Deuxièmement parce que, les statines bénéficient autant aux patients diabétiques que non diabétiques, puisqu'une baisse de 1mmol/L du LDLc correspond à un RR pour tout patient traité de 0,78 ; rigoureusement identique au résultat dans le sous-groupe « diabétiques » dans les travaux du CTT (Cholesterol Treatment Trialist's Collaboration). (56,57)

Troisièmement, parce qu'elles ne perturbent pas significativement l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Deux grandes méta-analyses d'une équipe chinoise (58) ont montré que l'augmentation de l'HBA_{1c} et de la GAJ sont à peine significatives sous traitement, à +0,04 % et +0,025g/L (toute intensité confondue) ; ce risque varie dans une proportion cliniquement peu significative en fonction du niveau de LDLc atteint : +0,37 % IC₉₅ [0,19 - 0,55] pour LDLc < 1,8mmol/L et +0,008 % IC₉₅ [0,002 - 0,14] pour LDLc < 2,6mmol/L.

Quatrièmement, parce que sous statines, le RCV des patients ayant développé un NOD ne diffère pas de celui des patients qui y échappent. En effet, dans la méta-analyse de Waters (44), il n'y pas significativement plus d'ECV dans le groupe avec *versus* sans NOD (respectivement 17,5 % & 10,8% avec HR: 1.02, IC₉₅ [0.77 – 1.35]). Le bénéfice net absolu reste donc en faveur du traitement et ce, même si on suppose que le RCV lié aux NODs est équivalent à celui du diabète « spontané ». D'après le calcul des auteurs du CTT (59) le nombre d'ECV majeurs évités chaque année pour des patients en prévention primaire est 50 fois supérieur au nombre d'ECV supplémentaires imputables aux NODs potentiels. Ce ratio pourrait être probablement revu à la hausse puisqu'il semble que le RCV associé aux NODs est inférieur à celui d'un diabète spontané. En effet, d'après l'intervalle de confiance du résultat de Waters (44) un NOD survenu sous Atorvastatine augmente dans le pire des cas le RCV de 35 % alors qu'il est d'usage de considérer qu'un diabète « spontané » le double (60). Par ailleurs les NODs ne semblent pas s'associer à d'avantage de complications microvasculaires, comparativement aux DT2 non exposés aux statines. (61)

Compte tenu des démonstrations passées concluant que les patients HF présentent spontanément à la fois une augmentation considérable du risque vasculaire et un moindre risque de NOD : on peut faire l'hypothèse que la balance bénéfique/risque n'est que plus inclinée encore à la faveur du traitement dans cette population. Et les raisons de le penser seront encore plus fortes si le bénéfice des statines est aussi probant pour les HF que pour le reste des patients dyslipidémiques.

2) Les statines impactent favorablement le pronostic des patients HeFH

D'après les travaux du CTT (59) la réduction du LDLc est mathématiquement liée à la réduction du risque cardiovasculaire (Annexe 3). Comme mentionné ci-avant, les statines ont un moindre impact sur la réduction absolue du LDLc chez les HF (cf I.E) mais leur initiation précoce limite le « *cholesterol burden* » (cf I.C.1) : il est donc raisonnable de penser qu'elles diminuent donc tout autant le RCV.

La publication de Vermissen en 2008 (62) illustre cette assertion par le suivi prospectif d'une cohorte de patients HeFH à compter de la date de commercialisation des statines (01/01/90) aux Pays-Bas. En séparant les patients traités et non traités (ayant refusé le traitement ou présenté un ECV moins d'un mois après son initiation) et après ajustement sur les autres FDRCV, la réduction des ECV sous traitement est 82 % (HR 0,18 IC₉₅ [0,13 - 0,25] avec $p < 0,001$). Le bénéfice est illustré par la courbe de Kaplan-Meier (Figure 5) traduisant la survie cumulée sans atteinte coronaire des patients sous et sans statines.

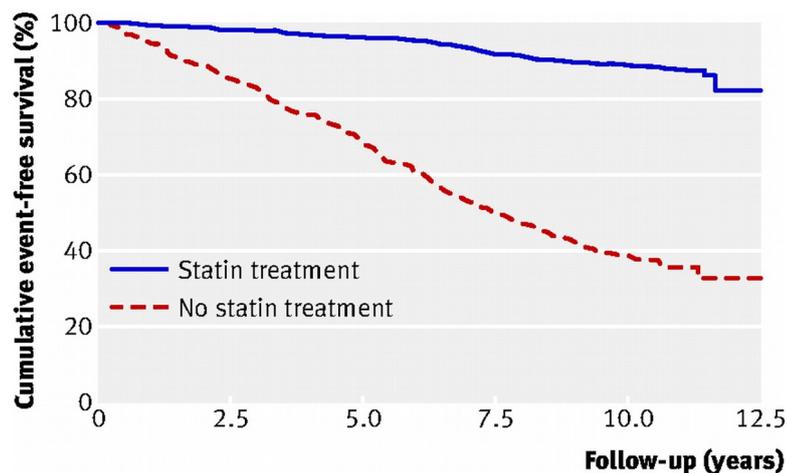


Figure 5 : Courbe de Kaplan Meier estimant la survie cumulée sans atteinte coronaire chez les patients sous et sans statines. D'après Vermissen et al. BMJ 2008

Une récente publication sur le registre espagnol va également dans ce sens (55). Car on note à l'inscription dans le registre 295/1958 (15,1%) patients avec un antécédent cardiovasculaire, survenu dans plus de la moitié des cas avant l'initiation des statines. L'OR sur ce critère est de 0,085 (IC₉₅ [0,0063 - 0,114] et $p < 0,001$), nettement en faveur du groupe « traité » versus « naïf ». En extrapolant, ce résultat correspond à une réduction relative de 81 % du risque (pour un risque absolu de 50 %) ; supérieure aux estimations calculables par la méthode du CTT (Annexe 3) qui prédit compte tenu de la baisse moyenne du LDLc notée dans l'étude de 3,5mmol/L une réduction du RCV de 59 %.

Cette étude démontre également que le bénéfice n'est pas homogène car après 9 ans de suivi, 8,1 % des patients en prévention primaire ont fait leur 1^{er} ECV. Dans ce groupe « à risque malgré traitement » les auteurs identifient 4 FDRCV « classiques » (HTA, sexe masculin, IMC >30kg/m², Diabète) et 4 FDR « spécifiques » (LDLc spontané > 2,5g/L, une exposition aux statines < 5 ans, une initiation du traitement après 30 ans et une analyse génétique positive).

Cette étude permet de conclure que les statines améliorent considérablement le pronostic cardiovasculaire global a fortiori si les conditions suivantes sont réunies : prescription à forte dose

avant l'âge de 30 ans et maîtrise des autres FDRCV. Mais le travail montre aussi qu'un petit nombre de patients nécessite des traitements combinés et une attention particulière au regard d'un risque résiduel restant non négligeable, notamment en cas de diabète.

Dans cette première partie, nous avons opposé les arguments des essais thérapeutiques et les données d'études observationnelles pour évaluer la réalité du lien de cause à effet entre statines et diabète de façon générale et dans la population HF, mis en balance le bénéfice et le risque de ce traitement. Corrélations positives et relations d'association vont dans le sens d'un effet diabétogène des statines tout en confirmant l'intérêt indiscutable de ce traitement pour l'amélioration de la morbi-mortalité cardiovasculaire

Mais, étant entendu qu'établir une relation statistique basée sur l'exclusion du hasard comme unique hypothèse alternative constitue une base nécessaire mais non suffisante pour établir un lien de cause à effet, il semble désormais utile de préciser les arguments physiopathologiques connus unissant le triptyque HF/Diabète/statines.

II) Imputabilité des traitements hypolipémiants dans la genèse d'un diabète : rationnel scientifique acquis en 2019

A) Statines

1) Taux de LDLc plasmatique, diabète et prise de poids

Ces dernières années, plusieurs revues de la littérature (56,63–67) ont synthétisé les conclusions des études expérimentales cellulaires, tissulaires *in vitro* (de loin les plus nombreuses) et *ex vivo* (animales et humaines) visant à comprendre le mécanisme diabétogène des statines, sans parvenir à une explication univoque.

De parution plus récente, les études de randomisation mendélienne (68,69) ciblées sur le polymorphisme des SNPs du gène de l'HMGCOAR, ont montré que les variants alléliques (rs 17238484-G et rs 12916-T) responsables de taux de LDLc spontanément bas sont significativement associés aux risques de DT2 et à un profil métabolique défavorable (IMC et tour de taille augmentés). Le variant GOF du LDLR (rs 6511720) induisant un profil lipidique similaire est de même corrélé au DT2.

En reproduisant une situation clinique équivalente à l'inhibition pharmacologique de l'HMGCOAR, ces variants alléliques renforcent l'hypothèse d'une interaction des statines avec l'homéostasie glucidique. Le second lien établi, avec une morphologie « à risque métabolique » conforte les facteurs de risque de NOD sous statines préalablement identifiés dans les RCTs (44,45,70). L'ensemble permet de supposer l'existence d'une relation transitive entre statines, prise de poids et diabète(71). Une explication rationaliste présume qu'un patient sous statines serait moins enclin à suivre les règles hygiéno-diététiques, se sentant « protégé » des excès de table par son traitement. Cet « effet Glouton » est supporté par les données de la National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2010 portant sur ~32 000 individus. (72) Il s'agit d'une comparaison entre ration calorique journalière et apport en graisse de groupes de patients *sous* et *sans* statines. L'auteur observe en parallèle d'une expansion de prescription des statines, une augmentation significative des deux paramètres diététiques entre 2000 et 2010 dans le groupe traité (respectivement +9,6 % IC₉₅ [1,8-18,1], p = 0,02 et +14,4 % IC₉₅ [3,8 – 26,1], p = 0,007) ; concordant avec une augmentation d'IMC plus rapide : +1,3kg/m² vs 0,4kg/m² en l'absence de traitement, p = 0,02. Les observations sur les patients du registre HELLAS-FH sont également en faveur d'une prise de poids modérée sous traitement. (53,54)

Le modèle pathologique de l'hypercholestérolémie familiale apporte un éclairage supplémentaire. En effet, Besseling décrit (47), au-delà de la protection relative que confère la maladie, des ORs pour le NOD inversement corrélés au niveau de dysfonctionnement du LDLR : 0,38 IC₉₅ [0,29 - 0,49] pour une mutation sévère ; 0,49 IC₉₅ [0,40 - 0,60] pour une mutation modérée et 0,65 IC₉₅ [0,48 - 0,87] pour les mutations de l'ApoB. Et bien que ces résultats n'aient pas été reproduits dans l'étude espagnole à but similaire (mais avec une moindre puissance) (49) l'idée de placer le dysfonctionnement du LDLR comme point de départ du mécanisme physiopathologique reste une hypothèse séduisante puisque son expression ubiquitaire permet d'expliquer l'impact « off target » des statines. Mieux encore, si on arrive à distinguer les conséquences de sa présence dans les cellules β , les hépatocytes, myocytes et adipocytes, on doit pouvoir définir la part respective de l'insulinosensibilité et de l'insulinosécrétion dans le dysfonctionnement du métabolisme glucidique sous statines.

Ainsi, au niveau pancréatique, on observe que les modèles expérimentaux d'îlots (de rongeurs & humains) incubés avec du cholestérol présentent des altérations structurelles proportionnelles à l'expression du LDLR dans les cellules β . Or, lorsqu'on reproduit la même situation dans des cellules β LDLR-Knock Out (KO), aucune destruction des îlots n'est constatée (73). Pour appuyer l'hypothèse d'une lipotoxicité permise par la présence des LDLR d'autres expériences se sont attachées à bloquer le fonctionnement de l'ABCA1, la protéine régulatrice de l'efflux de cholestérol, supposée orienter le cholestérol intracellulaire vers la voie d'épuration HDLc médiée. Les résultats concordent puisque les cellules β murines ABCA1-KO ont une sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie diminuée en situation d'hypercholestérolémie (74). Les expériences de transplantation d'îlots « sains » aux souris LDLR-KO diabétiques hypercholestérolémiques confirment aussi l'importance du mécanisme d'efflux puisque les greffons conservent une fonction β normale en augmentant leur expression d'ABCA1. Enfin, lorsqu'on augmente pharmacologiquement l'expression d'ABCA1 dans les cellules par inhibition de certains microARN (miARN) on améliore la fonction β pancréatique (74). De façon intéressante, des expériences in vitro suggèrent que les statines augmentent le miARN-33 via SREBP2 (75). La séquence « *inhibition de l'HMGCOAR > diminution du cholestérol intra cellulaire > activation de SREBP2 > augmentation des LDLR en surface > excès de cholestérol intra cellulaire (aggravé par le dysfonctionnement d'ABCA1) > lipotoxicité > destruction des cellules β > perturbation de la sécrétion d'insuline* » semble physiologiquement consistante. Néanmoins, il paraît hasardeux de faire un parallèle direct entre la régulation de l'expression du LDLR d'un humain sous statines et ces observations basées sur des modèles cellulaires hétérogènes en terme de temporalité,

provenance des cellules, technique de modulation des voies de signalisation... D'autant que certaines contradictions demeurent : premièrement les patients mutés ABCA1 (i.e maladie de Tangier ; OMIM# 205400) ne présentent pas spontanément d'intolérance au glucose (76), deuxièmement, d'autres études visant à réduire les concentrations intra-cellulaires de cholestérol dans des îlots isolés de pancréas murins par inhibition de la squalène époxydase ont aussi montré une altération de la sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie, liée a des altérations qualitatives membranaires (77), ce qui est également constaté dans les modèles de cellules β dont les membranes plasmiques sont déplétées par la methyl B cyclodextrine (78). Des travaux récents (79) vont également dans le sens d'un appauvrissement des membranes se traduisant par une augmentation de leur fluidité après une exposition prolongée des cellules aux statines. Enfin le rôle des miRNA-33 a et b pourrait être tissu-spécifique et plus complexe qu'escompté. Ainsi il est difficile de trancher formellement entre une toxicité β par une accumulation intracellulaire de cholestérol « LDLR médiée » ou une diminution, par défaut de synthèse endogène conséquence directe de l'inhibition enzymatique de l'HMGCOAR.

Ceci étant, il existe une dernière hypothèse, pouvant peut-être expliquer à elle seule les altérations membranaires indépendamment de la concentration interne de cholestérol. Elle se base sur la diminution des taux intracellulaires des « produits dérivés » de la voie de synthèse endogène du cholestérol (Figure 6), susceptibles d'intervenir eux aussi dans les voies de signalisation intracellulaires du métabolisme glucidique dans lesquelles les membranes sont des interfaces capitales.

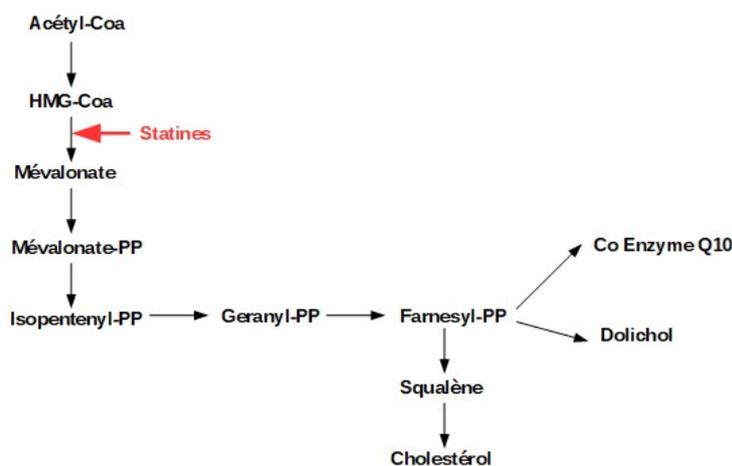


Figure 6 : Etapes de la production endogène du cholestérol. (PP = Pyrophosphate)

2) Inhibition de l'HMGCOAR et Insulinosécrétion

Les hypothèses concernant l'altération de la fonction β cellulaire (Figure 7) peuvent se résumer aux mécanismes suivants :

- Au niveau cytoplasmatique, altération du fonctionnement des canaux calciques, avec réduction in fine des stocks dans le réticulum endoplasmique qui par des relargages impromptus augmente la concentration intracellulaire basale (77,80)
- Au niveau golgien, formation des vésicules d'insuline anormales, ayant pour conséquence un défaut de mise à disposition de la Glucokinase (81). Plus la concentration intracellulaire de cholestérol augmente, plus l'activité GCK diminue. L'implication de cette enzyme permet de faire un parallèle avec le phénotype du diabète dit MODY 2 - Maturity Onset Diabetes of the Young type 2 (OMIM # 125851), où la mutation LOF de la GCK se traduit par un décalage vers la droite des courbes dose-réponses de l'insuline à l'hyperglycémie.
- Le défaut de synthèse du CoQ10 dans la cellule β perturbe la chaîne respiratoire mitochondriale. Son dysfonctionnement augmente le niveau des ROS comme le peroxyde d'hydrogène qui rend la mitochondrie hypersensible aux variations des taux de calcium (*cf supra*). Ainsi fragilisée elle ouvre les pores de sa membrane et laisse s'échapper le cytochrome C, un messenger pro apoptotique (82). Cette dernière hypothèse est confortée par des études cliniques dans lesquelles l'administration de 100 mg de CoQ10 versus placebo à un petit groupe de patients diabétiques pendant 8 semaines améliore sensiblement la fonction β et l'insulinorésistance (83).
- L'altération de la perméabilité membranaire avant l'apoptose peut contribuer à une diminution de la production d'ATP, susceptible en soit de diminuer l'exocytose des vésicules en perturbant la signalisation électrique au niveau plasmique.
- L'effet des statines sur les transporteurs GLUT pancréatiques n'est pas très bien décrit. On sait que l'expression de GLUT 2 (minoritaire chez l'homme comparativement au rongeur), est réduite sous statines (84) mais l'impact des statines sur GLUT1 (majoritaire dans le pancréas humain) est incertain. Et même si son expression ne semble pas modifiée chez les sujets prédiabétiques ou diabétiques, il est pour l'instant impossible de savoir si sa translocation peut être dérégulée comme suspecté pour GLUT4 dans les adipocytes et cellules musculaires du fait d'un défaut d'isoprénylation des petites GTPases.

D'autres hypothèses, extrapolées des constatations formulées sur des patients diabétiques sous statines, supposent le dysfonctionnement mitochondrial des cellules β (85) par une augmentation de

l'UCP2 (Uncoupling Protein 2) mais le niveau de preuve est faible, cet impact négatif des statines ayant été pour l'instant mesuré uniquement dans les cardiomyocytes. (66)

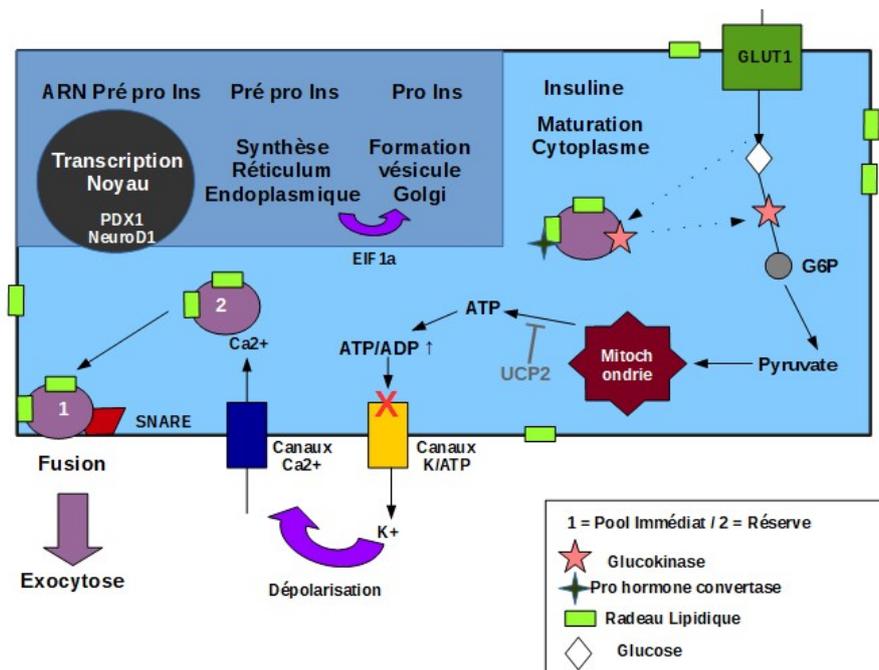


Figure 7 : Physiologie de l'insulinosécrétion. Adaptée de Perego 2019 (86)

L'ARN de la préproinsuline est transcrit sous l'influence de nombreux facteurs nucléaires (PDX1, NeuroD1, MaFa...), la préproinsuline rejoint le réticulum endoplasmique pour devenir pro insuline (étape médiée par la protéine EiFalpa) avant d'être transférée dans le Golgi où se forment les vésicules dans lesquelles la proinsuline termine sa séquence de clivage. Les vésicules d'insuline « matures » sont stockées à proximité de la membrane plasmique (pool mobilisable immédiatement) et dans le cytoplasme (pool de réserve).

En hyperglycémie, le glucose entre dans la cellule bêta via les transporteurs GLUT2. Ce signal provoque le décrochage des Glucokinases (liées aux vésicules d'insuline) pour entamer la glycolyse qui aboutit à la production de Pyruvate. Ce substrat intègre le cycle de Krebs mitochondrial, source d'ATP. L'augmentation du ratio ATP/ADP ferme les canaux potassiques de la membrane plasmique ce qui la dépolarise pour permettre l'entrée du calcium : ultime signal pour amorcer la fusion des vésicules d'insuline avec la membrane (processus médié par les SNAREs) en vue de l'exocytose.

B) Impact des hypolipémiants sur l'homéostasie du glucose

1) Constatations issues des RCTs et de leurs méta-analyses

Comme détaillé ci-avant, la controverse débute par un effet apparemment bénéfique de la pravastatine dans WOSCOPS (32) rapidement contredit par un effet néfaste de la rosuvastatine dans JUPITER (34). Parmi les nombreuses publications, la pravastatine se démarque souvent par un effet bénéfique (PROVE-IT TIMI 22) ou neutre sur le métabolisme glucidique (LIPID). De façon plus probante, Baker observe dans une méta-analyse de 2010 (87) un bénéfice de la pravastatine sur l'insulinosensibilité qui n'est pas retrouvé avec les simvastatine, rosuvastatine et atorvastatine. Ses conclusions sont confirmées en 2013 par Navarese avec une nouvelle méta-analyse sur 70 RCTs (Statines doses fortes ou modérées vs Placebo) et plus de 100 000 patients dyslipidémiques HF ou non (88). Cette étude retrouve également un risque maximal avec une augmentation du risque relatif de 25 % sous rosuvastatine 20mg (dose maximale étudiée ici).

Tableau 4 : OR et IC₉₅ du Diabète pour différents types de statines et dosages

Comparison	High-Dose Statin		Moderate-Dose Statin	
	Random Effects	Fixed Effect	Random Effects	Fixed Effect
Atorvastatin vs placebo	1.15 (0.90–1.50)	1.13 (1.00–1.27)	1.04 (0.75–1.46)	1.00 (0.85–1.17)
Lovastatin vs placebo	0.98 (0.59–1.61)	0.98 (0.71–1.36)	NA	NA
Pravastatin vs placebo	1.07 (0.86–1.30)	1.07 (0.95–1.20)	0.90 (0.71–1.35)	1.00 (0.78–1.27)
Rosuvastatin vs placebo	1.25 (0.82–1.90)	1.25 (1.0–1.54)	1.11 (0.81–1.52)	1.10 (0.88–1.4)
Simvastatin vs placebo	1.21 (0.94–1.56)	1.27 (1.13–1.41)	NA	NA
Atorvastatin vs pravastatin	1.08 (0.82–1.47)	1.04 (0.90–1.21)	1.16 (0.78–1.77)	1.18 (0.90–1.55)
Atorvastatin vs rosuvastatin	0.92 (0.57–1.51)	0.90 (0.71–1.12)	0.93 (0.59–1.48)	0.90 (0.72–1.13)
Atorvastatin vs simvastatin	0.94 (0.72–1.28)	0.88 (0.80–0.97)	NA	NA
Pravastatin vs rosuvastatin	0.84 (0.53–1.34)	0.85 (0.67–1.06)	0.87 (0.58–1.30)	0.90 (0.71–1.15)
Pravastatin vs simvastatin	0.87 (0.63–1.19)	0.84 (0.73–0.99)	NA	NA
Rosuvastatin vs simvastatin	1.03 (0.63–1.68)	1.0 (0.81–1.23)	NA	NA

Estimates derived from fixed-effect and random-effects models are reported.

Eliano Pio Navarese Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus The American Journal of Cardiology 2013

2) Principales différences pharmacologiques entre les statines

La première explication avancée pour expliquer les degrés variables de diabétogénicité indépendamment de l'effet dose est la différence d'affinité chimique parmi les statines. Il est rationnel de supposer que des statines lipophiles traversant facilement les membranes, soient plus à même de présenter des effets pléiotropes (et d'interagir avec les voies métaboliques intracellulaires) que les statines hydrophiles considérées plus hépatosélectives (Tableau 5). La seconde explication (n'excluant pas la précédente) évoque leurs différentes voies de métabolisation par les cytochromes P450. Les statines oxydées par la CYP3A4 sont plus à risque d'interférer avec le métabolisme glucidique au regard des constats suivants :

- Le risque d'interactions médicamenteuses est supérieur car de nombreux xénobiotiques interfèrent avec cette CYP450. Il y a donc risque de toxicité accrue en cas de traitements associés inhibiteurs.
- L'expression du CYP3A4 dans l'hépatocyte dépend de PXR, dont l'activation semble avoir d'autres cibles génétiques susceptibles de déréguler la néoglucogénèse hépatique.
- Les immunosuppresseurs responsables de NODAT (Tacrolimus et Ciclosporine) sont également substrats de cette enzyme. Chez des patients transplantés rénaux, certains polymorphismes génétiques de la CYP3A4 (associés une activité enzymatique réduite) semblent prédictifs de NODAT (89).

Tableau 5 : Principales différences entre statines, d'après Brault (63) et O'Keefe (67).

	HYDROPHILE	LIPOPHILE
CYP450 2C9	ROSUVASTATINE FLUVASTATINE	-
CYP450 3A4	-	ATORVASTATINE LOVASTATINE (p) (nc) SIMVASTATINE (p) CERIVASTATINE (r)
Non métabolisée par les CYP450	PRAVASTATINE	PITAVASTATINE
(r) : retirée du marché ; (p) : sous forme de prodrogue ; (nc) : non commercialisée en France		

3) Cas de la Rosuvastatine

Comme le résume l'étude de Salunkhe (90), la rosuvastatine bien qu'hydrophile comme la pravastatine, bénéficie d'une affinité supérieure pour les transporteurs hépatiques OATP (*Organic Anion Transporting Polypeptide*) en particuliers les sous types 1B1 et 1B3. L'expression des gènes SLCO codant pour ces transporteurs étant soumise à d'importantes variations inter individuelles il en va de même pour les concentrations circulantes de rosuvastatine, pouvant atteindre des taux 45 fois supérieurs pour un dosage équivalent chez certains individus et varier du simple au double chez des sujets asiatiques versus caucasiens.

De récents travaux ont montré que l'OATP 1B3 s'exprime aussi dans les cellules β , permettant d'expliquer que la rosuvastatine ne soit pas aussi hépatosélective qu'escomptée et donc potentiellement fortement diabétogène car elle inhibe puissamment l'HMGCOAR.

D'après les études expérimentales (63), la rosuvastatine s'associe à une élévation de la glycémie basale et une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie. Elle est capable de moduler l'insulinosécrétion par l'inhibition des canaux calciques, la diminution des « produits dérivés » comme le CoQ10 et la diminution des isoprénoïdes affectant les petites GTPases. L'induction d'une insulino-résistance est moins probante puisque l'impact sur la différenciation

adipocytaire est inconstant, on ignore son effet sur l'expression des transporteurs GLUT4 dans les tissus cibles (elle est neutre dans les cardiomyocytes) (91), qu'elle n'est pas associée à une diminution de l'adiponectine (plutôt sans effet ou légère augmentation) et semble neutre sur les taux de leptine.

4) Cas de la Pitavastatine

Apparue plus tardivement, elle n'est pas citée dans les grandes méta-analyses s'intéressant au risque global de NOD sous statines (36,37,88). Cependant les études nécessaires à sa commercialisation ont laissé supposer un impact bénéfique sur le métabolisme glucidique et une plus grande certitude a été permise avec l'étude J-PREDICT (*Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance*). Ce grand essai randomisé prospectif contrôlé sur 1 269 patients intolérants au glucose, Pitavastatine versus RHD en groupes parallèles a montré après 5 ans de suivi, un risque de progression de l'intolérance au glucose vers le diabète significativement réduit dans le groupe traité avec HR 0,82 IC₉₅ [0,68 - 0,99] p = 0,041.

Une méta-analyse plus récente (92) a regroupé 15 RCTs évaluant la pitavastatine versus Placebo (n=2) ou simvastatine, atorvastatine, pravastatine (n=13), chez 4 815 patients non diabétiques à l'inclusion (1 600 personnes-années). Les auteurs concluent à l'absence de différence significative entre la Pitavastatine et les groupes contrôles sur la GAJ (DM -0.01 mg/dL IC₉₅ [-0.77 - 0.74], I²=0%), et l' HbA_{1c} (DM -0.03% IC₉₅ [-0.11 - 0.05], I²=43%). Dans les analyses en sous groupes la pitavastatine semble favorable sur la glycémie à jeun mais grâce à une différence moyenne (DM) vraiment faible de l'ordre de 0,01g/L. Cette étude reste limitée par le petit nombre de NODs détectés (n=29 sur l'ensemble et n=0 dans 9 des RCTs), d'autant que les RCTs incluses n'avaient pas pour vocation première de dépister cette complication et les durées de suivi courtes (en moyenne 12 semaines), bien inférieures aux 4-5 ans des travaux de Preiss et Sattar (36,37)

Une première étude ciblée sur le risque de diabète est actuellement en cours de recrutement : LESS-DM (93) (*Long-term Effects of high-dose pitavaStatin on Diabetogenicity in comparison with atorvastatin in patients with Metabolic syndrome*). Ce travail prospectif randomisé en ouvert pitavastatine 4mg/j versus atorvastatine 20 mg/j chez des patients avec syndrome métabolique suivis pendant 24 mois devra répondre de la variation d'HbA_{1c} (critère de jugement principal choisi pour le diagnostic de NOD) ainsi que des changements dans différents dosages (insuline, peptide C, adiponectine...).

La Pitavastatine possède une structure différente avec l'ajout d'un groupe Cyclopropyl permettant une absorption optimale. Elle shunte la voie des CYP450 pour être métabolisée directement par

Glucuronydation (Tableau 5). Les mécanismes physiopathologiques évoqués pour expliquer la moindre diabétogénicité de la pitavastatine se basent sur les constatations suivantes (63): augmentation de l'adiponectine (94), augmentation de la leptine, pas d'impact sur la maturation des adipocytes, augmentation du taux de HDLc circulant (supérieure à celle obtenue avec les autres DCI) et de la teneur en phospholipides des HDLc témoignant d'une potentialisation des capacités d'efflux du cholestérol. (95)

C) Autres traitements

1) Ezetimibe

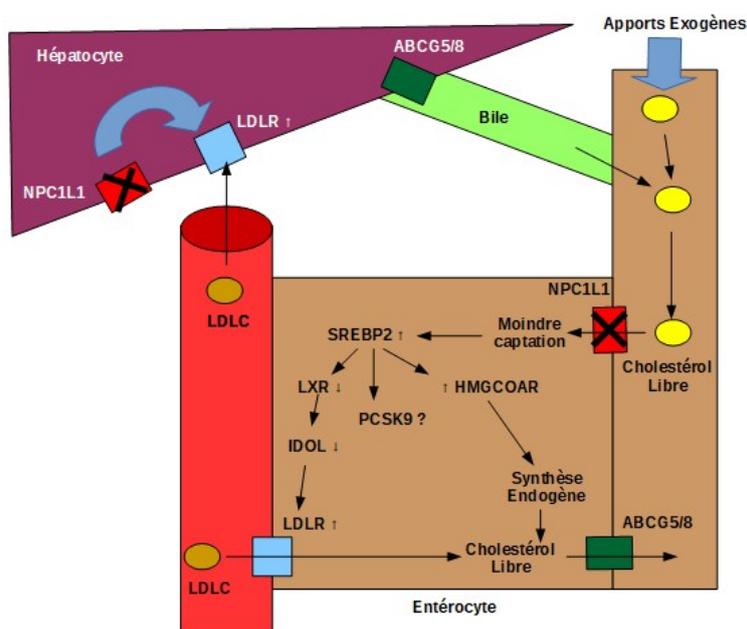


Figure 8: Mode d'action secondaire de l'Ezetimibe, d'après les travaux d'Engelking et Drouin Chartier

Comme pour l'HMGCOAR et le LDLR, les études de randomisation mendélienne des SNPs LOF de NPC1L1 sont en faveur d'une association avec le risque de DT2 (69). Bien que ça ne soit pas son mode d'action principal, l'inhibition de NPC1L1 est associée à une augmentation de l'expression du LDLR au niveau des deux sites d'action où le transporteur est exprimé (intestin et foie). Contrairement aux statines, les essais cliniques réalisés avec l'Ezetimibe ne vont pas dans le sens d'un effet diabétogène (96). En effet, les analyses des résultats d'IMPROVE-IT(26) sont en faveur d'un bénéfice cardiovasculaire sans augmentation significative du risque de NOD. De plus, une méta-analyse récente de 16 RCTs comparant l'ezetimibe seule et en *add-on* des statines ne montre pas de modification significative des GAI et de l'HbA_{1c} (97). La bithérapie semblant même

s'associer à un meilleur profil de tolérance glucidique comparativement aux statines puissantes (pour une réduction du LDLc équivalente).

Enfin, plusieurs modèles expérimentaux sont en faveur d'une amélioration de l'insulinorésistance et du contrôle glycémique sous ezetimibe (98). Cet effet bénéfique pourrait être médié par une stimulation directe de la production de GLP-1 par la voie MEK/ERK (99) et/ou une inhibition du CD36 dans les cellules bêta. (100)

L'ensemble de ces résultats conduit à relativiser pour l'Ezetimibe les conclusions des études de randomisation mendélienne.

2) Anticorps anti-PCSK9

Les études de randomisation mendélienne sur PCSK9 vont dans le sens d'une corrélation génotype/phénotype pour les variants LOF avec le risque de DT2, et de façon additive en cas d'association des variants LOF PCSK9 et HMGCOAR (70).

Contrairement à l'ezetimibe, l'effet des PCSK9-mAbs est plus facilement reliable à la lipotoxicité des statines puisqu'en ciblant préférentiellement la forme circulante, la surexpression du LDLR peut être diffuse à l'ensemble de l'organisme. En effet, le PCSK9 circulant exclusivement produit par le foie, est capable de réguler la voie du LDLR dans différents tissus, dont la cellule bêta du pancréas. Par ailleurs, PCSK9 est exprimé dans d'autres tissus que le foie, comme les poumons, le cerveau, l'intestin et le pancréas (101). Au niveau pancréatique son expression est localisée exclusivement dans les cellules δ . (102)

Au plan expérimental, les modèles murins PCSK9-KO présentent une intolérance au glucose par insulinopénie avec diminution du peptide C et de l'insuline (101). Les îlots de ces souris sont déstructurés (augmentation de taille, surcharge en vésicule d'insuline) et présentent une surexpression du LDLR. L'étude des souris doubles KO PCSK9 – LDLR confirme que la présence du LDLR est nécessaire à cette toxicité, témoignant d'un mécanisme de lipotoxicité sur l'insulinosécrétion équivalent à celui des statines. (101)

Il y a donc une apparente contradiction entre les conclusions des études de polymorphisme génétique et les modèles murins. Cependant dans le cas d'un variant génique LOF, le déficit en PCSK9 est global : circulant, impactant la voie extra-cellulaire et tissulaire. Or les souris avec KO ciblé du PCSK9 *hépatique* (modèle expérimental le plus proche de l'effet des PCSK9-mAbs), n'ont pas de dysglycémie (101). D'ailleurs, si on excepte le cas du Bococizumab, un mAb humanisé dont le développement n'a pas abouti à la commercialisation, les PCSK9-mAbs ne semblent pas s'associer à un risque accru de NOD. En effet, les RCTs et leur méta-analyse ne retrouvent pas de

différence d'HbA_{1c}, GAJ ou d'incidence du NOD entre les groupes pour les deux DCI (éventuellement en add-on des statines) comparativement aux groupes contrôles (103). Un travail similaire a objectivé une différence à peine significative pour l'HbA_{1c} et la GAJ (+0,032 % et +1,88mg/dL) avec un suivi médian de 1,5 an, mais non traduite par une augmentation des NODs (RR 1,04 IC₉₅ [0,96 - 1,13]). Dans cette seconde étude, le risque relatif de diabète semble proportionnel à la baisse de LDL obtenue et à la durée d'exposition, signifiant que des analyses complémentaires sont nécessaires, sur des études plus longues et dans l'absolu avec un suivi glycémique régulier et structuré (104).

En somme, pour les PCSK9-mAbs, trois conclusions peuvent être tirées : premièrement, sous réserve d'un recul un peu faible, ce traitement ne semble pas associé à un surrisque de diabète, vraisemblablement parce qu'en ciblant uniquement la forme circulante, il n'affecte pas la production intrapancréatique δ : la prolifération des LDLRs à la surface des cellules β est évitée par la régulation intra-organe. Deuxièmement, les modèles expérimentaux futurs doivent impérativement prendre en compte la spécificité de cette régulation β/δ pour rester valides. Troisièmement, les conclusions des études de randomisation mendélienne sur les PCSK9 LOF ne peuvent pas être extrapolées aux formes thérapeutiques actuelles ciblant le PCSK9 circulant.

Concernant la voie du PCSK9, de nouvelles approches thérapeutiques émergent. En parallèle des progrès de la thérapie génique (essai en cours avec le vecteur AAV8.TBG.hLDLR pour les patients HoFH avec mutations bialléliques du LDLR), il se développe de nouveaux anticorps, un vaccin et une technique de modulation de l'expression génique. Cette dernière approche correspond au développement de **l'Inclisiran**. Ce petit ARN interférant bloque la production intra-hépatocytaire de PCSK9. L'étude de phase II ORION-1 a testé un protocole d'injections sous cutanées J1-J30 en population à haut risque cardiovasculaire, dont le LDLc reste supérieur à 0,7 g/L sous statines \pm ezetimibe. La baisse du LDLc est significative entre l'inclusion et J180 : 69,1 % avec 300mg (dose maximale). Les études ORION-5 et ORION-9 (*actuellement en cours*) évaluent l'efficacité du même protocole suivi d'injections semestrielles dans les populations HoFH et HeFH. (105)

Pour corroborer les hypothèses formulées ci avant, il sera intéressant de vérifier si ce traitement présente un risque d'interférence avec la production de PCSK9 des cellules δ .

En résumé, les données concernant les deux thérapies prescrites aux patients HF en add-ons des statines sont pour l'instant insuffisantes pour conclure formellement mais il reste possible que les PCSK9-mAbs et dans une moindre mesure l'Ezetimibe soient également diabétogène.

A ce stade de l'analyse, le paradoxe persiste : prescrire aux patients HF des statines s'impose à la fois comme un impératif vital et un surrisque potentiel. Or dans un climat de relative défiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique s'agissant d'un traitement alimentant régulièrement les polémiques, pouvoir donner une réponse claire aux patients HF sur le risque diabétogène des statines & traitements apparentés -quitte à prendre le parti d'une prise de risque consentie- se pose en absolue nécessité.

Pour tenter d'apporter des éléments de réponse supplémentaires à cette question nous avons décidé de comparer dans le registre HF Nantais la prévalence du diabète à celle de la population de référence puis d'analyser les caractéristiques clinico-biologiques des patients HeFH diabétiques pour tenter de dégager les précisions sur leur devenir ainsi que les éventuels facteurs prédictifs du NOD, utiles à l'optimisation de leur prise en charge.

III) ETUDE

A) Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique d'une cohorte de patients HeFH Nantais issue du registre HF Français, promu par la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (NSFA).

Ce registre informatique permet la collecte des données en ligne via le logiciel INTEGR@LIS® (Entreprise IBDC-A2COM) et leur stockage sur une base ORACLE®. Il est approuvé par le CCTIRS et la CNIL.

Conformément à la législation, avant la collecte des données, tous les patients majeurs inscrits ont donné leur consentement oral après information. Pour les mineurs, l'accord signé des deux parents était requis.

1) Sélection des patients

Tous les patients HeFH inscrits au registre Nantais d'Hypercholestérolémie Familiale, entre sa création le 27 février 2015 et le 9 Juillet 2019 ayant un score DLCN > 5 (selon la méthode de Nordestgaard - voir Annexe 1) ont été inclus.

2) Identification des patients diabétiques

Les patients pour lesquels le diagnostic de diabète était renseigné dans le registre@ lors de l'inscription ou lors de la dernière consultation au Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Nantes ont été listés pour procéder à la vérification de cette mention. Les informations utiles pour confirmation ont été extraites de leurs dossiers (papier ou numérique) archivés au CHU de Nantes.

Les critères utilisés pour le diagnostic positif du diabète suivent les recommandations de l'OMS : présence de deux glycémies à jeun $\geq 1,26\text{g/L}$ ou d'une glycémie aléatoire $\geq 2\text{g/L}$. Le seuil d'HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ n'a pas été utilisé.

Les trois sous types définis pour l'étude correspondent aux définitions suivantes :

- Type 1 : Positivité des anticorps anti-insuline et/ou anti-GAD et/ou anti IA2.
- Secondaire : Antécédents médico-chirurgical ou prise de traitements pourvoyeurs d'hyperglycémie, pour lesquels l'hyperglycémie est plus une conséquence qu'une maladie associée.
- Type 2 : Par défaut, tous les autres cas.

3) Paramètres étudiés

Notre base de données s'est construite en deux temps : regroupement des informations clinico-biologiques des patients disponibles dans le registre en ligne, complétées dans un second temps par les données relatives au diagnostic, traitement et caractéristiques cliniques des patients diabétiques disponibles aux archives du CHU de Nantes.

a) Paramètres communs à l'ensemble des patients HF

- Caractéristiques socio-démographiques et cliniques : âge, sexe, IMC, Tabagisme (ancienneté et éventuel sevrage), HTA (si PAS > 140mmHg et/ou PAD > 90mmHg et/ou traitement anti hypertenseur)
- Modalités du traitement par statines lors de l'inscription au registre : DCI, posologie, intensité (voir Annexe 2), Levure de riz rouge (Lovastatine), année d'initiation, intolérance éventuelle (hépatique ou musculaire)
- Prise d'autres traitements hypolipémiants lors de l'inscription : ézetimibe, questran, PCSK9-mAbs, fibrates, LDL-aphérèse, niacine, acides gras oméga 3 (sans précision sur la posologie ou la date d'initiation pour ces derniers)
- Prise d'un traitement cardiotrope susceptible d'élever la glycémie lors de l'inscription dans le registre : bêtabloquants ou diurétiques thiazidiques
- Caractéristiques biologiques propres à l'HF : LDLc maximal, CT maximal entendus comme les valeurs biologiques les plus fortes dosées avant traitement ou éventuellement extrapolées à partir des valeurs sous traitement (en tenant compte de l'intensité des traitements et de la baisse attendue moyenne du LDLc)
- Caractéristiques cliniques propres à l'HF : présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes tendineux, arc cornéen avant l'âge de 45 ans), année du diagnostic
- Score DLCN (Annexe 1)
- Antécédents cardiovasculaires coronariens ou non coronariens, CAC score et âge au premier évènement cardiovasculaire
- Bilans lipidiques à jeun, à l'inclusion et lors de la dernière consultation
- Résultat de l'analyse génétique si effectuée dans l'un des cinq centres agréés français : Paris (Pitié-Salpêtrière ou Saint Antoine), Boulogne (Ambroise Paré), Lyon (Groupement Hospitalier Est) ou Lille (CHRU).

b) Variables propres aux patients diabétiques

- Arguments utiles au typage du diabète : antécédents familiaux de diabète au premier ou second degré et circonstances diagnostiques (âge, IMC, HbA_{1c}, GAJ, présence de complications microvasculaires, révélation cétosique), traitement initial prescrit, antécédents médico chirurgicaux ou traitements responsables de diabètes secondaires

- Année du diagnostic

- Evolution du diabète : complications microvasculaires dernières HbA_{1c} et traitement lors de la dernière consultation

Les bilans biologiques devaient être réalisés à jeun mais pouvaient être prélevés dans un laboratoire de ville, au CIC ou au CHU de Nantes selon les circonstances.

4) Analyse statistique

Cette étude est construite pour répondre aux trois questions suivantes :

- La prévalence du diabète dans la cohorte de patients HeFH est t'elle différente de celle du bassin de population dont elle est issue ? (critère d'évaluation principal)

- Quelles sont les différences cliniques, biologiques ou thérapeutiques observables entre les patients HF diabétiques et non diabétiques ? (critères d'évaluation secondaires)

- Quels sont le profil et l'évolution des diabètes diagnostiqués chez ces patients ?(critères d'évaluation secondaires)

Les résultats sont exprimés de la façon suivante :

(i) pour les variables qualitatives, l'effectif et le pourcentage associés à chaque modalité sont donnés. Les intervalles de confiance à 95% des proportions ont été calculés par la méthode binomiale exacte.

(ii) pour les variables quantitatives, en cas de distribution gaussienne, la moyenne et l'écart-type de chaque variable sont donnés. En cas de distribution non gaussienne c'est la médiane et l'intervalle interquartile qui sont donnés.

Pour la comparaison entre les groupes présentant et ne présentant pas de diabète, nous avons utilisé les tests suivants :

- Comparaison des variables qualitatives : test exact de Fisher testant l'indépendance de deux variables

- Comparaison des variables quantitatives en cas de distribution gaussienne : test T de Student sur séries non appariées en cas d'homoscédasticité (égalité des variances) ou, à défaut, test de Welch
- Comparaison des variables quantitatives en cas de distribution non gaussienne : test de Wilcoxon sur les rangs (séries non appariées).

Le seuil de significativité alpha (erreur de premier type) était fixé à 0.05. S'agissant d'une analyse exploratoire, l'inflation du risque alpha attribuable à la multiplicité des tests n'a pas directement été prise en compte.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.5.1 (interface Rstudio) ou à partir des calculateurs en ligne du site de l'Université de Californie à San Francisco UCSF (Clinical & Translational Science Institute, <http://www.sample-size.net>).

B) Résultats

1) Comparaison de la prévalence du diabète entre le registre et la population générale

Entre le 27 février 2015 et le 9 Juillet 2019, 817 patients HF ont été inscrits au registre nantais. Il n'y avait aucun patient HoFH (4 dHeFH et 4 cHeFH). Nous avons exclus de la présente analyse 249 patients présentant un score DLCN ≤ 5 (Figure 9). Parmi les 568 patients correspondant aux critères d'inclusion, 158 ont une HF « probable » et 410 une HF « définie » selon le score DLCN. Sur la totalité de l'effectif, 34 ont été assignés dans le groupe « diabète », soit **6,0%** IC₉₅ [4.2 % - 8.3 %]. Si on considère uniquement les patients HeFH avec confirmation génétique (16/299, VSI exclus) cette proportion est de **5,3 %** IC₉₅ [3.1 % - 8.5 %] et uniquement ceux avec un DT2 dans cette même catégorie (12/299) la proportion est de 4,0 % IC₉₅ [2.1 % - 6.9 %]. La valeur de 6,0 % est supérieure aux données 2017 de l'Observatoire Régional de Santé des Pays de la Loire où **4,6 %** des Ligériens (3,9 % des femmes et 5,3 % des hommes) sont diabétiques (i.e *traités par un médicament antidiabétique oral ou par insuline ou admis en affection de longue durée ou hospitalisés en 2017 avec un diagnostic CIM-10 principal, relié ou associé de diabète*). En Loire-Atlantique et en Vendée, les deux départements dont sont issus la majorité de notre population, les prévalences sont respectivement de 3,9 % et 5,4 %. Notre région a une prévalence inférieure à la moyenne nationale estimée à **5,0 %** d'après les données 2016 publiées par Santé Publique France.

Sur les 34 patients HeFH diabétiques, on dénombre deux « DT1 » et 4 « Secondaire », correspondant aux situations suivantes : Syndrome de Dunningan, Hémochromatose, Traitement par neuroleptiques atypiques puis diagnostic de Phéochromocytome, Pancréatite aigüe lithiasique.

Les 2 patients pour lesquels le diagnostic de diabète a été porté pendant le suivi se présentent comme des DT2. Il s'agit d'un homme de 36 ans avec DLCN à 15 à l'inclusion, devenu diabétique après 11 ans de suivi, HBA1c 6,8 % à la découverte et d'une femme de 49 ans avec DLCN à 14 à l'inclusion, devenue diabétique après 21 mois de suivi (HBA1c à la découverte non renseignée). Tous deux ont reçu de la Metformine comme premier traitement.

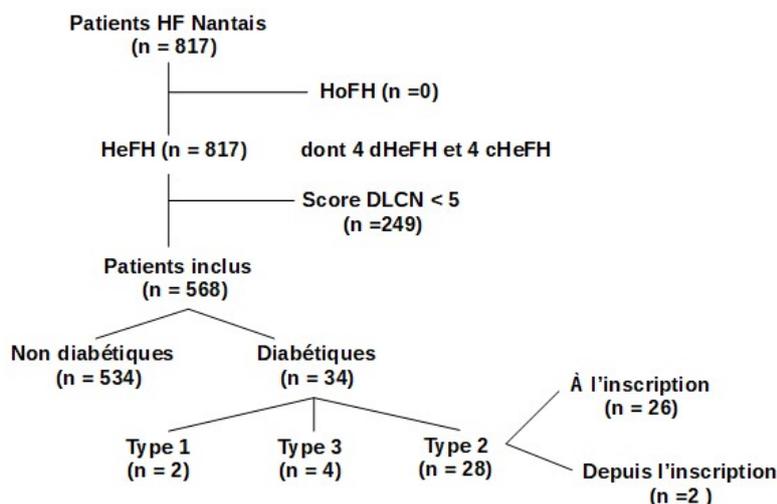


Figure 9 : Flow Chart Patients

2) Comparaison des patients HeFH du registre selon la présence ou non d'un diabète

Les caractéristiques des patients HF diabétiques (n=34) et non-diabétiques du registre (n=534) sont résumées dans les tableaux 6.a et 6.b. Les patients diabétiques se distinguent cliniquement par leur âge ($61,4 \pm 13,1$ vs $50,6 \pm 17,7$ ans avec $p = 0,0005$) et leur IMC plus élevés ($30,1 \pm 6,8$ vs $25,8 \pm 5,2$ kg/m² avec $p < 0,0001$). Ils sont plus fréquemment tabagiques ($p = 0,0089$) et hypertendus ($50,0$ VS $16,6$ %. $p < 0,0001$).

La prévalence de la coronaropathie ne diffère pas entre les deux groupes mais la fréquence des évènements cardiovasculaires non coronariens (AVC ou AOMI) est significativement plus élevée chez les patients diabétiques à l'inclusion ($14,7$ % vs $5,4$ % avec $p = 0,043$).

Au plan biologique, la moyenne du LDLc max ne diffère pas significativement de celle des patients normoglycémiques mais leur LDLc à l'inclusion est plus faible ($1,16$ vs $1,44$ g/L, $p = 0,035$) vraisemblablement en rapport avec un traitement par statines un peu plus fréquent ($69,6$ % vs $79,4$ %, $p = 0,17$), d'avantage intensif, avec un recours significativement plus fréquent aux statines de forte intensité comme la rosuvastatine ($p = 0,024$).

La moyenne des TG est plus élevée (1,74 vs 1,37 g/L avec $p = 0,012$) sans différence significative sur le HDLc (0,55 g/L vs 0,51g/L, $p = 0,17$).

Au plan génétique, les mutations *PCSK9* sont légèrement plus fréquentes chez les patients diabétiques (14,3 % vs 3,3 %, pour respectivement 3 et 11 patients, $p = 0,044$). Aucune différence significative n'est observée pour les mutations sur les gènes *ApoB* et *LDLR*.

3) Présentation clinicobiologique des patients diabétiques

Les caractéristiques des patients HF diabétiques sont résumées dans le Tableau 7. Les diabètes diagnostiqués sont majoritairement de type 2 (82,4%) en accord avec l'âge $52,7 \pm 13,7$ ans et l'IMC $29,5 \pm 5,9$ kg/m² au moment du diagnostic.

Le mode de révélation correspond également au profil « type 2 » avec une symptomatologie initiale discrète : aucune complication microangiopathique rapportée, hyperglycémie modérée avec GAJ 7,9 mmol/L (6,9 – 10,3 mmol/L) et HbA_{1c} 6,8 % (6,3 - 8,3%), peu de présentations cétosiques ou de diagnostics portés au décours d'hospitalisation, car souvent précédés par une phase d'intolérance au glucose ayant justifiée un suivi glycémique rapproché.

Cependant on observe que dans 82,4 % (n=28/34) des cas aucun antécédent familial de diabète n'était connu. Du fait de ce faible nombre d'occurrences familiales de diabète, aucune correspondance n'a pu être faite entre l'héritabilité de l'HF et celle du diabète.

4) Imputabilité des statines dans l'apparition du diabète

Le diabète est en moyenne connu depuis 5 ans (1,0 à 9,2 ans) à l'inclusion dans le registre. On note que 67,6 % (n=23/34) des patients ont été traités par statines avant le diagnostic de diabète avec une médiane de 2,5 ans (0 - 15 ans). Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la fréquence des intolérances musculaires (les plus fréquentes) ou hépatiques entre les deux groupes.

5) Evolution du diabète

Les patients présentent un équilibre glycémique satisfaisant, à en juger par le faible recours à l'insulinothérapie (d'emblée limitée aux 2 patients DT1 et pour 4 autres patients initiée à distance du diagnostic), et à leur médiane d' HbA_{1c} en fin de suivi, proche des cibles thérapeutiques à 6,8 % (6,3 - 8,3 %). Les complications microangiopathiques sont peu fréquentes avec un recul moyen de 28 ans (suivi supérieur à 30 ans pour 12 patients, maximum 48 ans), avec 3 cas de néphropathie (microalbuminurie positive sans altération du DFG), 3 cas de neuropathie (dont une mixte, à composante éthylique) et 2 cas de rétinopathie (1 seul traitement par panphotocoagulation nécessaire).

Tableau 6.a. Comparaison des deux populations, diabétique et non diabétique (N = 568)

	Population HF non diabétique (n ₁ = 534)	Population présentant un diabète (n ₂ = 34)	p-value	Effectif (n ₁ /n ₂)
Caractéristiques socio-démographiques et cliniques				
Age (années)	50.6 ± 17.7	61.4 ± 13.1	0.0005	(534/34)
Sexe féminin	272 (50.9 %)	19 (55.9 %)	0.60	(534/34)
IMC (kg/m ²)	25.8 ± 5.2	30.1 ± 6.8	<0.0001	(401/30)
Tabagisme			0.0089	(518/34)
<i>Actif</i>	79 (15.3 %)	5 (14.7 %)		
<i>Fumeur sévère < 3 ans</i>	23 (4.4 %)	2 (5.9 %)		
<i>Fumeur sévère ≥ 3 ans</i>	74 (14.3 %)	13 (38.2 %)		
<i>Fumeur sévère, SAI</i>	17 (3.3 %)	0 (0 %)		
<i>Non-fumeur</i>	325 (62.7 %)	14 (41.2 %)		
HTA connue	87 (16.6 %)	17 (50 %)	<0.0001	(523/34)
PA systolique (mmHg)	124 ± 14	133 ± 18	0.0042	(300/26)
PA diastolique (mmHg)	75 ± 9	77 ± 10	0.28	(300/26)
Statines				
Statines : oui (hors LRR)	358 (69.6 %)	27 (79.4 %)	0.25	(514/34)
Statines : DCI			0.05	(358/27)
<i>Atorvastatine</i>	141 (39.4 %)	9 (33.3 %)		
<i>Fluvastatine</i>	19 (5.3 %)	2 (7.4 %)		
<i>Pravastatine</i>	23 (6.4 %)	0 (0 %)		
<i>Rosuvastatine</i>	131 (36.6 %)	16 (59.3 %)		
<i>Simvastatine</i>	44 (12.3 %)	0 (0 %)		
Statines : intensité			0.77	(350/27)
<i>Faible</i>	26 (7.4 %)	1 (3.7 %)		
<i>Modérée</i>	142 (40.6 %)	10 (37,0 %)		
<i>Forte</i>	182 (52.0 %)	16 (59.3 %)		
Durée du traitement, en années	10 (1-20)	13 (3-27)	0.22	(309/17)
Intolérance musculaire	102 (19.2 %)	8 (23.5 %)	0.51	(532/34)
Intolérance hépatique et cytolysé			0.46	(532/34)
<i>Non</i>	523 (98.3 %)	33 (97.1 %)		
<i>Oui, cytolysé < 3N</i>	7 (1.3 %)	1 (2.9 %)		
<i>Oui, cytolysé ≥ 3N</i>	2 (0.4 %)	0 (0 %)		
Autres hypolipémiants				
<i>Ezétimibe</i>	170 (32.1 %)	11 (34.4 %)	0.85	(530/32)
<i>Questran</i>	9 (1.7 %)	0 (0 %)	1	(530/32)
<i>Anticorps anti-PCSK9</i>	42 (8 %)	2 (6.7 %)	1	(528/30)
<i>Levure rouge de riz</i>	7 (1.3 %)	1 (3.1 %)	0.38	(530/32)
<i>Fibrates</i>	14 (2.6 %)	2 (6.2 %)	0.23	(530/32)
<i>Phytostérol</i>	0	0	-	-
<i>Omega 3</i>	0	0	-	-
<i>LDL-aphérèse</i>	5 (0.9 %)	1 (2.9 %)	0.31	(532/34)
<i>Niacine</i>	0	0	-	-
Autres traitements				
<i>Beta-bloquants</i>	103 (19.4 %)	5 (14.7 %)	0.65	(532/34)
<i>Diurétiques</i>	13 (2.4 %)	1 (2.9 %)	0.58	(532/34)

Les données catégorielles sont présentées sous la forme n (%). Les données quantitatives sont résumées par leur moyenne ± écart-type en cas de distribution considérée comme gaussienne ou, à défaut, par leur médiane (25^{ème} – 75^{ème} percentile). LRR : levure rouge de riz ; SAI = sans autre information

Tableau 6.b Comparaison des deux populations, diabétique et non diabétique (N = 568)

	Population HF non diabétique (n ₁ = 534)	Population présentant un diabète (n ₂ = 34)	p-value	Effectif (n ₁ /n ₂)
Sévérité de l'PHF				
<i>Xanthomes</i>	90 (16.9 %)	8 (23.5 %)	0.35	(534/34)
<i>Arc cornéen</i>	54 (11.0 %)	6 (18.8 %)	0.25	(489/32)
<i>Cholestérol total maximal (g/L)</i>	3.90 ± 0.79	3.78 ± 0.83	0.42	(393/29)
<i>LDL-c maximal (g/L)</i>	2.94 ± 0.68	2.84 ± 0.72	0.43	(503/32)
Événement cardiovasculaire				
≥ 1 antécédent cardiovasculaire	175 (33.5 %)	16 (47.1 %)	0.13	(523/34)
≥ 1 antécédent coronarien	163 (31.2 %)	13 (38.2 %)	0.45	(523/34)
≥ 1 antécédent vasculaire	28 (5.4 %)	5 (14.7 %)	0.043	(523/34)
Age du 1 ^{er} événement CV, le cas échéant	44.4 ± 14.5	50.4 ± 10.6	0.13	(172/14)
ATCD cardiovasculaire familial	227 (54.6 %)	13 (54.2 %)	1	(416/24)
Score calcique coronaire (en UA)	18 (0-254)	65 (1-630)	0.24	(197/17)
Biologie à l'inclusion				
<i>Cholestérol total (g/L)</i>	2.52 ± 0.88	2.17 ± 0.74	0.031	(485/30)
<i>LDL-c (g/L)</i>	1.74 ± 0.82	1.37 ± 0.73	0.012	(504/33)
<i>HDL-c (g/L)</i>	0.55 ± 0.16	0.51 ± 0.17	0.17	(494/31)
<i>Triglycérides (g/L)</i>	1.16 ± 0.71	1.44 ± 0.57	0.035	(493/31)
<i>Apolipoprotéine B (g/L)</i>	1.10 (0.79-1.5)	1.40 (0.72-1.72)	0.65	(83/8)
<i>Lp(a) (g/L)</i>	0.10 (0-0.35)	0.10 (0-0.22)	0.81	(534/34)
<i>Créatininémie (µg/L)</i>	73.5 (63.9-85.8)	66.5 (56.8-83.5)	0.14	(160/20)
<i>TSH (mUI/L)</i>	1.88 ± 1.80	2.61 ± 1.09	0.43	(81/4)
Dernier bilan lipidique connu				
<i>Cholestérol total (g/L)</i>	2.34 ± 0.80	2.36 ± 0.87	0.87	(363/26)
<i>LDL-c (g/L)</i>	1.54 ± 0.74	1.54 ± 0.72	0.98	(388/25)
<i>HDL-c (g/L)</i>	0.55 ± 0.16	0.50 ± 0.16	0.11	(367/26)
<i>Triglycérides (g/L)</i>	0.98 (0.71-1.51)	1.19 (0.86-1.59)	0.26	(365/26)
Génétique				
Score DLCN total (max : 26)	13 (8-17)	12.5 (8.2-15.8)	0.86	(534/34)
Mutation recherchée			0.15	(416/28)
<i>Pas de mutation retrouvée</i>	105 (25.2 %)	9 (32.1 %)		
<i>Une mutation HeFH</i>	283 (68,0 %)	16 (57.1 %)		
<i>Un VSI</i>	21 (5,0 %)	1 (3.6 %)		
<i>Deux mutations, dont ≥ 1 VSI</i>	7 (1.7 %)	2 (7.1 %)		
Mutation identifiée			0.053	(329/21)
<i>LDL-R seul</i>	248 (76,0 %)	12 (57.1 %)		
<i>ApoB seul</i>	33 (10,0 %)	2 (9.5 %)		
<i>PCSK9 seul</i>	11 (3,3 %)	2 (9.5 %)		
<i>MLPA LDLR seul</i>	26 (8,0 %)	3 (14.3 %)		
<i>LDLR-LDLR</i>	4 (1.2 %)	0 (0 %)		
<i>LDLR-ApoB</i>	3 (0.9 %)	1 (4.8 %)		
<i>LDLR-PCSK9</i>	0 (0 %)	1 (4.8 %)		
<i>APOB-APOB</i>	2 (0.6 %)	0 (0 %)		
Au moins une mutation sur gène				
<i>LDL-R</i>	281 (85.4 %)	17 (81.0 %)	0.53	(329/21)
<i>ApoB</i>	35 (10.6 %)	2 (9.5 %)	1	(329/21)
<i>PCSK9</i>	11 (3.3 %)	3 (14.3 %)	0.044	(329/21)

Les données catégorielles sont présentées sous la forme n (%). Les données quantitatives sont présentées par moyenne ± écart-type en cas de distribution considérée comme gaussienne ou, à défaut, par médiane (25^{ème} – 75^{ème} percentile).

Tableau 7. Description de la population présentant un diabète

	Description	Effectif (N = 34)
Type de diabète		
Type 1	2 (5.9 %)	
Type 2	28 (82.4 %)	
Secondaire	4 (11.8 %)	
Au diagnostic du diabète		
Age	52.7 ± 13.7	32
IMC (kg/m ²)	29.5 ± 5.9	32
Cétose	3 (8.8 %)	34
Glycémie à jeun (mmol/L)	7.9 (6.9-10.3)	21
HbA _{1c} (%)	6.8 (6.3-8.3)	21
Complications microvasculaires	0	34
Traitement initial		34
	<i>RHD seul</i>	6 (17.6 %)
	<i>ADO et/ou analogue du GLP1</i>	26 (76.5 %)
	<i>Insulinothérapie (avec ou sans ADO)</i>	2 (5.9 %)
Imputabilité du traitement de l'HF		
Statines avant le diagnostic de DT	23 (67.6 %)	34
Nombre d'années sous statines avant Dg	2.5 (0-15)	32
Ancienneté du diabète à l'inclusion dans le registre (années)	5 (1-9.2)	32
ATCD familiaux connus de DT		34
	<i>Non</i>	28 (82.4 %)
	<i>Parent degré 1</i>	5 (14.7 %)
	<i>Parent degré 2</i>	1 (2.9 %)
ATCD familiaux de diabète chez parent HF	0	3
Evolution du diabète		
Dernière HbA _{1c} connue (%)	6.6 (6.1-7.3)	22
Traitement initial		34
	<i>RHD seul</i>	9 (26.5 %)
	<i>ADO et/ou analogue du GLP1</i>	19 (55.9 %)
	<i>Insulinothérapie (avec ou sans ADO)</i>	6 (17.6 %)
Complications		
	<i>Rétinopathie</i>	2 (5.9 %) N = 34
	<i>Néphropathie</i>	3 (8.8 %) N = 34
	<i>Neuropathie</i>	3 (8.8 %) N = 34
	<i>Coronaropathie</i>	21 (61,8 %) N = 34
	<i>AOMI</i>	4 (11,8 %) N = 34
	<i>AVC</i>	5 (14,7 %) N = 34

Les données catégorielles sont présentées sous la forme n (%). Les données quantitatives sont présentées par moyenne ± écart-type en cas de distribution considérée comme gaussienne ou, à défaut, par médiane (25^{ème} – 75^{ème} percentile).

C) Discussion

1) Principaux résultats de l'étude

- La prévalence du diabète est de 6,0 % sur l'ensemble de notre cohorte, 5,3 % dans l'analyse de sensibilité. Ces deux valeurs sont supérieures à la prévalence de la population source
- Il s'agit à 82,4 % de diabète type 2
- Les paramètres associés au diabète sont : l'âge ($p = 0.0005$), le syndrome métabolique avec l'IMC ($p < 0,0001$), l'HTA ($p < 0,0001$), l'hypertriglycémie ($p = 0,012$) et les mutations *PCSK9* ($p = 0.044$).
- La prévalence de la coronaropathie ne diffère pas entre les deux groupes mais la fréquence des événements cardiovasculaires non coronariens (AVC ou AOMI) est significativement plus élevée chez les patients diabétiques (14,7 % vs 5,4 % avec $p = 0,043$).
- Le traitement par statine n'est pas significativement associé à la survenue du diabète ($p = 0,17$).

2) Prévalence

Le premier résultat de cette étude ne concorde pas complètement avec les observations précédentes puisque dans notre cohorte la prévalence du diabète est faible mais supérieure à celle de la population de référence. Nous pouvons expliquer cette différence à la fois par la construction de l'étude et par des caractéristiques inhérentes aux patients.

Dans l'étude contrairement aux travaux espagnol et hollandais (47,49) nous avons regroupés les patients HF génétiquement confirmés et uniquement screenés sur les critères cliniques du DLCN. Nous sommes donc plus proches de la population d'HELLAS-FH (50) dans laquelle la prévalence était supérieure à celle des autres pays (mais non comparée à une référence locale). Par ailleurs, nous surestimons la prévalence du diabète en comptabilisant les patients DT1 et « secondaires » mais l'analyse de sensibilité considérant uniquement les cas de DT2 chez les patients HF confirmés génétiquement nous rapproche des valeurs régionales. Enfin la prévalence de la maladie dans les Pays de la Loire est un résultat général porté sans aucun appariement sur le sexe et l'âge.

Notre cohorte a un âge moyen global de 51,3 ans supérieur aux études suscitées et nous observons une fréquence de mutants *PCSK9* nettement supérieure à l'étude de Besseling (47)(uniquement 0,2 % des patients HF hollandais étaient porteurs de cette mutation).

3) Principaux facteurs cliniques et biologiques associés au diabète

Nous avons identifié ici l'âge, l'IMC, l'HTA, l'hypertriglycéridémie (avec également une tendance pour l'hypoHDLémie). Ces paramètres concordent avec les résultats des études de Waters et Ruscica (44,45) (prédiction d'un NOD chez les patients dyslipidémiques sous statines) et en partie avec les conclusions de Climent et al (49), spécifiquement portées dans la population HF. L'auteur avait également relevé le sexe masculin et l'exposition aux statines dans le registre HF espagnol. La discordance avec nos résultats peut être expliquée par l'effectif limité induisant un manque de puissance statistique.

Dans notre cohorte, la proportion de personnes n'ayant jamais fumé est plus importante chez les patients non diabétiques que chez les patients diabétiques. Nous interprétons ce paramètre comme le reflet *possible* d'un mode de vie global plus sain, contribuant à réduire le risque de diabète.

Les résultats biologiques mettent en évidence des différences notables entre les patients diabétiques et non diabétiques. Le profil lipidique des patients HF diabétiques fait ressortir une hypertriglycéridémie avec tendance à l'hypoHDLémie, évoquant le lipidogramme du syndrome métabolique. Ce profil est habituellement caractérisé par l'association des anomalies suivantes (106) : particules de LDLc denses et de petite taille lentement épurées, hyperchylomicronémie post prandiale, hypertriglycéridémie et hypoHDLémie. Il n'est cependant pas possible dans ce cas de dire s'il s'agit d'une conséquence de l'hyperglycémie ou un profil spontané favorisant la survenue d'un diabète puisque la médiane de l'ancienneté du diabète avant ce bilan est de 5 ans. Cependant l'hypertriglycéridémie n'a pas été identifiée dans les résultats préliminaires d'IT DIAB (107) comme un facteur associé à la bascule vers le diabète sous statines, un argument allant donc plutôt dans le sens de la conséquence que de la cause.

Ce profil lipidique proche des patients « spontanément DT2 » peut probablement expliquer la prévalence élevée des atteintes vasculaires *non coronariennes* dans le groupe HF diabétique, car classiquement les atteintes coronariennes dominent la présentation clinique des patients HF. Même si en soit, le tabagisme peut individuellement contribuer à accroître l'AOMI et l'HTA la fréquence des AVC.

4) Mutation PCSK9

Au plan génétique, nous avons observé une fréquence élevée de la mutation PCSK9-GOF dans le groupe des patients diabétiques. Bien qu'observé dans un échantillon de petite taille, ce résultat soulève un paradoxe intéressant : il va à l'encontre des études de randomisation mendélienne mais dans le sens des études expérimentales. En effet, d'un côté les analyses de polymorphisme

génétiq ue ont observé un risque accru de DT2 en cas de mutation PCSK9-LOF (69), alarmant donc plutôt sur les PCSK9-mAbs que les mutations associées à l'HF (cf II.C.2) et de l'autre, les travaux expérimentaux sur l'animal ou l'humain observent des taux circulants de PCSK9 positivement corrélés à l'insulinémie et à la glycémie des patients (106) laissant penser que les patients HF mutés PCSK9 sont plus insulino-résistants. Plus précisément, l'insulino-résistance hépatique des patients diabétiques induit un message dissocié de l'insuline dans le foie avec une perte de contrôle sur la néoglucogénèse via FOXO1 mais l'induction maintenue de SREBP1c qui favorise la lipogénèse et augmente les taux circulants de PCSK9.

5) Modalités thérapeutiques

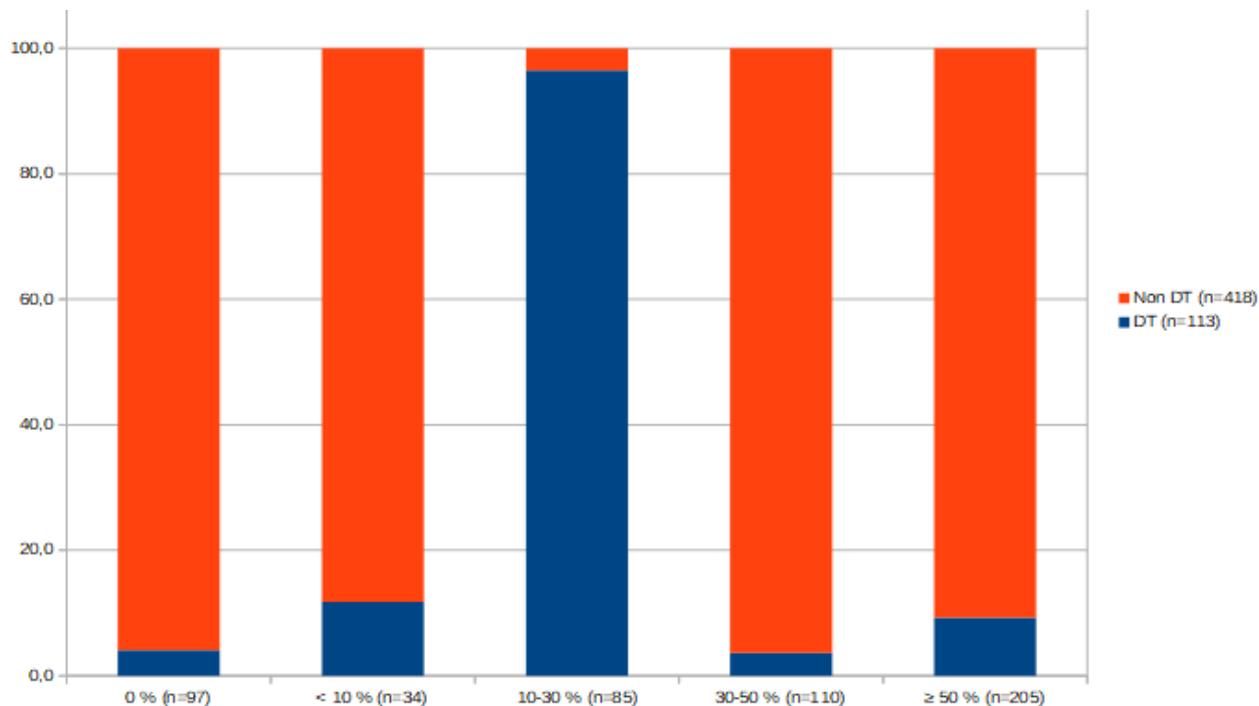
Notre étude n'a pas permis de montrer une différence statistiquement significative entre les deux groupes sur les modalités thérapeutiques hypolipémiantes, que ce soit en termes de puissance, de durée d'exposition ou de prise concomitante d'autres traitements hypolipémiants (hors statines). Néanmoins la temporalité est en faveur d'une responsabilité des statines puisque dans la majorité des cas l'exposition précède le diagnostic. De plus, les habitudes de prescription du centre vont dans le sens des conclusions des études détaillées dans la première partie de ce manuscrit : plus de patients sous rosuvastatine dans le groupe diabète pour aucun patient sous pravastatine étayant l'hypothèse de l'impact variable en fonction de la DCI. A contrario, nos résultats ne supportent pas l'idée que le risque de diabète augmente au prorata de la baisse du LDLc (reflet de la puissance du traitement), car nous n'avons pas observé de corrélation entre la fréquence du diabète et la réduction des taux de LDLc entre la valeur maximale et la valeur à l'inclusion (Figure 10). Ces deux constatations nécessiteraient d'être confirmées sur une plus grande cohorte.

6) Antécédents familiaux

Un dernier élément vient avec quelques réserves, appuyer l'implication des statines. On relève très peu d'antécédents familiaux de DT2 parmi les patients HF (après enquête familiale et vérification des dossiers patients). Ceci constitue une relative atypicité puisque cet argument est classiquement utilisé en faveur d'une classification en type 2. L'héritabilité de ce type de diabète a fait l'objet de nombreuses études, épidémiologiques et génétiques. Les analyses pangénomiques de la Genome Wide Association ont permis de relier près de 80 gènes impliqués dans la genèse pancréatique ou la sécrétion d'insuline à la survenue d'un DT2. On estime ainsi qu'avoir un apparenté diabétique au premier degré représente un risque individuel de 10 à 30 %, qui passe à 30-60 % pour deux parents diabétiques (d'après le Collège des Enseignant de la SFE). L'antécédent familial est pour cette raison fortement pondéré dans le « diabetes risk score », utilisé dans l'étude IT-DIAB(107) et ce paramètre fait aussi partie des critères cités dans les recommandations de l'ADA relatives à la prise

en charge de l'intolérance au glucose. Mais il est évident qu'un lien direct par essence ne peut exister, puisque ce paramètre nécessite de prendre en compte l'épigénétique, l'environnement et le mode de vie partagé par une famille.

Figure 10 : Pourcentage de patients diabétiques et non diabétiques en fonction de la diminution du LDLc (exprimée en % de réduction entre LDLmax et LDLc à l'inclusion).



7) Balance bénéfique/risque

Dans l'hypothèse d'une causalité (non formellement établie ici), les cas de diabètes ne sont pas associés à une forte morbidité. Les cas se présentant comme des types 2 sont majoritairement de bon pronostic. Seulement 4/28 (14 %) nécessitent une insulinothérapie après 1 à 4 ans de suivi. Les autres conservent un bon équilibre glycémique sous ADO-GLP1 voir RHD seules. La fréquence des patients contrôlés par régime seul augmente en fin de suivi (26,5 vs 17,6 % à la découverte) témoignant d'une bonne observance des RHD dans la cohorte sur la durée. Ce résultat reste à considérer avec réserve, un effet « centre de référence » couplé à un biais de suivi ne pouvant être exclus. Enfin, on observe une fréquence faible des complications micro vasculaires (en accord avec le bon équilibre glycémique) en dépit d'une exposition à un traitement par iHMGCOA prolongé et intensif allant dans le sens des observations de Nielsen (61) quant à l'innocuité microvasculaire des statines. Ces résultats portés avec un recul de plusieurs décennies, sont rassurants et ne remettent nullement en cause le bénéfice des statines chez les patients HF. Enfin diabète et HF étant tous deux

pourvoyeurs de complications macro vasculaires, il nous est impossible de conclure sur cet aspect évolutif du diabète puisque nous ne disposons pas d'une population de patients diabétiques contrôlée.

8) Forces et limites de l'étude

Les principales forces de notre étude sont : la primeur du propos en France, les nombreuses variables étudiées ayant permis d'émettre de nouvelles hypothèses d'association entre statines et NOD (mutation PCSK9 notamment) et la précision du recueil sur les caractéristiques du diabète (permise par la taille réduite de l'effectif et les CR types utilisés au CHU).

La portée de notre études est essentiellement limitée par la population de la cohorte, qui est non exhaustive (issue d'un registre) et monocentrique. Se restreindre au centre Nantais, limite également les conclusions relatives au diabète, qui s'appuient ici sur un petit effectif de patients (n=34) compte tenu de la (tout de même) faible prévalence de la maladie. Par ailleurs, un certain nombre de données manquantes sont à déplorer car nous avons majoritairement utilisé la base de données du registre national qui n'a pas été spécifiquement construite pour répondre à cette question. Enfin, nous n'avons pas d'appariement sur le sexe et l'âge pour le groupe contrôle concernant la prévalence du diabète ce qui réduit la pertinence de la comparaison.

D) Conclusion de l'étude

Ce travail réalisé sur une petite partie des patients du registre national nous a permis de faire les observations suivantes :

- l'âge est un facteur de risque de diabète dans la population HF
- les patients HeFH diabétiques ont un profil lipidique similaire aux patients diabétiques non HF qui ne se traduit pas par une augmentation des évènements cardiovasculaires coronariens par rapport aux patients HF non diabétiques
- les diabètes des patients HeFH ont une faible morbidité

Notre travail a manqué de puissance pour associer la prise de statines à une augmentation du risque de NOD mais un certain nombre d'arguments indirects (la temporalité, les habitudes de prescription, la rareté des antécédents familiaux) vont cependant dans ce sens. Enfin, cette étude ouvre des pistes de réflexion concernant :

- Un possible sur-risque d'AVC et d'AOMI en cas de diabète associé (pouvant conduire s'il se confirme à adapter le suivi de ces patients)

- Un lien entre les mutations PCSK9 et le risque de NOD qui nécessite confirmation sur un plus grand nombre de patients
- Une attention particulière quant à la prescription de Rosuvastatine, intéressante dans le traitement de l'HF compte tenu de son efficacité en terme de réduction du LDLc, mais pour qui on voit s'accumuler depuis la parution de l'étude JUPITER(34) de nombreux arguments pour une diabétogénicité accrue (63,88,90)(cf II.B.3).

CONCLUSION & PERSPECTIVES

L'identification des connexions entre les métabolismes glucidiques et lipidiques capables d'expliquer la diabétogénicité des statines est un sujet qui a fait couler beaucoup d'encre. Les hypothèses physiopathologiques évoquées dans les études sont multiples et restent difficiles à synthétiser.

Multiples car elles semblent incriminer fortement l'insulinosécrétion bien qu'il existe aussi des hypothèses *moins solidement établies* pour une altération conjointe de l'insulinosensibilité. Dans ce registre on peut citer entre autres : l'altération des stocks de GLUT4 par diminution du CoQ10, le défaut de transduction du signal de l'insuline sur les cellules cibles par absence d'isoprénylation des petites GTPases, la diminution de l'expression du PPAR γ qui perturbe la maturation des adipocytes et donc une baisse des sécrétions de leptine et d'adipokine avec relargage excessif de cytokines pro inflammatoires et d'acides gras libres, et plus spéculatif encore, des perturbations du microbiote intestinal.

Difficiles à synthétiser car la classe médicamenteuse des statines se révèle nettement hétérogène : l'affinité chimique, la voie de métabolisation cytochromique et l'hépatosélectivité apparaissent cruciales dans la pondération du risque diabétogène.

Actuellement si le niveau de preuve reste trop faible pour venir ébranler la recommandation première d'une prescription d'emblée maximale des statines les plus puissantes aux patients HF - par essence à très haut risque cardiovasculaire, on peut néanmoins tirer un certain nombre d'enseignements de leurs conclusions.

Elles attirent d'abord l'attention sur l'importance des recommandations nutritionnelles visant à contrôler le poids des patients traités. Elles brossent ensuite un profil de patient particulièrement à risque de développer un NOD sous statines (age, IMC, Tour de taille...) pouvant conduire à une vigilance particulière en terme de fréquence du dépistage (dont la rentabilité d'une augmentation reste à établir) et peut être ultérieurement sur des modalités de prescription. Elles montrent enfin, l'importance d'étudier précisément l'impact des traitements émergents sur le métabolisme glucidique, autant pour une meilleure compréhension mécanistique que dans la perspective future d'une prescription personnalisée.

Eu égard à ce que nous avons pu résumer, on peut formuler l'hypothèse que pour les patients *particulièrement à risque de NOD*, la Pitavastatine puisse venir remplacer l'Atorvastatine et la Rosuvastatine en première ligne, que l'intérêt de la co-prescription Statines/Ezetimibe soit renforcée ou la prescription d'anticorps anti PCSK9 facilitée...

Tout en gardant à l'esprit, que pour la population HF la baisse du LDLc restera l'objectif vital premier. Les recommandations allant dans le sens du « *lower is better* », avec des cibles thérapeutiques de LDLc régulièrement revues à la baisse, l'escalade thérapeutique ne pourra évidemment se faire autrement qu'en privilégiant la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

1. Migliara G, Baccolini V, Rosso A, D'Andrea E, Massimi A, Villari P, et al. Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of Guidelines on Genetic Testing and Patient Management. *Front Public Health* [Internet]. 25 sept 2017 [cité 29 janv 2019];5. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2017.00252/full>
2. Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci* [Internet]. déc 2016 [cité 2 juill 2019];23(1). Disponible sur: <http://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-016-0256-1>
3. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet Med*. juin 2018;20(6):591-8.
4. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S. The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene*. 15 janv 2015;555(1):23-32.
5. Rabès J-P, Béliard S, Carrié A. Familial hypercholesterolemia: experience from France. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(2):65-71.
6. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, Bonnefont-Rousselot D, Marques-Pinheiro A, Berge KE, et al. Description of a Large Family with Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Associated with the APOE p.Leu167del Mutation. *Hum Mutat*. 2013;34(1):83-7.
7. Blanco-Vaca F, Martín-Campos JM, Pérez A, Fuentes-Prior P. A rare STAP1 mutation incompletely associated with familial hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta*. déc 2018;487:270-4.
8. Baigent C, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GGD, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. :78.
9. Gidding SS, Ann Champagne M, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. déc 2015;132(22):2167-92.
10. Farnier M, Bruckert E, Boileau C, Krempf M. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). /data/revues/07554982/v42i6sP1/S0755498213004107/ [Internet]. 18 juin 2013 [cité 14 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/816212>
11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 1 déc 2013;34(45):3478-90.
12. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. oct 2018;277:483-92.

13. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2 août 2014;35(32):2146-57.
14. Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJP, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis.* mars 2014;233(1):219-23.
15. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.* oct 2016;4(10):850-61.
16. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñiz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 30 mai 2017;135(22):2133-44.
17. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimón L, López-Miranda J, et al. Lipoprotein(a) Levels in Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* mai 2014;63(19):1982-9.
18. Miname MH, Bittencourt MS, Moraes SR, Alves RIM, Silva PRS, Jannes CE, et al. Coronary Artery Calcium and Cardiovascular Events in Patients With Familial Hypercholesterolemia Receiving Standard Lipid-Lowering Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. nov 2018 [cité 10 août 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936878X1830932X>
19. Catapano AL, Wiklund O. Think Again About Cholesterol Survey. *Atheroscler Suppl.* 1 déc 2015;20:1-5.
20. Ferrières J, Bruckert é., Béliard S, Rabès J-P, Farnier M, Krempf M, et al. Hypercholestérolémie familiale : un risque cardiovasculaire largement sous-estimé. *Ann Cardiol Angéiologie.* févr 2018;67(1):1-8.
21. Austin MA. Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGE Prevalence Review. *Am J Epidemiol.* 1 sept 2004;160(5):407-20.
22. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2012;97(11):3956-64.
23. Benn M, Watts GF, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J.* 1 mai 2016;37(17):1384-94.
24. Schmidt N, Schmidt B, Dressel A, Gergei I, Klotsche J, Pieper L, et al. Familial hypercholesterolemia in primary care in Germany. Diabetes and cardiovascular risk evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) study. *Atherosclerosis.* nov 2017;266:24-30.

25. Bérard E, Bongard V, Haas B, Dallongeville J, Moitry M, Cottel D, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in France. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* janv 2019;11(1):117-8.
26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 18 juin 2015;372(25):2387-97.
27. Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. *Atherosclerosis.* nov 2018;278:307-14.
28. Santos R, Hovingh GK, Blom D, Soran H, Watts G, Lopez JA, et al. Long-Term Evolocumab Use in Subjects with Homozygous and Severe Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Primary Results of the Taussig Trial. *J Am Coll Cardiol.* 20 mars 2019;73(9 Supplement 1):1715.
29. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. SUMMARY OF OPEN-LABEL EXTENSION STUDY (AEGR-733-012) [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362548/>
30. Levin AA. Treating Disease at the RNA Level with Oligonucleotides. *N Engl J Med.* 3 janv 2019;380(1):57-70.
31. Duell PB, Santos RD, Kirwan B-A, Witztum JL, Tsimikas S, Kastelein JJP. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* juill 2016;10(4):1011-21.
32. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *The Lancet.* nov 1996;348(9038):1339-42.
33. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RDG, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the Development of Diabetes Mellitus: Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 23 janv 2001;103(3):357-62.
34. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 20 nov 2008;359(21):2195-207.
35. Culver AL. Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 23 janv 2012;172(2):144.
36. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet.* févr 2010;375(9716):735-42.
37. Preiss D. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA.* 22 juin 2011;305(24):2556.

38. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. FDA [Internet]. 26 juin 2019 [cité 4 juill 2019]; Disponible sur: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs>
39. Statines et risque de diabète: le rapport bénéfice/risque reste toujours positif - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Statines-et-risque-de-diabete-le-rapport-benefice-risque-reste-toujours-positif-Point-d-Information>
40. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* mai 2017;27(5):396-406.
41. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet.* nov 2016;388(10059):2532-61.
42. Macedo AF, Douglas I, Smeeth L, Forbes H, Ebrahim S. Statins and the risk of type 2 diabetes mellitus: cohort study using the UK clinical practice research datalink. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. déc 2014 [cité 14 août 2019];14(1). Disponible sur: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-14-85>
43. Wang K-L, Liu C-J, Chao T-F, Huang C-M, Wu C-H, Chen S-J, et al. Statins, Risk of Diabetes, and Implications on Outcomes in the General Population. *J Am Coll Cardiol.* oct 2012;60(14):1231-8.
44. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun C-C, et al. Predictors of New-Onset Diabetes in Patients Treated With Atorvastatin: Results From 3 Large Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol.* 5 avr 2011;57(14):1535-45.
45. Ruscica M, Macchi C, Morlotti B, Sirtori CR, Magni P. Statin therapy and related risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med.* juin 2014;25(5):401-6.
46. Vohl M-C, Gaudet D, Moorjani S, Tremblay G, Perron P, Gagné C, et al. Comparison of the effect of two low-density lipoprotein receptor class mutations on coronary heart disease among French-Canadian patients heterozygous for familial hypercholesterolaemia [Internet]. *European Journal of Clinical Investigation.* 1997 [cité 15 août 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2362.1997.1250669.x>
47. Besseling J, Kastelein JJP, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association Between Familial Hypercholesterolemia and Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA.* 10 mars 2015;313(10):1029.
48. Fuentes F, Alcalá-Díaz JF, Watts GF, Alonso R, Muñoz O, Díaz-Díaz JL, et al. Statins do not increase the risk of developing type 2 diabetes in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART study. *Int J Cardiol.* 15 déc 2015;201:79-84.
49. Climent E, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, Plana N, Sánchez R, Ros E, et al. Effect of LDL cholesterol, statins and presence of mutations on the prevalence of type 2 diabetes in

heterozygous familial hypercholesterolemia. *Sci Rep* [Internet]. 17 juill 2017 [cité 10 août 2019];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514105/>

50. Rizos CV, Elisaf MS, Skoumas I, Tziomalos K, Kotsis V, Rallidis L, et al. Characteristics and management of 1093 patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in Greece: Data from the Hellenic Familial Hypercholesterolemia Registry (HELLAS-FH). *Atherosclerosis*. oct 2018;277:308-13.
51. Amrock SM, Duell PB, Knickelbine T, Martin SS, O'Brien EC, Watson KE, et al. Health disparities among adult patients with a phenotypic diagnosis of familial hypercholesterolemia in the CASCADE-FHTM patient registry. *Atherosclerosis*. déc 2017;267:19-26.
52. Panz V, Immelman A, Paiker J, Pilcher G, Raal F. High-Dose Statin Therapy Does Not Induce Insulin Resistance in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Metab Syndr Relat Disord*. 20 juill 2012;10(5):351-7.
53. Skoumas J, Liontou C, Chrysohoou C, Masoura C, Aznaouridis K, Pitsavos C, et al. Statin therapy and risk of diabetes in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. nov 2014;237(1):140-5.
54. Skoumas I, Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Chrysohoou C, Michalakeas C, Georgakopoulos C, et al. Statin Therapy and Risk of Diabetes Mellitus in Aging Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Familial Combined Hyperlipidemia: A 10-Year Follow-Up: *Angiology* [Internet]. 6 juill 2017 [cité 10 août 2019]; Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.budistant.univ-nantes.fr/doi/pdf/10.1177/0003319717718331>
55. Perez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedí V, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, Plana N, et al. Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. mai 2019;284:245-52.
56. Ostrowska M, Adamski P, Koziński M, Navarese EP, Kubica J. Diabetogenic effect of statins: a comprehensive review on the clinical relevance, underlying pathomechanisms and rationale for tailored statin therapy. *Med Res J*. 29 janv 2016;3(4):145-53.
57. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. *Eur Heart J*. 4 août 2015;ehv340.
58. Cai R, Yuan Y, Zhou Y, Xia W, Wang P, Sun H, et al. Lower Intensified Target LDL-c Level of Statin Therapy Results in a Higher Risk of Incident Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 [cité 22 août 2019];9(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4133238/>
59. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 11 août 2012;380(9841):581-90.
60. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. 2010;375:8.
61. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. nov 2014;2(11):894-900.

62. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 11 nov 2008;337:a2423.
63. Brault M, Ray J, Gomez Y-H, Mantzoros CS, Daskalopoulou SS. Statin treatment and new-onset diabetes: A review of proposed mechanisms. *Metabolism*. juin 2014;63(6):735-45.
64. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. How do we know that statins are diabetogenic, and why? Is it an important issue in the clinical practice? *Kardiol Pol*. 14 août 2018;76(8):1217-23.
65. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 14 juill 2018;39(27):2526-39.
66. Han KH. Functional Implications of HMG-CoA Reductase Inhibition on Glucose Metabolism. *Korean Circ J*. 2018;48(11):951.
67. James H O’Keefe, US C Saint Lukes Hospital, Mid America Heart Institute, Kansas City, Missouri, DiNicolantonio JJ, Cardiovascular Research Scientist, Saint Lukes Hospital, Mid America Heart Institute, Kansas City, Missouri, US, Lavie CJ, Professor of Medicine, Medical Director, and Cardiac Rehabilitation and Prevention Director, Stress Testing Laboratory, Heart and Vascular Institute, Ochsner Clinical School, The University of Queensland School of Medicine, New Orleans, and Department of Preventive Medicine, Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, Louisiana, US, et al. The Influence of Statins on Glucose Tolerance and Incipient Diabetes. *US Endocrinol*. 2014;10(01):68.
68. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, Holmes MV, Engmann JEL, Shah T, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials. *Lancet*. 24 janv 2015;385(9965):351-61.
69. Lotta LA, Sharp StephenJ, Burgess S, Perry JRB, Stewart IsobelD, Willems SM, et al. Association between LDL-cholesterol lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes. *JAMA*. 4 oct 2016;316(13):1383-91.
70. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet*. août 2012;380(9841):565-71.
71. Collins PD, Sattar N. Glycaemic Effects of Non-statin Lipid-Lowering Therapies. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. déc 2016 [cité 3 févr 2019];18(12). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11886-016-0795-9>
72. Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng C-H, Kobayashi Y, Shapiro MF. Different Time Trends of Caloric and Fat Intake Between Statin Users and Nonusers Among US Adults: Gluttony in the Time of Statins? *JAMA Intern Med*. 1 juill 2014;174(7):1038.
73. Rützi S, Ehses JA, Sibling RA, Prazak R, Rohrer L, Georgopoulos S, et al. Low- and High-Density Lipoproteins Modulate Function, Apoptosis, and Proliferation of Primary Human and Murine Pancreatic β -Cells. *Endocrinology*. oct 2009;150(10):4521-30.

74. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, Timmins JM, Reuwer AQ, VasANJI Z, et al. β -cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med.* mars 2007;13(3):340-7.
75. Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ, Suchy FJ, Wang DQ -H., Ananthanarayanan M, et al. miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity. *EMBO Mol Med.* sept 2012;4(9):882-95.
76. Rickels MR, Goeser ES, Fuller C, Lord C, Bowler AM, Doliba NM, et al. Loss-of-Function Mutations in ABCA1 and Enhanced β -Cell Secretory Capacity in Young Adults. 2015;64:7.
77. Xia F, Xie L, Mihic A, Gao X, Chen Y, Gaisano HY, et al. Inhibition of Cholesterol Biosynthesis Impairs Insulin Secretion and Voltage-Gated Calcium Channel Function in Pancreatic β -Cells. *Endocrinology.* oct 2008;149(10):5136-45.
78. Vikman J, Jimenez-Feltström J, Nyman P, Thelin J, Eliasson L. Insulin secretion is highly sensitive to desorption of plasma membrane cholesterol. *FASEB J [Internet].* 19 sept 2008 [cité 23 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.fasebj.org/doi/abs/10.1096/fj.08-105734>
79. Zúñiga-Hertz JP, Rebelato E, Kassan A, Khalifa AM, Ali SS, Patel HH, et al. Distinct pathways of cholesterol biosynthesis impact on insulin secretion. *J Endocrinol.* 1 janv 2015;224(1):75-84.
80. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet β -cells. *Br J Pharmacol.* mars 1999;126(5):1205-13.
81. Hao M, Head WS, Gunawardana SC, Hasty AH, Piston DW. Direct Effect of Cholesterol on Insulin Secretion: A Novel Mechanism for Pancreatic β -Cell Dysfunction. *Diabetes.* 1 sept 2007;56(9):2328-38.
82. Busanello ENB, Marques AC, Lorza-Gil E, Oliveira HCF de, Vercesi AE. Mitochondrial Oxidative Stress and Calcium-Dependent Permeability Transition are Key Players in the Mechanisms of Statins-Associated Side Effects. In: Taskin E, Guven C, Sevgiler Y, éditeurs. *Mitochondrial Diseases [Internet].* InTech; 2018 [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/mitochondrial-diseases/mitochondrial-oxidative-stress-and-calcium-dependent-permeability-transition-are-key-players-in-the->
83. Raygan F, Rezavandi Z, Dadkhah Tehrani S, Farrokhian A, Asemi Z. The effects of coenzyme Q10 administration on glucose homeostasis parameters, lipid profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Eur J Nutr.* 1 déc 2016;55(8):2357-64.
84. Zhao S-P, Zhao W. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study. *Drug Des Devel Ther.* nov 2015;6211.
85. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial Dysfunction in Diabetes: From Molecular Mechanisms to Functional Significance and Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 15 févr 2010;12(4):537-77.
86. Perego C, Da Dalt L, Pirillo A, Galli A, Catapano AL, Norata GD. Cholesterol metabolism, pancreatic β -cell function and diabetes. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*

[Internet]. avr 2019 [cité 18 juin 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443919301231>

87. Baker WL, Talati R, White CM, Coleman CI. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* janv 2010;87(1):98-107.
88. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* avr 2013;111(8):1123-30.
89. Shi D, Xie T, Deng J, Niu P, Wu W. CYP3A4 and GCK genetic polymorphisms are the risk factors of tacrolimus-induced new-onset diabetes after transplantation in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 2018;74(6):723-9.
90. Salunkhe VA, Elvstam O, Eliasson L, Wendt A. Rosuvastatin Treatment Affects Both Basal and Glucose-Induced Insulin Secretion in INS-1 832/13 Cells. *Claret M, éditeur. PLOS ONE.* 17 mars 2016;11(3):e0151592.
91. Jiang Z, Yu B, Li Y. Effect of Three Statins on Glucose Uptake of Cardiomyocytes and its Mechanism. *Med Sci Monit.* 11 août 2016;22:2825-30.
92. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis.* août 2015;241(2):409-18.
93. Park J-B, Jung J-H, Yoon YE, Kim H-L, Lee S-P, Kim H-K, et al. Long-term Effects of high-dose pitavastatin on Diabetogenicity in comparison with atorvastatin in patients with Metabolic syndrome (LESS-DM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. déc 2017 [cité 3 févr 2019];18(1). Disponible sur: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-2229-4>
94. Arnaboldi L, Corsini A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. *Atheroscler Suppl.* janv 2015;16:1-27.
95. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, Averna M, Bertolini S, Calandra S, et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atheroscler Suppl.* oct 2017;29:17-24.
96. Saito I, Azuma K, Kakikawa T, Oshima N, Hanson ME, Tershakovec AM. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of ezetimibe on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* [Internet]. 1 mai 2015 [cité 24 juill 2019];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450465/>
97. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2018;60(2):229-39.
98. Zhong Y, Wang J, Gu P, Shao J, Lu B, Jiang S. Effect of Ezetimibe on Insulin Secretion in db/db Diabetic Mice. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:1-6.

99. Chang E, Kim L, Choi JM, Park SE, Rhee E-J, Lee W-Y, et al. Ezetimibe Stimulates Intestinal Glucagon-Like Peptide 1 Secretion Via the MEK/ERK Pathway Rather Than Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibition. *Metabolism*. mai 2015;64(5):633-41.
100. Yoon JS, Moon JS, Kim Y-W, Won KC, Lee HW. The Glucotoxicity Protecting Effect of Ezetimibe in Pancreatic Beta Cells via Inhibition of CD36. *J Korean Med Sci*. 2016;31(4):547.
101. Da Dalt L, Ruscica M, Bonacina F, Balzarotti G, Dhyani A, Di Cairano E, et al. PCSK9 deficiency reduces insulin secretion and promotes glucose intolerance: the role of the low-density lipoprotein receptor. *Eur Heart J*. 21 janv 2019;40(4):357-68.
102. Langhi C, Le May C, Gmyr V, Vandewalle B, Kerr-Conte J, Krempf M, et al. PCSK9 is expressed in pancreatic δ -cells and does not alter insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. déc 2009;390(4):1288-93.
103. Cao Y-X, Liu H-H, Dong Q-T, Li S, Li J-J. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. juin 2018;20(6):1391-8.
104. de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis With Over 96,000 Patient-Years. *Diabetes Care*. févr 2018;41(2):364-7.
105. Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Sourlas A, Silverio D, Hilario E, Montan PD, et al. Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia. *Diseases [Internet]*. 13 juill 2018 [cité 15 juill 2019];6(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163360/>
106. Dijk W, Cariou B. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors in people with diabetes and dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab*. avr 2019;21(S1):39-51.
107. Smati S. Impact des statines sur le risque de diabète de type 2 chez les sujets prédiabétiques : résultats de l'étude prospective IT-DIAB. 2016.
108. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*. juill 2014;63(25):2889-934.

ANNEXE 1 – SCORES DIAGNOSTIQUES

DLCC - Dutch Lipid Clinic Criteria ¹	
Groupe 1 : Histoire Familiale (Apparentés au 1 ^{er} degré)	
A) Atteinte coronaire et vasculaire prématurée (Hô <55 ; Fê < 60 ans) OU LDL-c > 95 ^{eme} percentile	+1
B) Xanthome tendineux ou arc cornéen OU Enfants (age < 18 ans) avec LDL-c > 95 ^{eme} percentile	+2
Groupe 2 : Histoire Clinique	
A) Atteinte Coronaire prématurée (Hô <55, Fê <60 ans)	+2
B) AVC ou AOMI prématurée (Hô <55, Fê <60 ans)	+1
Groupe 3 : Examen Physique	
A) Xanthomes tendineux	+6
B) Arc Cornéen	+4
Groupe 4 : Analyse Biologique	
A) LDLc > 8,5 Mm	+8
B) 6,5 < LDLc < 8,4 mM	+5
C) 5 < LDLc < 6,4 mM	+3
D) 4 < LDLc < 4,9 mM	+1
Groupe 5 : Mutation identifiée (LDLR- PCSK9 - APOB)	+8
FH Certaine > 8pts ; FH Probable 6-8 pts ; FH Possible 3-5 pts FH peu probable 0-2 pts // Dépistage Génétique > 5 pts	

Attention, par groupe on ne choisira qu'une seule valeur, toujours la plus élevée.

US MEDPED - US Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths ²				
Age	1 ^{er} degré	2nd degré	3ème degré	Population générale
< 20	5,7	5,9	6,2	7
20-29	6,2	6,5	6,7	7,5
30-39	7,0	7,2	7,5	8,8
≥ 40	7,5	7,8	8,0	9,3
CT en mmol/L ; degrés de proximité de parenté avec le cas index				

¹ Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MAW, Kastelein JJP. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med.* févr 2004;4(1):59-65.

² Hsia SH, Connelly PW, Hegele RA. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in affected relatives using pedigree tracing. *Clin Biochem.* août 1996;29(4):371-7.

SBR - SIMON BROOME REGISTER CRITERIA ³	
FH certaine	Possible FH
1) Critère Biologique Obligatoire (en g/L) Age > 16 ans : CT > 2,90 ou LDLc > 1,90 Age < 16 ans : CT > 2,60 ou LDLc > 1,55	
2) Un des deux critères suivants * <i>Xanthomes Tendineux</i> - chez l'individu - chez des apparentés aux 1 ^{er} ou 2nd degrés * <i>Mutation identifiée d'un des gènes :</i> - LDLR - PCSK9 - APOB100	2) Un des deux critères suivants * <i>Antécédent Familial d'IDM</i> - avant 60 ans chez un apparenté du 1 ^{er} degré - avant 50 ans chez un apparenté du 2nd degré * <i>Dosage de CT élevé chez des apparentés</i> - CT > 2,90 chez un adulte au 1 ^{er} ou 2nd degré - CT > 2,60 chez un indiv < 16 ans au 1 ^{er} degré

FAMCAT - Familial Hypercholesterolaemia Case Ascertainment Tool ⁴
Bilan biologique avec le plus fort taux de cholestérol enregistré
1) Taux de Cholestérol Total ou LDLc Ideal CT ≤ 5 ou LDLc ≤ 3.3 Elevé 5 < CT to ≤6.5 ou LDLc >3.3 to ≤4.1 Très Elevé CT >6.5 to ≤7.5 OR LDLc >4.1 to ≤4.9 Extreme CT > 7.5 OR LDLc > 4.9
2) Age du patient 16-24 / 25-34 / 35-44 / 45-54 / 55-64 / 65 -74 / 75-84 / plus de 85 ans
3) Taux de Triglycéride Ideal Limite Elevé Très Elevé Non rapporté
4) Traitement Hypolipémiant concomittant Aucune Fibrates, Acide Biliaire, Acide Nicotinique Statine « Faible » <i>Fluva, Prava</i> ≤ 40 mg/j; <i>Simva</i> ≤ 10 mg/j Statine « Moyenne » <i>Fluva, Prava</i> 80 mg/j; <i>Simva</i> 20-40 mg/j ; <i>Atorva</i> ≤ 10 mg/j; <i>Rosuva</i> 5 mg/j Statine « Forte » <i>Simva</i> 80 mg; <i>Atorva</i> ≥ 20 mg/j; <i>Rosuva</i> ≥ 10 mg/j

Conversion des taux de CT et LDLc	
1g/L = 2,6mmol/L	1mmol = 0,39g/L

³ Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 12 oct 1991;303(6807):893-6.

⁴ Weng SF, Kai J, Andrew Neil H, Humphries SE, Qureshi N. Improving identification of familial hypercholesterolaemia in primary care: Derivation and validation of the familial hypercholesterolaemia case ascertainment tool (FAMCAT). *Atherosclerosis*. févr 2015;238(2):336-43.

ANNEXE 2 : PUISSANCE DES STATINES

Méthode Utilisée : ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline 2013

	Forte	Modérée	Faible
↓ LDLc	> 50 %	30 – 50 %	< 30 %
Atorvastatine	40 – 80	10 – 20	
Fluvastatine		40 (BIQ) – 80 (LP)	20 – 40
Lovastatine		40	20
Pitavastatine		2 – 4	1
Pravastatine		40 – 80	10 – 20
Rosuvastatine	20 – 40	2,5 – 5 – 10	
Simvastatine	80	20 – 40	10

D'après Stone et al. JACC - ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline 2013 (108)
(BIQ : Bi quotidienne et LP : Libération Prolongée)

Méthode Alternative : « STI ou Statin treatment intensity product »

SIMVA	10	20	40	80
ATORVA		10	15	20 40
PRAVA	40	80		
LOVA	20	40 80		
FLUVA	40	80		
ROSUVA			5	10

1 unité d'intensité arbitraire = 40 mg de SIMVA = 15 mg d'ATORVA = 5 mg de ROVA

1/2 unité d'intensité arbitraire = 80mg de PRAVA ou FLUVA = 40 à 80mg de LOVA

STI = (unités attribuées au traitement) * (durée du traitement en mois)

Faible STI	STI Modéré	Fort STI
25-54	55-110	> 110

D'après les travaux de Skoumas (2014-2017) (53,54)

ANNEXE 3 : REDUCTION DU RCV SOUS STATINES

Les métaanalyses du CTT, ont permis de définir la formule suivante :

$$\varepsilon = (1-0,78^n) \times R \text{ ou } RR = 0,78^n$$

avec :

ε , le nombre d'ECV évités pour 100 personnes traitées pendant 10 ans

n, la réduction obtenue du LDLc en mmol

R, le risque cardiovasculaire en % à 10 ans.

RR, risque relatif

Explication du calcul évoqué par Perez-Calahorra (2019) :

avec les résultats de l'étude :

$$RR = OR / (1 - RA + (OR \times RA))$$

avec OR = 0,1 et Risque Absolu (RA) supposé de 50 %

$$RR = 0,19 \text{ soit } 81 \% \text{ de réduction}$$

avec les données du CTT :

pour n : 3,5mmol/L

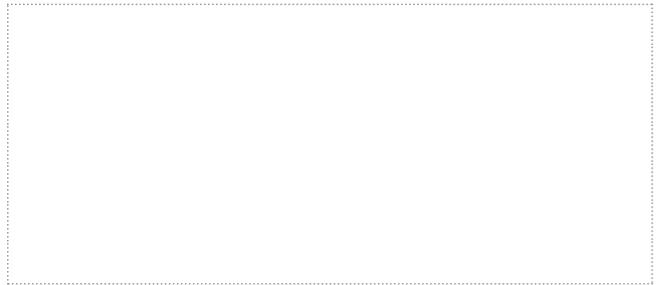
$$RR = 0,78^{3,5} = 0,41 \text{ ou } 59 \% \text{ de réduction}$$

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



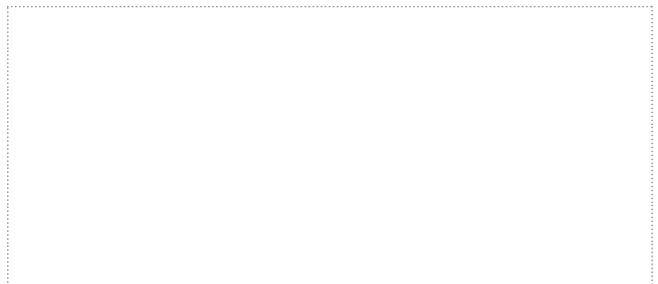
Professeur Bertrand CARIOU

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Bertrand CARIOU

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Hypercholestérolémie Familiale et diabète : une étude rétrospective dans le registre HF Nantais.

RESUME

Introduction

L'hypercholestérolémie familiale, maladie monogénique la plus fréquente multiplie par 13 le risque cardiovasculaire des patients atteints en induisant une élévation précoce et considérable des taux circulants de LDL-cholestérol. Le traitement de cette maladie nécessite l'initiation d'une prescription de statines de forte intensité éventuellement combinée à l'ezetimibe et aux inhibiteurs de PCSK9. Avec d'un côté un risque diminué de diabète dans cette population et de l'autre des préoccupations concernant le risque diabétogène des traitements hypolipémiants nous avons décidé d'étudier la prévalence du diabète parmi une cohorte Nantaise de patients HeFH.

Matériel et Méthode

Cette étude rétrospective monocentrique se base sur les données du registre national HF collectées lors de l'inclusion et à l'occasion de la dernière visite pour les patients HeFH avec DLCN > 5, complétées par les caractéristiques relatives au diabète issues des dossiers patients du CHU de Nantes.

Résultats

La prévalence du diabète de type 2 dans la cohorte est de 6,0 %, un résultat supérieur à la prévalence en Pays de la Loire. L'âge, l'HTA, l'IMC, l'hypertiglycémie et les mutations PCSK9 semblent être des facteurs prédictifs de cette condition. Malgré de nombreux arguments indirects allant dans le sens d'une association avec la prise de statines (ou autres traitements) nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative ($p = 0,17$).

Conclusion

Cette étude nécessite d'être reproduite sur l'ensemble du registre français pour confirmer les facteurs prédictif et trancher formellement sur l'implication des traitements hypolipémiants.

MOTS-CLES

Familial Hypercholesterolemia ; New Onset Diabetes ; Low Density Lipoprotein Cholesterol ; HMGCOAR inhibitors ; Statin ; PCSK9