



Quand penser à une hypercholestérolémie familiale?



Pr Bertrand CARIOU

Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition – CHU Nantes

l'institut du thorax

Nantes, France

DECLARATION DE LIEN D'INTERÊT

❖ Honoraires pour des boards ou des symposia et invitations à des congrès par des laboratoires pharmaceutiques:

Abbott, Akcea, Amgen, Astra-Zeneca, BMS, Pierre Fabre, Gilead, Eli Lilly, Merck (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Regeneron

❖ Participation comme investigateur à des études cliniques de phase II-III

Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Biose, Boehringer-Ingelheim, BMS, Genfit, GSK, Janssen, Imcyse, Isis, Kowa, Lexicon, Eli-Lilly, Novo-Nordisk, Sanofi, Regeneron

❖ Financement de projets de recherche

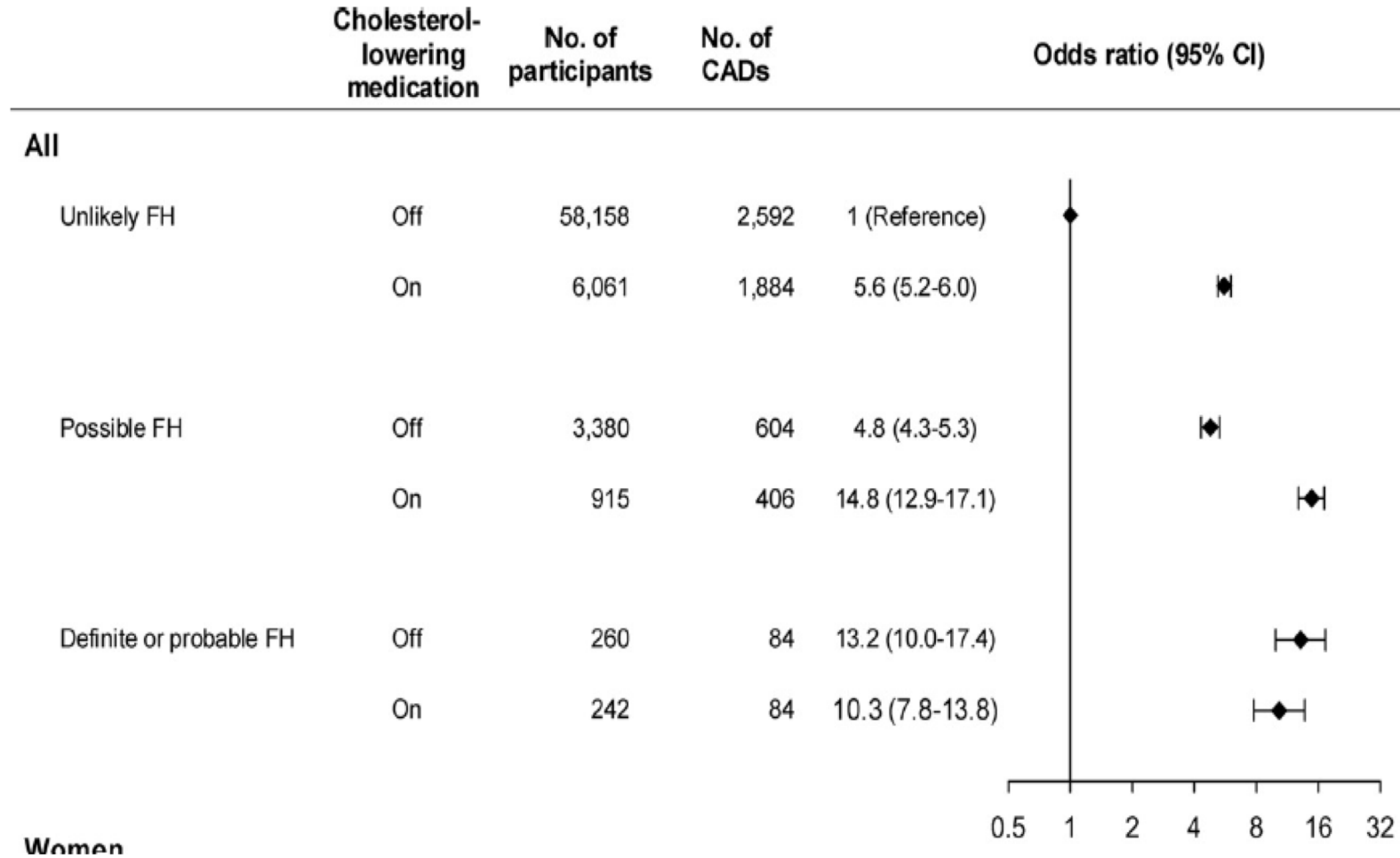
Amgen, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Regeneron

POURQUOI PENSER A L'HF?

- Car c'est une maladie génétique fréquente (la plus fréquente!): **1 sujet/300**
- Car l'HF est largement sous diagnostiquée ($\approx 90\%$ des cas)
- Car c'est une maladie grave: risque CV (**risque CHD X 10**)

POURQUOI PENSER A L'HF?

HF and CAD risk (Angor & MI) Copenhagen General Population Study



POURQUOI PENSER A L'HF?

- Car c'est une maladie génétique fréquente (la plus fréquente!): 1 sujet/300
- Car l'HF est largement sous diagnostiquée ($\approx 90\%$ des cas)
- Car c'est une maladie grave: risque CV (risque CHD X 10)
- Car il y a des traitements (statines, ezetimibe, Ac anti-PCSK9)
- Pour dépister les cas familiaux

QUAND PENSER A L'HF?

- **LDL-C > 190 mg/dl, CT > 310 mg/dL**

QUAND PENSER A L'HF?

Éliminer une hypercholestérolémie secondaire

- hypothyroïdie ;
- insuffisance rénale et/ou syndrome néphrotique ;
- cholestase et/ou pathologie hépatique (cirrhose biliaire primitive en particulier) ;
- lymphome ou gammopathie monoclonale ;
- anorexie mentale ;
- estroprogestatifs.

TSH, bilan hépatique (AST, ALT, GGT, PAL), créatinémie, bandelette urinaire (protéinurie)

QUAND PENSER A L'HF?

- **LDL-C > 190 mg/dl, CT > 310 mg/dL**
- ATCD familiaux d'hypercholestérolémie (LDL) et CV précoces
- ATCD CV précoce (cardiopathie ischémique >>> AVC)
- Dépôts extra-vasculaires de cholestérol

QUAND PENSER A L'HF?

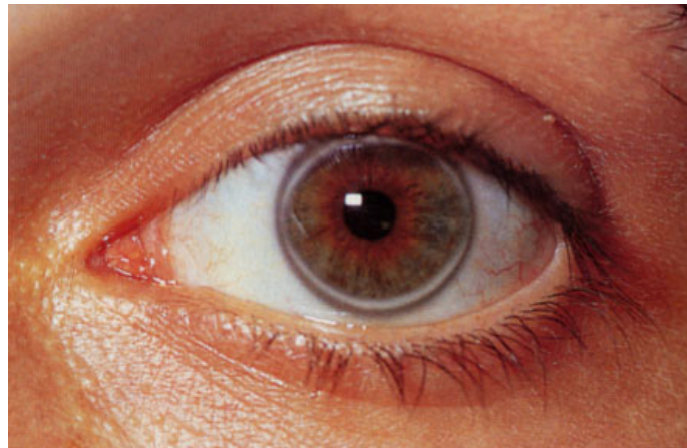
Manifestations cliniques de l'hypercholestérolémie familiale



Xanthomes tendineux



Xanthelasma



Arc cornéen

SCORE CLINICO-BIOLOGIQUE DLCN

Critères pour établir un score (à chaque critère correspond un nombre de points) **Points**

- **Antécédents familiaux**
 - Parent au premier degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurées (homme < 55 ans, femme < 60 ans) 1
 - Parent au premier degré avec LDL-C > 95° percentile 1
 - Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen 2
 - Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95° percentile 2
- **Antécédents personnels**
 - Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femmes < 60 ans) 2
 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée 1
- **Signes cliniques**
 - Xanthomes tendineux 6
 - Arc cornéen avant 45 ans 4
- **Données biologiques**
 - LDL-cholestérol > 3.30 g/l (> 8.5 mmol/l) 8
 - LDL-cholestérol 2.50 – 3.29 g/l (6.5 – 8.4 mmol/l) 5
 - LDL-cholestérol 1.90 – 2.49 g/l (5.0 – 6.4 mmol/l) 3
 - LDL-cholestérol 1.55 – 1.89 g/l (4.0 – 4.9 mmol/l) 1
- **Analyses ADN**
 - Mutations génétiques identifiées 8

Diagnostic

- Certain si score > 8
- Probable si score 6 – 7
- Possible si score 3 – 5

QUELLE PLACE POUR LA GENETIQUE?

- Si DLCN > 5 => prévoir un test génétique
- Rentabilité plus médiocre pour des DLCN entre 3 & 5 (polygénique)
- Analyse NGS (Lyon, M Di-Filippo): **880 €**

3 gènes causaux d'HF:

- **LDL-R** : 73.9% cas en France (données réseau national)
- **Apo-B** : 6.6% cas
- **PCSK9** : 0.7% cas

- ? :20% cas =>



TRAITEMENT DE LA FH

- **Statines en première intention:**

⇒ **objectif: LDL-C < 1,0 g/L et/ou baisse du LDL-C de 50%**

- Si insuffisant:

- i) bithérapie avec **Ezetimibe** =>baisse de 60-70%
- ii) trithérapie avec résines (colesevelam aux US, cholestyramine mais pas d'essais)
- iii) **PCSK9 mab** (alirocumab, evolocumab)

INDICATIONS REMBOURSEMENT PCSK9 mAb

- **HF homozygotes**



Evolocumab (Repatha®)

140 mg/15 j ou 420 mg/mois voire 420 mg/15j

- **HF hétérozygotes**

- Sujets avec LDLc > 2,00 g/L en prévention II sous traitement oral maximal
- Sujets avec LDLc > 3,00 g/L en prévention I sous traitement oral maximal



Alirocumab (Praluent®)

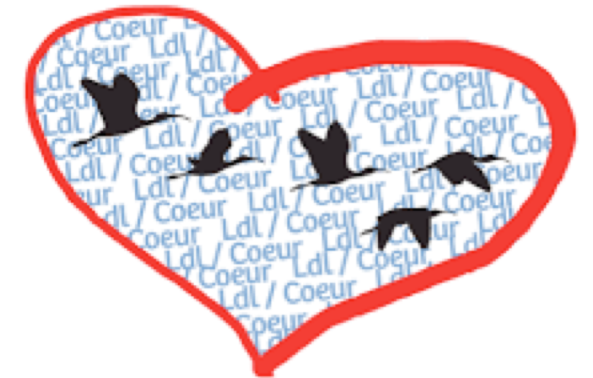
75 mg/15 j ou 150 mg/15j



bp-genetique-endoc@chu-nantes.fr

bertrand.cariou@univ-nantes.fr

Anhet.f = association des patients HF



anhet.f

Merci pour votre attention

Bertrand Cariou

Bertrand.cariou@univ-nantes.fr

l'institut du thorax
Nantes, France



Daniel Buren et Patrick Bouchain, Les Anneaux, Quai des Antilles, Nantes, création pérenne Estuaire 2007 © Martin Argyropoulos/LVAN