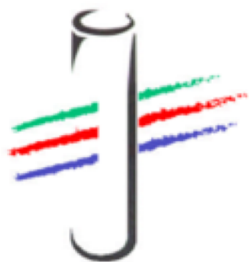


L'Hypercholestérolémie familiale

Fait-elle partie du grand Bluff ??!!!!

Annie Fonteille



**DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
RÉALISÉES POUR LE CNBH**

Dr Annie Fonteille
Exerçant à / au CHANGE SMI
déclare sur l'honneur

ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier), avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le sujet et les DMDIV présentés.**

Citer ici les liens mentionnés sur la déclaration s'il en existe, sinon supprimer cette mention

Ne pas confondre

L'hypercholestérolémie dite commune

- Altération biologique fréquente affectant 1 sujet/20 dans la population générale
- En majorité multigéniques (existence concomitante d'un fond génétique prédisposant et d'un environnement défavorable)
- Les antécédents familiaux d'hypercholestérolémies ne sont pas un critère suffisant pour parler d'HF

L'hypercholestérolémie familiale

- Maladie autosomique dominante, monogénique ^{1,2}
- Forte pénétrance (90-95%)
- HF homozygote (rare: 1/300 000)
- HF hétérozygote : une des maladies génétique les + fréquentes, mais peu diagnostiquée
2 fois plus fréquente (1/200 à 1/250) ³



Elévation chronique du LDL-cholestérol depuis la naissance +++

A distinguer de l'hypercholestérolémie IIa polygénique

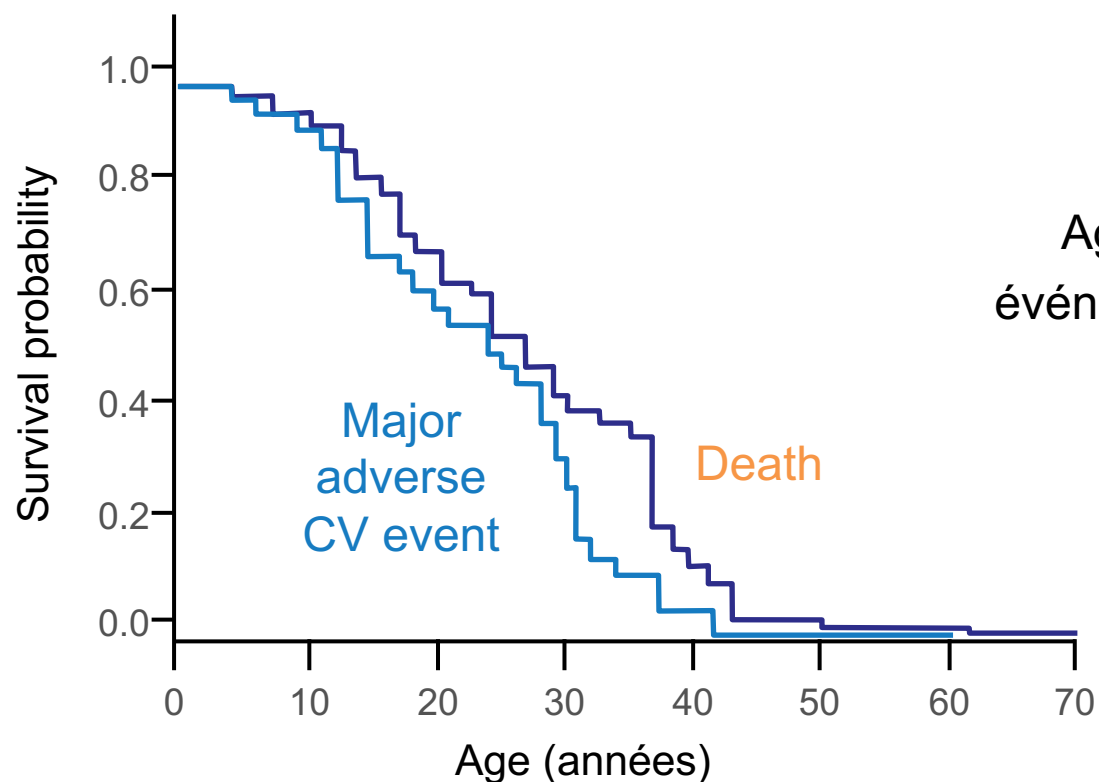
1. Nordestgaard et al. Eur Heart J 2013; 34: 3478-90

2. Farnier et al. Presse Med 2013; 42: 930-50

3. Wiegman et al. Eur Heart J 2015; May 25: online

L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HoHF) est rare et très sévère

Prévalence de l'HoHF (estimée) allant de
1/1 000 000 à 1/160 000



Age de survenue du premier
événement CV majeur et de décès

Cuchel et al. Eur Heart J 2014;35:2146–2157. 2. Raal et al. Circulation 2011;124:2202–2207. Raal et al. Atherosclerosis 2012;223:262–268.

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeHF): maladie fréquente

Prévalence de
l'HeHF au niveau
mondial :

14 à 34
millions¹



1/200
individus

Essentiellement transmission sur un mode dominant,
avec également des formes récessives exceptionnelles :

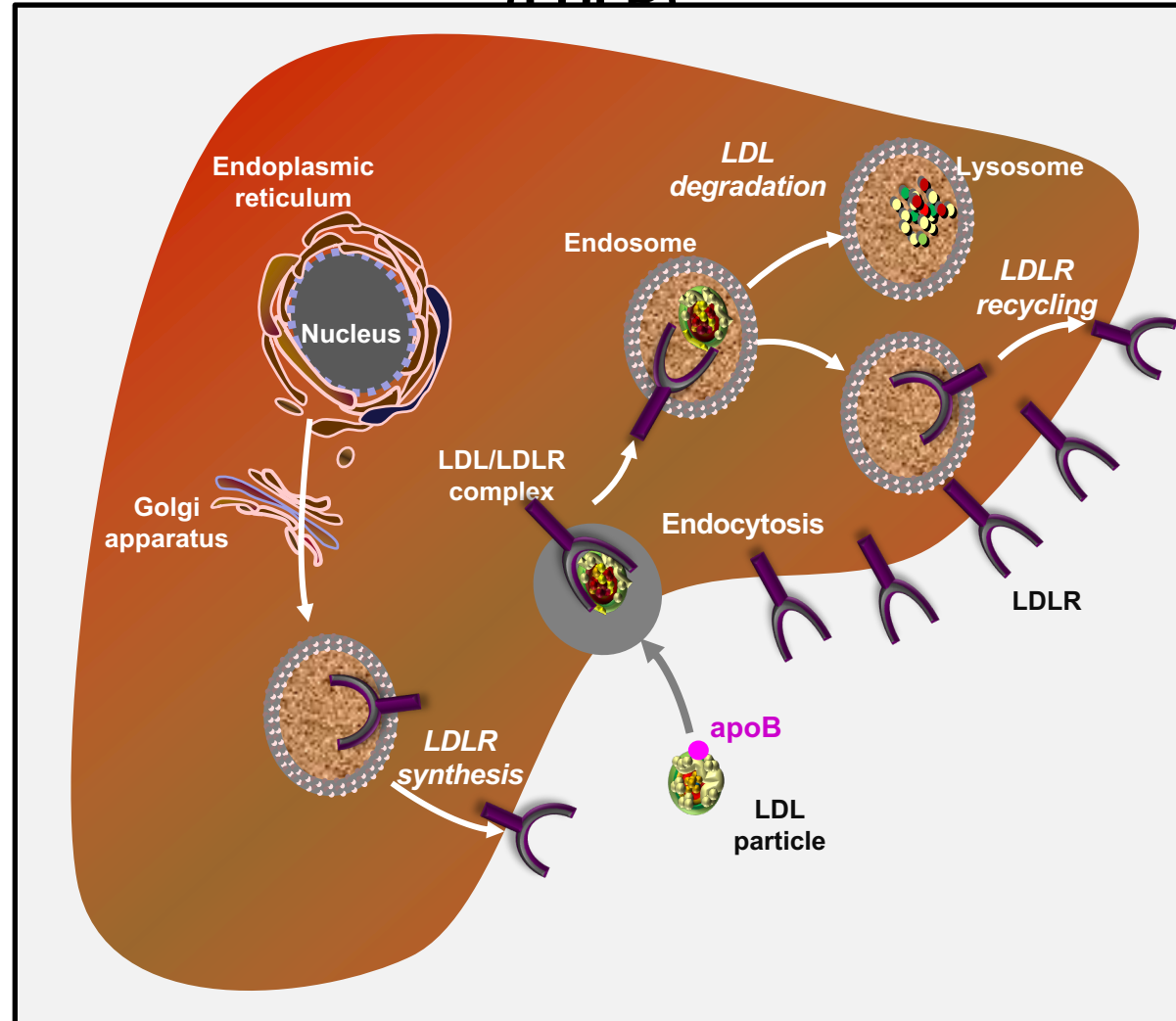
- Les HF autosomiques dominantes :
 - Mutation dans le gène LDLR : les plus fréquentes
 - Mutations portées par le gène ApoB
 - Mutation gain de fonction de PCSK9
- Les HF autosomiques récessives:
 - Rare mutation dans un gène qui code une protéine LDLRAP1
- Environ 20% des HF restent encore de cause inconnue

Les anomalies génétiques

- **Mutation dans le gène du LDL récepteur : LDL-r**
Il existe environ 3000 mutations. On distingue 5 classes :
 - Classe 1 : défaut de synthèse (promoteur du gène absent)
 - Classe 2 : altération du transport du LDL-R du réticulum endoplasmique au golgi
 - Classe 3 : défaut de liaison du LDL-R avec APO-B ou APO-E
 - Classe 4 : défaut d'internalisation du complexe LDL-R ligand
 - Classe 5 : défaut de recyclage du LDL-R
- **Ces mutations expliquent 67% des défauts moléculaires**
- **L'activité résiduelle des allèles porteurs d'une mutation classe 1 et 2 est nulle. En cas de classe 3-4 et 5 l'activité résiduelle se situe entre 2 et 30%**

Régulation hépatique du récepteur LDL

(LDLR)



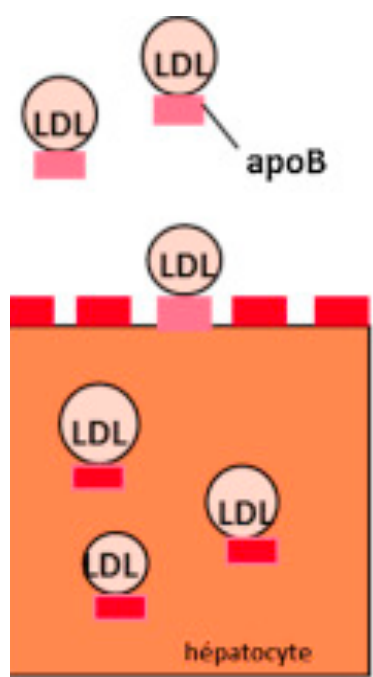
Les anomalies génétiques

- **Mutation du gène de l'APO B**
- **Correspondent à 6 à 8% des anomalies**
- **Les lipoprotéines contenant de l'APO B 100 ont de la difficulté à se lier au LDL-R d'où un retard à leur élimination périphérique et hépatique**

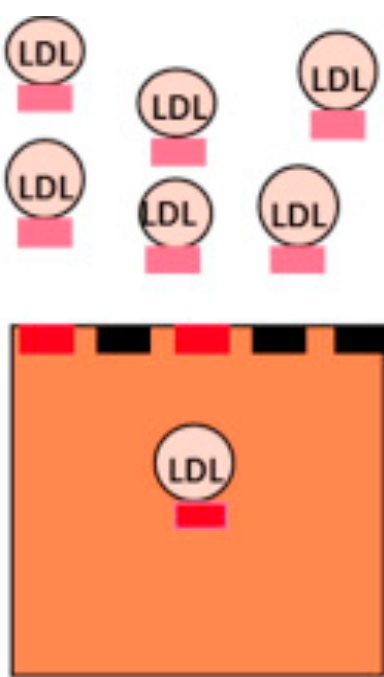
Mutations gain-de-fonction (GOF) de PCSK9 : Phénotype Clinique

L'HF liée à des mutations GOF de PCSK9 conduit à un phénotype similaire à ceux rencontrés pour les mutations dans les gènes LDLR et ApoB

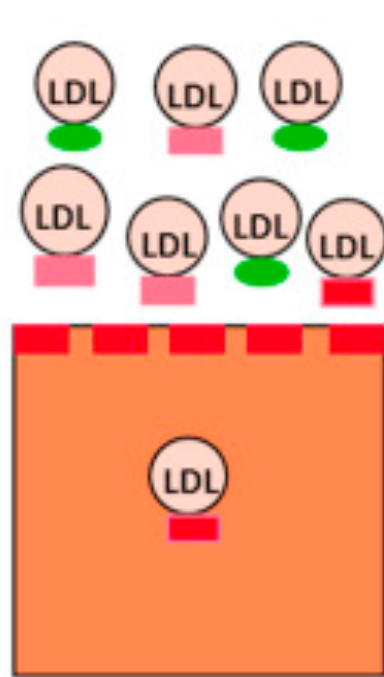
- Les signes cliniques pathognomoniques de la HF
- Maladie coronaire très fréquente
- IDM prématuré
- Risque accru d'atteinte carotidienne et d'AVC



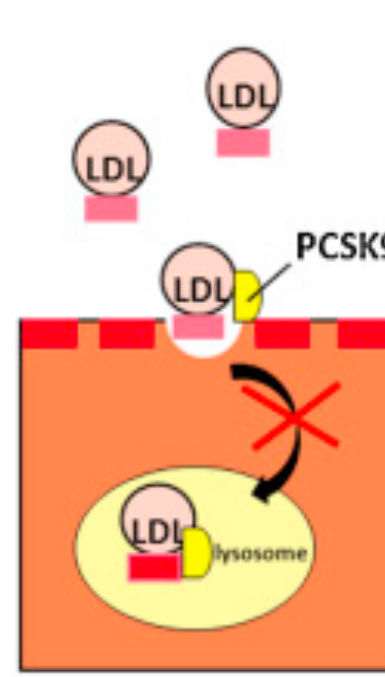
Normal



Défaut du récepteur
du LDL



Déficience en
ApoB100



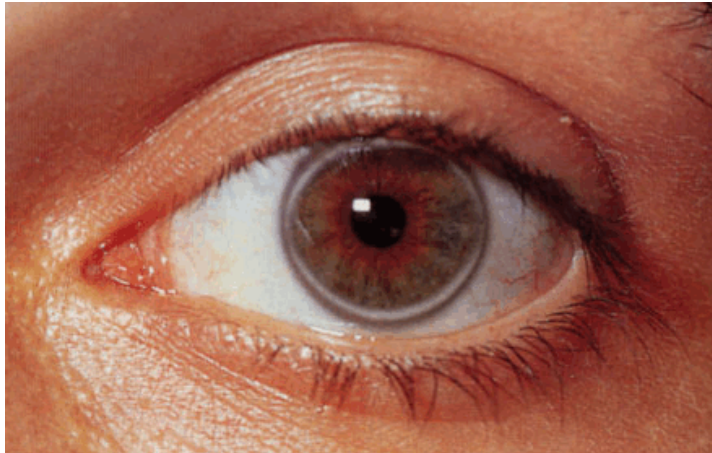
Mutation de PCSK9

Signes évocateurs d'une Hypercholestérolémie Familiale (HF)

- Concentrations élevées de LDL-C
 - Parents porteurs de HF
 - > 1,9 g/l chez l'adulte
 - > 1,6 g/l chez l'enfant/adolescent
- } Sans
traitement
médicament
eux
- Présence de dépôts extravasculaires de cholestérol
 - Notion d'accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux

Dépôts extra- vasculaires de cholestérol

Si absents, cela n'élimine pas le diagnostic



Arc cornéen < 45 ans



Xanthomes tendineux (RR x6 tendinites)



Xanthélasmas, non spécifiques



Diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale

2 approches pour identifier une HF :

1. Critères cliniques et biologiques :
 - Utilisation de grilles de score
 - Dutch Lipid Clinic Network ou DLCN (la plus utilisée en pratique)
 - Simon Broome
2. Diagnostic génétique :
 - Permet de confirmer ou d'affirmer le diagnostic

L'Analyse génétique

- Gratuite pour le patient
- Prélèvement (tube EDTA) en Centre Hospitalier
- Envoyée à Lyon
- Si Dutch score ≥ 6
- Délai de réponse : 4-6 mois



Intérêt du bilan génétique (analyse moléculaire)

- Certitude diagnostique
Aide à l'observance
- Permet un dépistage familial moléculaire sensible et spécifique
- A réserver aux patients avec LDL élevé ayant un autre critère: transmission familiale et ou xanthome tendineux et ou maladie coronaire précoce
- Liste des centres experts de dépistage génétique
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs_Search_Simple.php?lng=FR&LnkId=268&Typ=Pat&fdp=y&from=rightMenu

Algorithme de stratification et de prise en charge du risque coronaire le pocket
74

Intérêt du score calcique

Les nouveaux traitements anti PCSK9

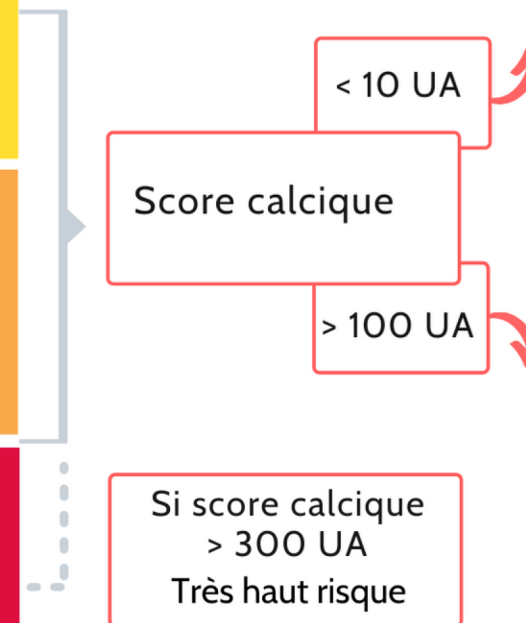
Malheureusement les HF sont les oubliés de ces traitements

FRCV considérés majeurs

ÂGE	HTA	TABAC	HDL	HÉRÉDITÉ CV
H ≥ 50 ans F ≥ 60 ans ou ménopausée	130/80	actif ou sévère depuis moins de 3 ans	H ≤ 0.4 g/L F ≤ 0.5 g/L	H ≤ 55 ans F ≤ 60 ans

F. MACH - 2019 - ESC/EAS Guidelines of the management of dyslipidaemias

Niveau de risque	Critères	Cible LDL & Attitude
Bas risque	≤ 1 FRCV ou score < 1 % DFG > 60 et Alb. < 30 mg/g****	< 1.9 g/L
Risque Intermédiaire	2 FRCV ou 1% < score < 5% DT1 < 35 ans ou DT2 < 50 ans. Durée DB < 10 ans. DB sans FDR ni atteinte d'organes cibles* DFG 45-60 et Alb. < 30 mg/g**** ou avec DFG > 60 et Alb. 30-2000 mg/g****	< 1.3 g/L score calcique
Haut risque	≥ 3 FRCV ou 5% < score < 10% DT1 > 35 ans ou DT2 > 50 ans. 10 ans < Durée DB < 20 ans. DB avec FDRCV sans atteinte d'organes cibles*. DFG 30-45 et Alb. < 30 mg/g**** ou avec DFG 45-60 et Alb. 30-2000**** HF** sans FRCV	< 1 g/L score calcique
Très haut risque	Prévention II ou score > 10% DT1 > 20 ans d'évolution. DB avec atteinte d'organes cibles* ou > 3 FRCV. DFG < 60 et Alb. > 300 mg/g**** ou avec Alb. > 2000 pour toutes DFG**** HF** avec maladie CV ou FRCV	< 0.7 g/L Aspirine*** Recherche ischémie myocardique Echo doppler TSA



Alternative au CAC pour cardiologues :

- Recherche de plaque d'athérome (Echo, TSA, MI)
- Découverte d'athérome à la coronarographie

* DFG < 60 ml/min, protéinurie > 2 g, rétinopathie ≥ stade 2 ou neuropathie avérée
 ** Hypercholestérolémie Familiale
 *** Selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque en prévention primaire
 **** ASN : American Society of Nephrology



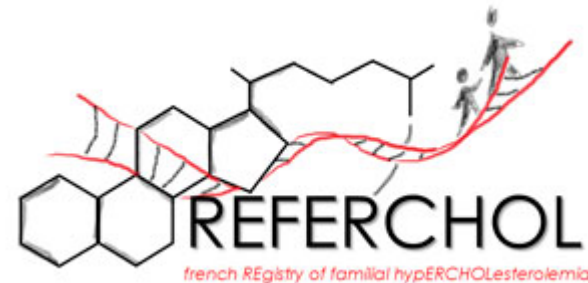
- Pas de coro sur score calcique sans test d'ischémie préalable.
- Évaluation à renouveler tous les 5 ans.
- Recherche d'ischémie myocardique requise chez les patients avec des

symptômes à l'effort, avec ECG anormal ou pour la reprise du sport.

- Ne pas oublier le dosage Lp(a) si athérome important.

Réunion de concertation / Registre

- Réunion de concertation pluridisciplinaire locale cardio et endocrinologues +/- pédiatres
- Réunion de concertation pluridisciplinaire régionale pour les cas complexes
- Inscription registre



Cible LDLc en cas d'HF

- LDLc < 1 g/l (prévention primaire adulte)
- LDLc < 1,30 g/l (prévention primaire enfant/adolescent)
- LDLc < 0,7 g/l ou ↓50% du LDL g/l (prévention secondaire ou avec multiples facteurs de risques CV associés)

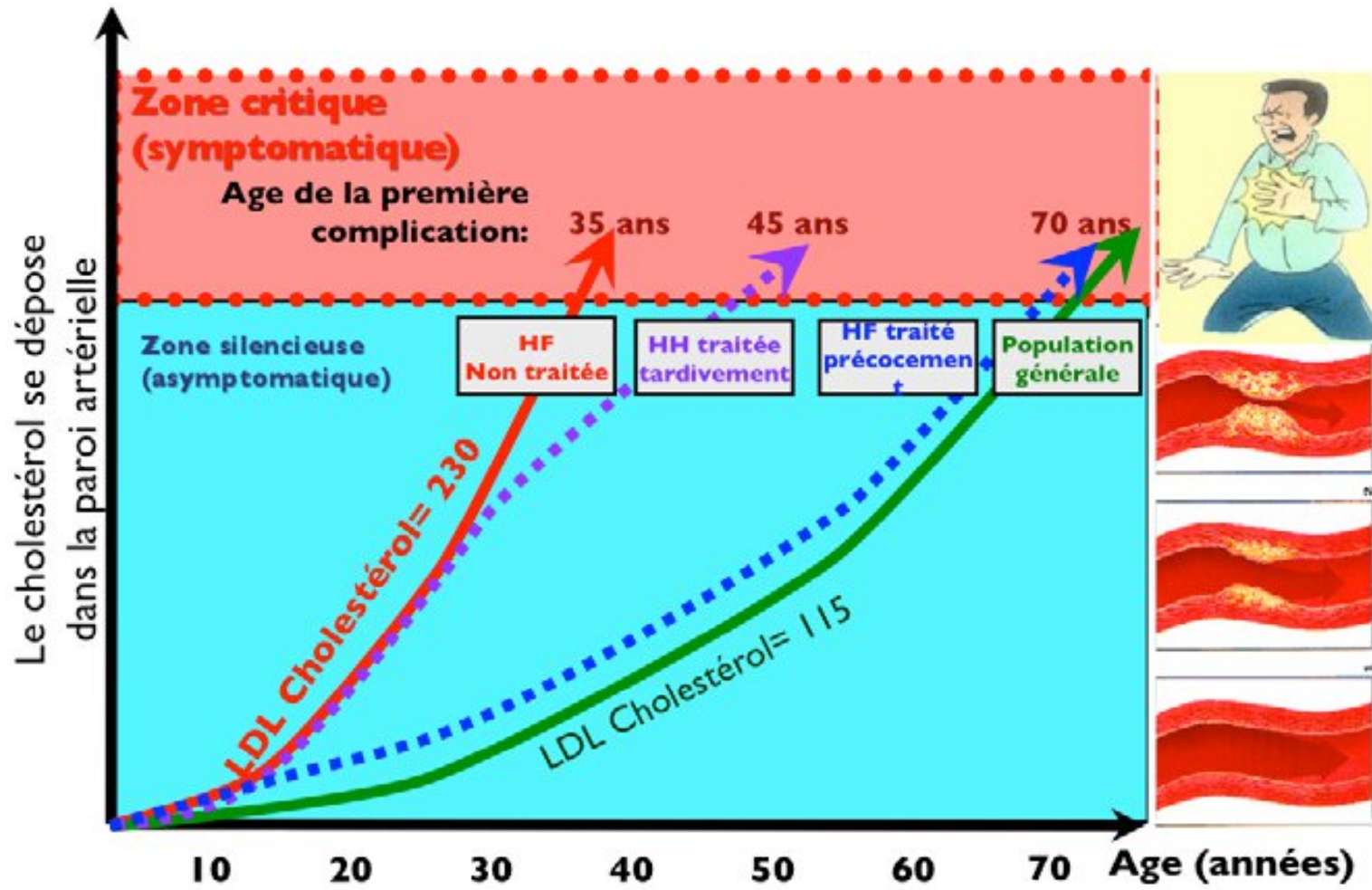
Et Chez l'enfant

-Déjà des conséquences visibles :

- * Stries lipidiques au doppler artériel périphérique (>5ans)
- * Athérome valvulaire en ETT (>12ans)

Dès 5 ans :

- Bilan biologique si parent HF
- Prélèvement génétique si parent muté
- Traitement Simvastatine® 10 mg :1J/2 si LDLc>2g/L (surv CPK, ASAT ALAT)

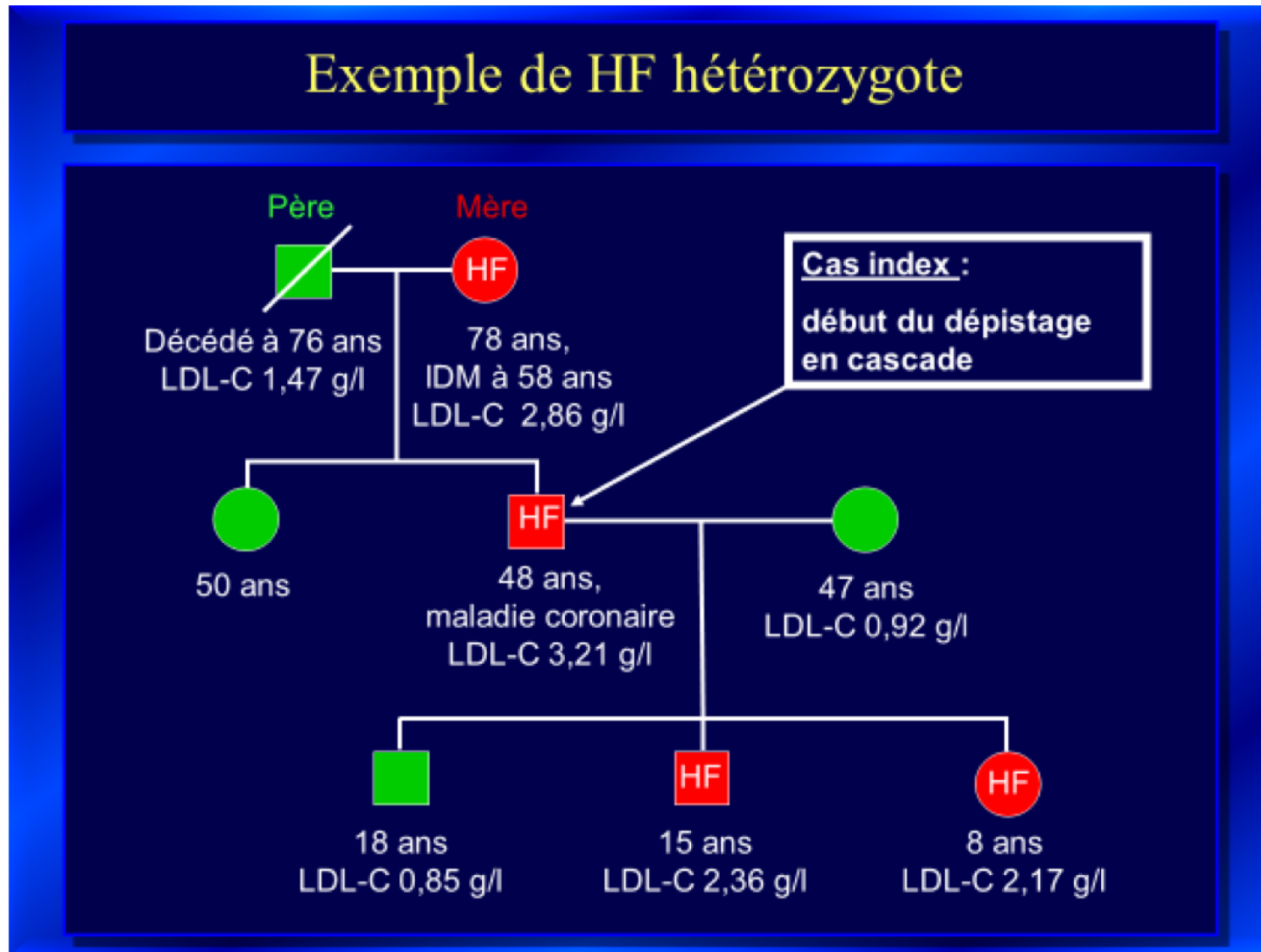


Le dépistage en cascade (Cascade Screening)

Identification de patients avec HF par un dépistage familial

- Est moins coûteux et plus efficient qu'un dépistage systématique dans la population.
- Doit être fortement encouragé et réalisé chez tous les parents du 1er degré de patients avec HF diagnostiquée.
- Nécessite au minimum un bilan lipidique et si cela est possible, la réalisation de l'analyse génétique dans les cas où la mutation a été identifiée pour le cas index.

Exemple de HF hétérozygote



Quand penser à l'Hypercholestérolémie Familiale ?

LDLc > 1,9 g/L chez l'adulte et Tg < 2g/L
LDLc > 1,6 g/L chez l'enfant
LDLc > 1,6 g/L sous traitement hypocholestérolémiant et Tg < 2g/L

↓ ET

Histoire personnelle de
MALADIE CARDIOVASCULAIRE PRÉCOCE
(< 55 ans ♂ ou < 60 ans ♀)

ET/ OU

DÉPÔTS visibles
de cholestérol

ET/ OU

HISTOIRE FAMILIALE
d'hypercholestérolémie
Et/ou cardiovasculaire précoce
(< 55 ans ♂ ou < 60 ans ♀)



Médecin traitant
Spécialiste libéral ou hospitalier

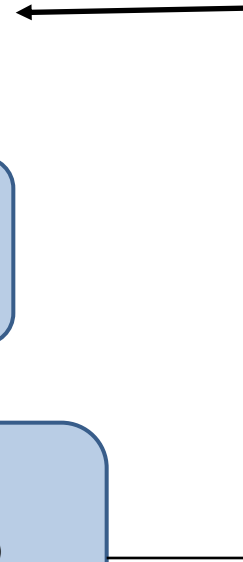


EXPLORATIONS CARDIO-VASCULAIRES
selon le niveau de risque



CONSULTATION en CENTRE SPECIALISE

- Confirmation du diagnostic (clinique +/- génétique)
- Prise en charge globale
- Dépistage en cascade des apparentés
- Proposition thérapeutique ajustée selon le niveau de risque



Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Téléphone :

Adresse email :

Médecin adressant : Dr

Autre médecin : Dr

Email du médecin :

Histoire personnelle de **maladie cardiovasculaire précoce** (< 55 ans ♂ ou < 60 ans ♀)

Mode d'entrée dans la maladie :

AVC

date :

Coronaropathie

Score calcique coronaire

date : résultat : UA

Test ischémie/effort positif

date :

date de la première coronarographie :

SCA

date :

AOMI symptomatique

date :

Poids : kg

Taille : cm

Tour de taille : cm

Histoire familiale de **maladie cardiovasculaire précoce** (< 55 ans ♂ ou < 60 ans ♀)

Si oui : famille paternelle

maternelle

Taux de LDLc maximal : g/L date : / / sous traitement hypolipémiant

Autres renseignements éventuels :

CONSULTATION SPECIALISEE EN DYSLIPIDEMIES COMPLEXES

Service cardiologie et endocrinologie Centre Hospitalier Annecy Genevois

Fax : 04-50-63-69-53 (préciser pour Mme Barassi)

Email :

* via Sisra : Avis Dyslipidémie complexe CH Annecy Genevois

* nbarassi@ch-annecygenevois.fr

* dyslipidemiecomplexe@ch-annecygenevois.aura.mssante.fr

Dr BERTOIN Florence, Dr BOUCHOT Océane, Dr CARREAU Agnès, Dr FONTEILLE Annie,
Secrétariat : Mme Barassi Nathalie

CENTRE HOSPITALIER ANNECY GENEVOIS

- Activité hospitalière publique
 Activité hospitalière libérale

ORDONNANCE

Mr Hypercholestérolémie Familiale

Date de la prescription: 02/03/2021

Unité :

Spécialité :

Type de prescription

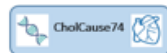
Faire pratiquer au laboratoire d'analyses médicales (si non réalisé dans les 6 derniers mois) :

T4L
 Créatinine plasmatique et calcul du DFG
 ASAT ALAT GGT PAL Bilirubine totale
 Fibrinogène
 Rapport albuminurie/créatinurie/ échantillon
 Glycémie à jeun
 HbA1C
 CPK

Résultat à adresser à votre médecin traitant et à D^r

Merci d'amener les résultats à la consultation spécialisée.

Dr OCEANE BOUCHOT



Fiche d'information généalogie



Lien familial	Nom Prénom	Date de naissance	Hyper Cholestérolémie connue?	Antécédents cardiovasculaires (infarctus, AVC, artérite) (< 60 ans)
Famille nucléaire				
Enfants	-			
	-			
	-			
	-			
	...			
Famille paternelle				
Père				
Grand père paternel				
Grand-mère paternelle				
Tantes paternelles	-			
	-			
	-			
Oncles paternels	-			
	-			
	-			
Famille maternelle				
Mère				
Grand père maternel				
Grand-mère maternelle				
Tantes maternelles	-			
	-			
	-			
Oncles maternels	-			
	-			
	-			

Conclusion

- La découverte d'un cas index doit générer le réflexe d'une exploration familiale
- Un suivi spécialisé cardiologique indispensable
- Une fréquence d'atteintes artérielles multiples
- La Lp(a) facteur indépendant

Expérience Annecienne

- 61 patients ou familles
 - 26 patients avec LDL > à 2g et ATCD familiaux CV précoces
 - 14 patients avec SCA ou pose de stents
 - 4 tests d'effort > 0 et multiples pontages
 - 7 AVC ou AIT ou sténoses carotidiennes chirurgicales
 - 6 dépistages en cascade
 - **10 enfants HF suivis et traités**
- Résultat de la génétique (35 demandées et 20 non nécessaire)
 - 8 mutations du LDL R, 2 mutations de l'APO B,
 - 1 mutation PCSK9+1 mutation du gène candidat PCSK9,
 - 7 recherches négatives sur Panel (1 et 2), 2 anomalies sur gènes candidats,
 - 14 génétiques en cours