



Collège  
National des  
Cardiologues des  
Hôpitaux

Groupe Hospitalier Intercommunal  
Le Raincy-Montfermeil



# L'hypercholestérolémie familiale et le cardiologue clinicien

Dr Olivier Nallet

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Conflits d'intérêt

- MSD

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# la FH est sous diagnostiquée et sous traitée

- La forme hétérozygote de la FH: première maladie génétique; très fortement liée au risque CV
- En France seulement un faible % de FH est diagnostiqué.
- Certains pays ont une politique très structurée pour le repérage des familles dont la Hollande.
- Le cardiologue a une position privilégiée pour repérer le « premier patient » FH.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CMC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CMC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# OMS: critères pour le dépistage

- La maladie est un important problème de santé publique
- L'histoire de la maladie est connue et il existe un stade latent reconnaissable
- Le traitement précoce est plus efficace qu'à un stade tardif
- Il existe des tests de dépistage performants et accessibles
- Le dépistage apporte un bénéfice en terme de santé publique: diminution de la maladie: diminution de la mortalité due à la maladie
- Les bénéfices doivent être analysés en tenant compte des facteurs économiques

Tableau 1  
Critères du Dutch Lipid Clinic Network.

Critères pour établir un score (à chaque critère correspond un nombre de points)	Points
<b>Antécédents familiaux</b>	
Parent au 1 <sup>er</sup> degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurées (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	1
Parent au 1 <sup>er</sup> degré avec LDL-C > 95 <sup>e</sup> percentile	1
Parent au 1 <sup>er</sup> degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen	2
Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95 <sup>e</sup> percentile	2
<b>Antécédents personnels</b>	
Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	2
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée	1
<b>Signes cliniques</b>	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avec 45 ans	4
<b>Données biologiques</b>	
LDL-C > 3,30 g/L (> 8,5 mmol/L)	8
LDL-C 2,50–3,29 g/L (6,5–8,4 mmol/L)	5
LDL-C 1,90–2,49 g/L (5,0–6,4 mmol/L)	3
LDL-C 1,55–1,89 g/L (4,0–4,9 mmol/L)	1
<b>Analyses ADN</b>	
Mutations génétiques identifiées	8
<b>Diagnostic</b>	
Certain si	Score ≥ 8
Probable si	Score 6–7
Possible si	Score 3–5

Adapté de Farnier M. et al., *La Presse Médicale* 2013.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

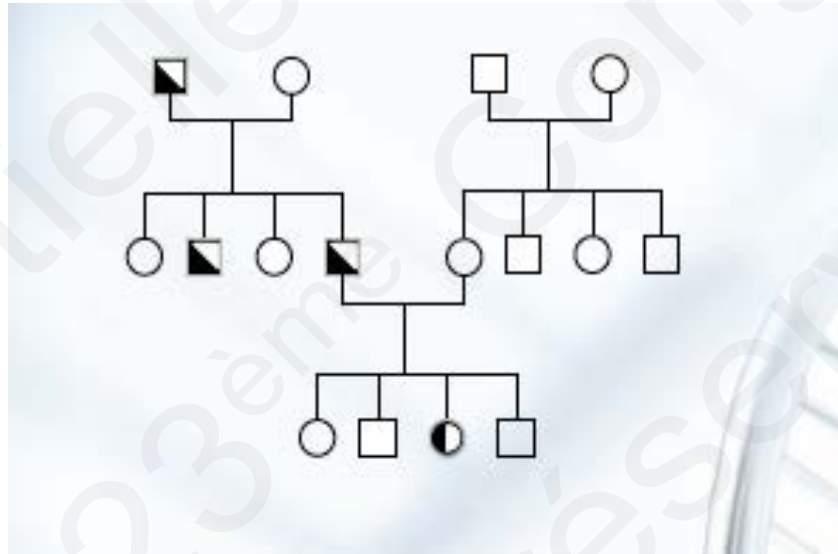
**Table 23 Genetic disorders of lipoprotein metabolism**

Disorder	Prevalence	Gene(s)	Effect on lipoproteins
HeFH	1 in 200–250	LDLR APO B PCSK9	↑LDL-C
HoFH	1 in 160 000–320 000	LDLR APO B PCSK9	↑↑LDL-C
FCH	1 in 100/200	USF1 + modifying genes	↑LDL-C ↑VLDL-C ↑apoB
Familial dysbetalipoproteinaemia	1 in 5000	APO E	↑↑ IDL and chylomicron remnants (BVDL)
Familial lipoprotein lipase deficiency	1 in 10 <sup>6</sup>	LPL APO C2	↑↑ chylomicrons and VLDL-C
Tangier disease (familial apolipoprotein B deficiency)	1 in 10 <sup>6</sup>	ABCA1	↓↓HDL-C
Familial LCAT deficiency	1 in 10 <sup>6</sup>	LCAT	↓HDL-C

apo = apolipoprotein; FCH = familial combined hyperlipidaemia; HeFH = heterozygous familial hypercholesterolaemia; HoFH = homozygous familial hypercholesterolaemia; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; IDL = intermediate-density lipoprotein; LCAT = lecithin cholesterol acyltransferase; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; VLDL = very low-density lipoprotein-cholesterol

# Forme hétérozygote de HF

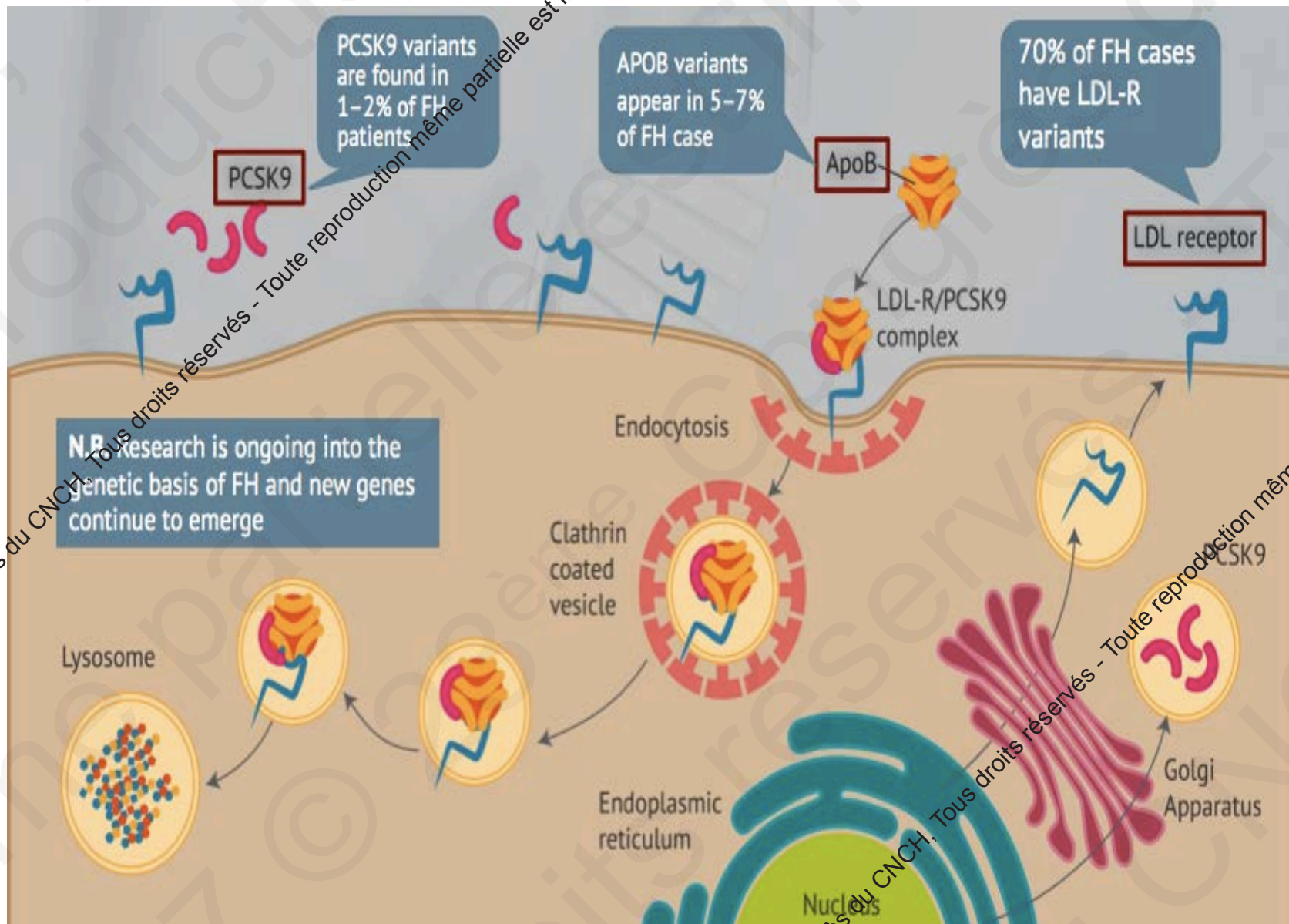
## Transmission autosomique dominante



Transmission 50%

**Forme commune de la FH**

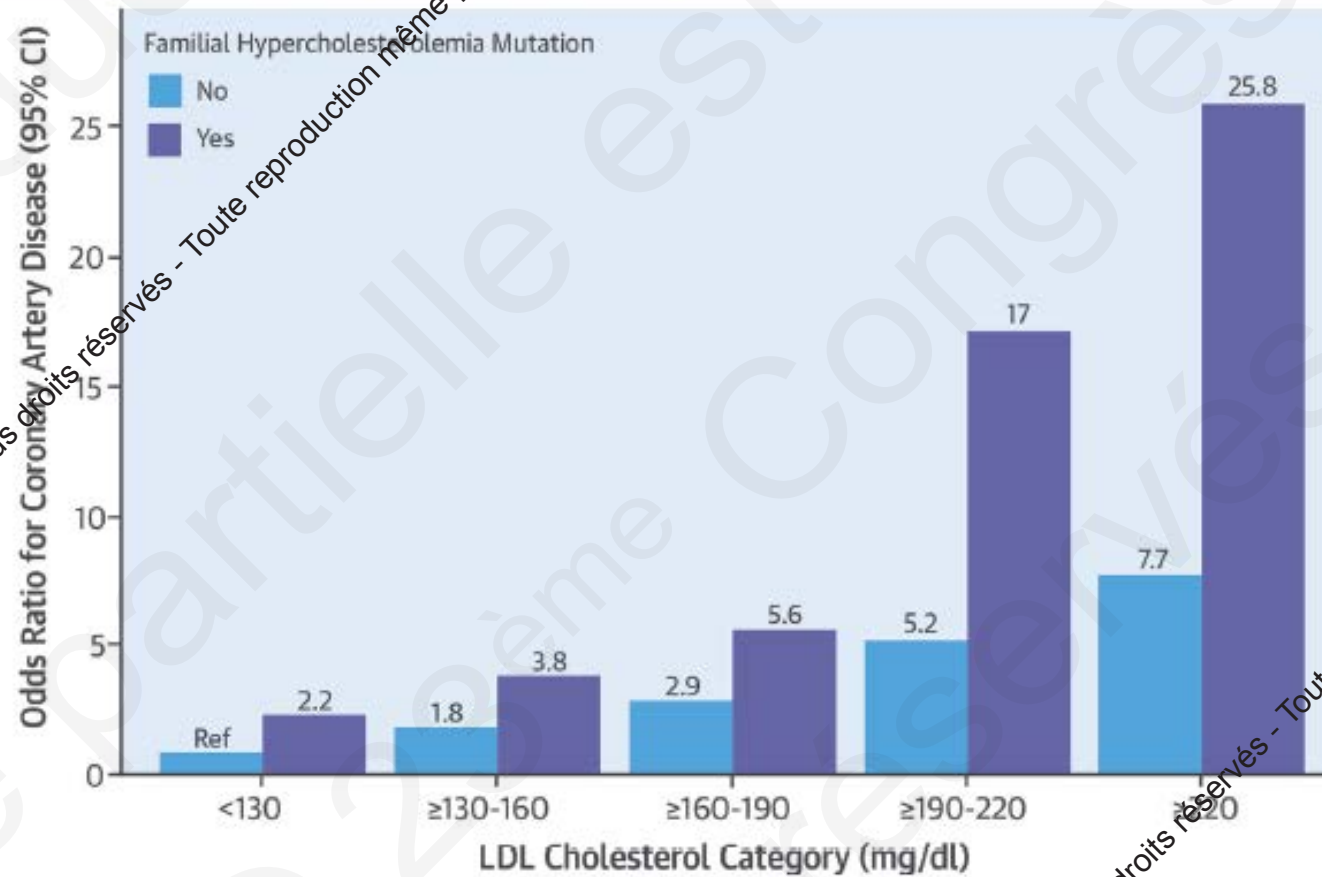
**Le patient a un allèle normal et un allèle muté du gène**



**FH: mutation inconnue dans 20% des cas**



## B. Impact of Familial Hypercholesterolemia Mutation Status on Coronary Artery Disease According to LDL Cholesterol Level

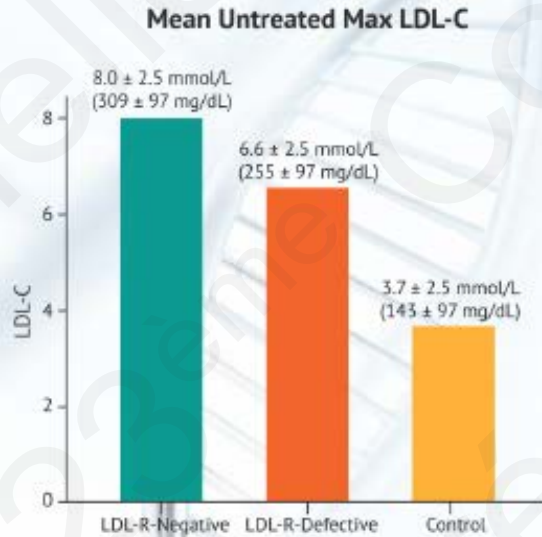
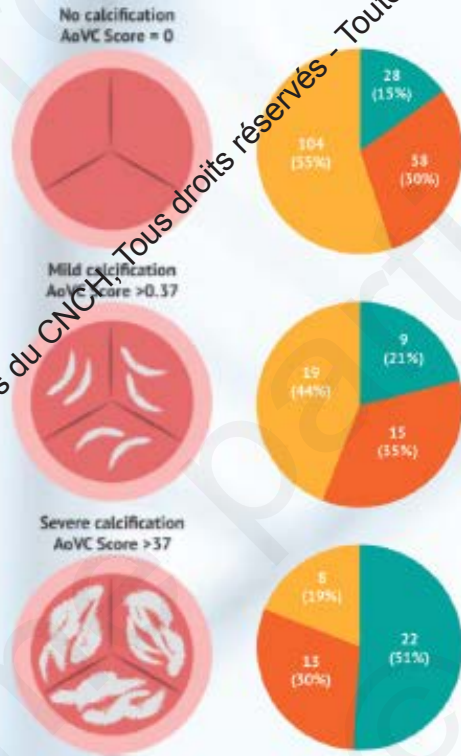


Khera, A.V. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2578-89.

SCORE non valide si FH  
Mais le risque CV de ces patients dépend aussi des autres FDR

# FH also impacts aortic valve calcification

Severity of AoVC in patients with he-FH and control subjects, and their unrelated LDL-C levels



Calcification is present in 41% of FH patients versus 21% of control patients

**Note:** the link between FH and aortic valve calcification is still being elucidated

# Prévalence de la FH

1/250 naissances

France 1/286 (Ferrière et al ESC 2016)

Nombre de cas estimé en France  $\approx$  250000

Original Article

# Prevalence of DNA-confirmed familial hypercholesterolaemia in young patients with myocardial infarction ☆☆☆☆



David S. Wald<sup>a,b,\*</sup>, Fatima A. Bangash<sup>a</sup>, Jonathan P. Bestwick<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Wolfson Institute of Preventive Medicine, Queen Mary University of London, London, United Kingdom

<sup>b</sup> London Chest Hospital, Bonner Road, London E2 9JX, United Kingdom

European Journal of Internal Medicine 26 (2015) 127–130

**Table 1**  
Baseline characteristics of 231 patients with acute myocardial infarction aged 50 or less.

Characteristic	Number of patients (%)
Diagnosis	
NSTEMI	64 (28)
STEMI	167 (72)
Male	199 (86)
Age, years <sup>*</sup>	45 (41–48)
Family history of CHD <sup>†</sup> under age 50	57 (26)
Smoker	
Yes	129 (57)
Former	24 (11)
Never	72 (32)
Diabetic	30 (13)
Previously taking statins	57 (25)
Total cholesterol (mmol/L) <sup>**‡</sup>	5.5 (4.5–6.3)

\* Median, (interquartile range).

† CHD, coronary heart disease.

‡ 1 mmol/L total cholesterol = 38.7 mg/dL.

**Table 2**  
Prevalence of FH, smoking and diabetes in patients with myocardial infarction (aged 50 or less) compared with the general population.

Risk factor	Observed (95% CI)	Expected (95% CI)	Prevalence ratio (95% CI)	p-value
FH	1.3% (0.3%–3.8%)	0.20% (0.17%–0.23%) <sup>†</sup>	6.5 (2.1–20.4)	0.012
Smoking	57.1% (50.3%–63.6%)	25.1% (23.4%–26.2%) <sup>*</sup>	2.3 (2.9–2.6)	<0.001
Diabetes	13.4% (9.2%–18.6%)	4.6% (4.1%–5.2%) <sup>*</sup>	2.9 (2.0–4.1)	<0.001

95% CI (95% confidence interval).

<sup>†</sup> Benn et al. 2012 [11].

<sup>\*</sup> Health Survey for England 2002 [12].

**1 FH pour 77 infarctus de moins de 50 ans**

CT moyen 5,5 mmol/l = 2,14 g/l

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

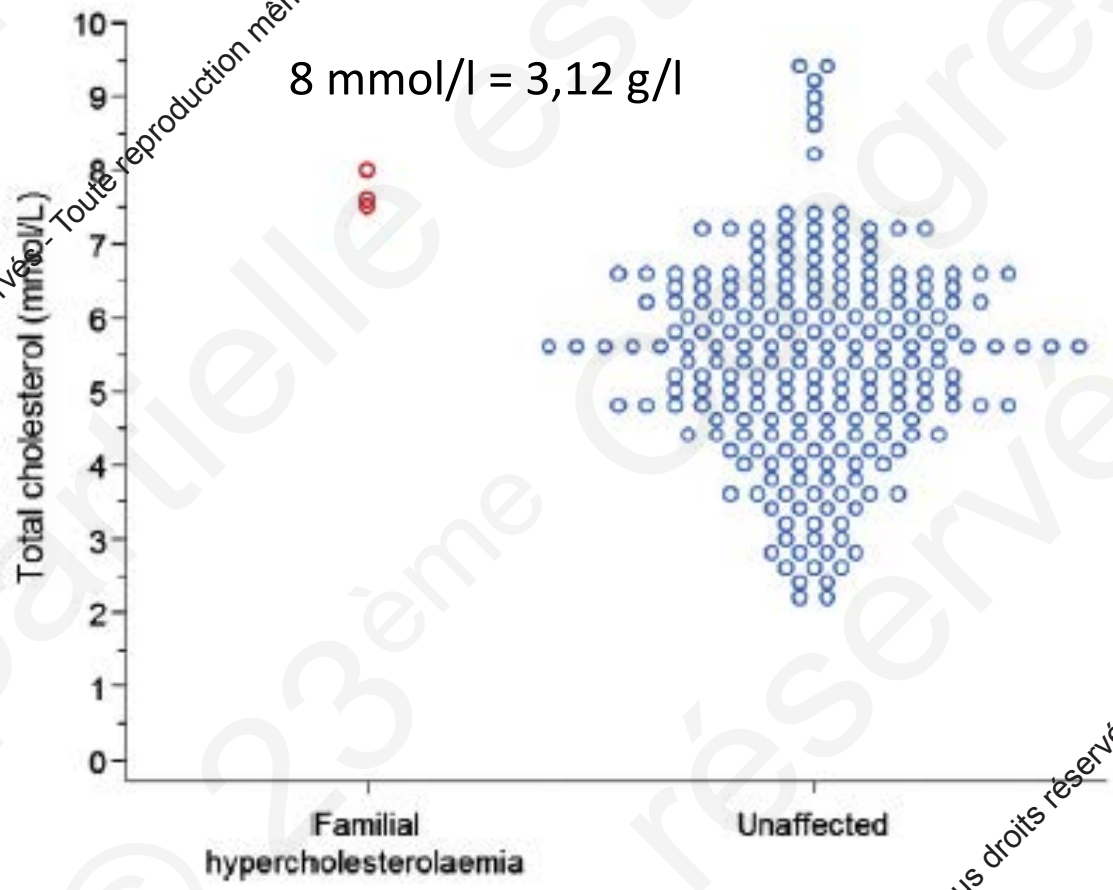


Fig. 1. Total cholesterol levels in patients with and without DNA-determined FH (1 mmol/L = 38.7 mg/dL).

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Pour le cardiologue: d'abord le diagnostic non génétique de la FH

- Quand y penser?
- Le diagnostic clinique

# Diagnostic (ESC, HAS)

- Quand y penser ?

- Histoire personnelle ou familiale de SCA, de mort subite précoce (homme <55 ans, femmes < 60 ans)

- Antécédents familiaux de FH

- LDL > 1,9 g/litre adulte; 1,6 g/l sous statines; > 1,6 g/litre enfant

- Dépôt de cholestérol (arc cornéen < 45 ans, xanthomes tendineux, +/- xanthelasma)

- Diagnostic

- Score Dutch Lipid Network

- Tests génétiques +/-





Tableau 1  
Critères du Dutch Lipid Clinic Network

Critères pour établir un score (à chaque critère correspond un nombre de points)	Points
<i>Antécédents familiaux</i>	
Parent au 1 <sup>er</sup> degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurées (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	1 ←
Parent au 1 <sup>er</sup> degré avec LDL-C > 95 <sup>e</sup> percentile	1
Parent au 1 <sup>er</sup> degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen	2
Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95 <sup>e</sup> percentile	2
<i>Antécédents personnels</i>	
Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 60 ans)	2 ←
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée	1
<i>Signes cliniques</i>	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avec 45 ans	4
<i>Données biologiques</i>	
LDL-C > 3,30 g/L (> 8,5 mmol/L)	8
LDL-C 2,50–3,29 g/L (6,5–8,4 mmol/L)	5
LDL-C 1,90–2,49 g/L (5,0–6,4 mmol/L)	3 ←
LDL-C 1,55–1,89 g/L (4,0–4,9 mmol/L)	1
<i>Analyses ADN</i>	
Mutations génétiques identifiées	8
<i>Diagnostic</i>	
Certain si	Score ≥ 8
Probable si	Score 6–7 ←
Possible si	Score 3–5 ←

Adapté de Farnier M. et al., *La Presse Médicale* 2013.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Tests génétiques

## HAS: si possible; ESC: si disponible

- Diagnostic de certitude pour la mutation ( gènes LDL R, Apo B, PCSK9); test négatif dans environ 20% des HF définies ou probables
- Document de consentement pour étude de génétique constitutionnelle signé par le patient et le prescripteur
- Courrier + score DLCN; 2 tubes EDTA dans les 24 heures à température ambiante

Qui porte l'indication?: Chaque centre s'organise (cardiologue clinicien, Spécialiste en maladies métaboliques)

- Indications chez le coronarien?: probabilité clinique de HF, à partir de quel chiffre de DLCN (> 5?), tout SCA du sujet jeune + LDL > 1,9 g?
- **Il faut assumer les résultats**
  - Interprétation
  - Consultation d'annonce; conseil génétique (cascade)

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



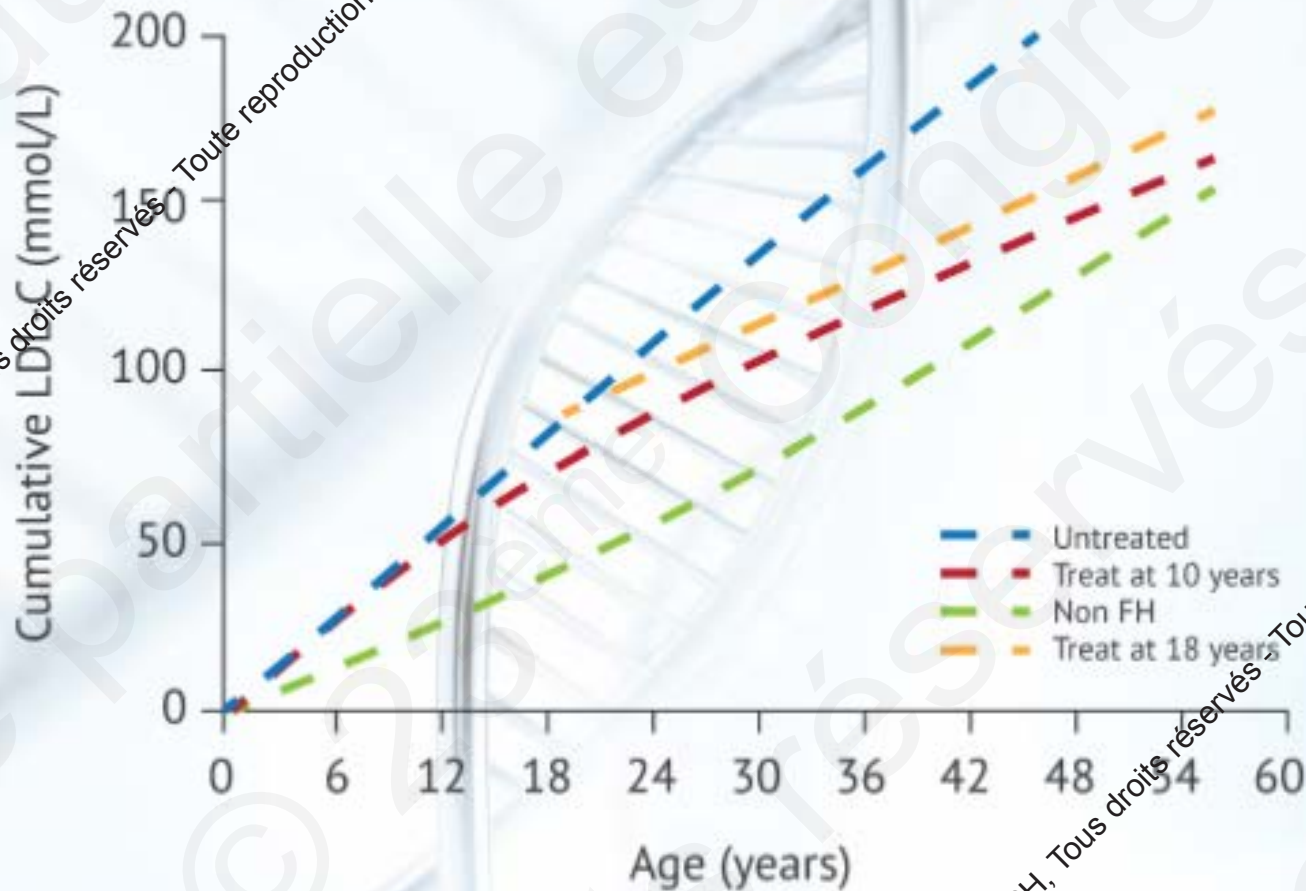
Association Nationale des patients touchés par l'Hypercholestérolémie Familiale

# Dépistage familial

La méthode en « cascade » à partir d'un patient « index » est recommandée

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Early identification and treatment leads to improved outcomes in FH

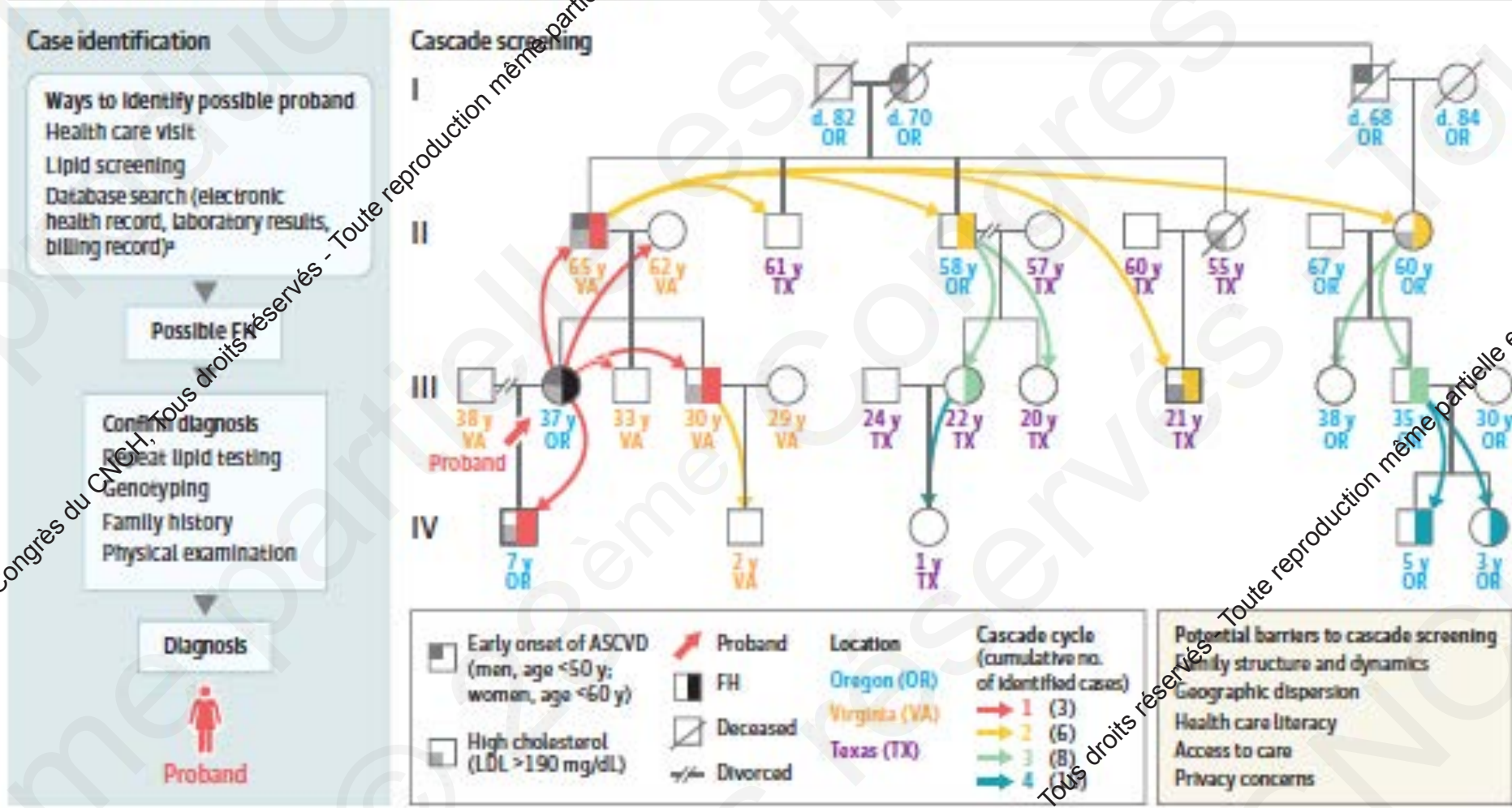


- Every 1 mmol/L reduction in LDL-C is associated with a 22% reduction in CV mortality and 12% reduction in total mortality over 5 years

1. Wiegman A, et al. *Eur Heart J* 2015; 36: 2425–37.

2. Nordestgaard BG, et al. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–90.

Figure. Process From Case Identification to Cascade Screening



Proband identification can also occur through childhood immunization visits,<sup>2</sup> systematic lipid testing (eg, testing all employees in an organization), or recommended lipid testing (eg, universal screening for adults). Cascade screening begins once the proband has been identified. Next, several steps of

cascade screening are needed to identify all patients with familial hypercholesterolemia (FH). Color of shaded segment for FH indicates the cascade cycle during which the affected individual was identified.

\* Source, Safarova et al.<sup>3</sup>

Article original

# Hypercholestérolémie familiale : un risque cardiovasculaire largement sous-estimé

*Familial hypercholesterolemia: A largely underestimated cardiovascular risk*

J. Ferrières<sup>a,\*</sup>, É. Bruckert<sup>b</sup>, S. Béliard<sup>c</sup>, J.-P. Rabès<sup>d</sup>, M. Farnier<sup>e</sup>, M. Krempf<sup>f</sup>, B. Cariou<sup>f</sup>,  
N. Danchin<sup>g</sup>

Annales de Cardiologie et d'Angéiologie xxx (2017) xxx-xxx

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Parmi les 495 médecins participant à l'enquête, il existait une forte confusion entre l'hypercholestérolémie polygénique commune et l'HFhe (hypercholestérolémie monogénique). En effet, 32 % (IC 95 % [27,8 ; 36,2]) de l'ensemble des médecins interrogés déclaraient connaître la différence entre ces deux pathologies.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

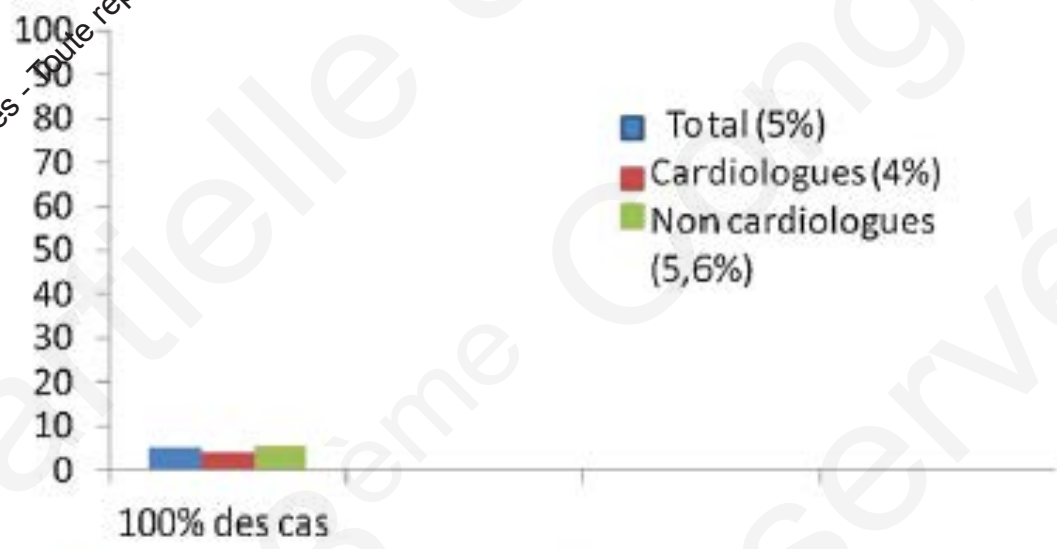


Fig. 3. Taux de dépistage en cascade de l'HFhe chez l'ensemble des médecins interrogés. Chez un parent atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote vous avez pu faire le dépistage des apparentés dans ... (n = 495).

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



# Rôle du cardiologue dans la FH

- Repérer le patient index sur des critères cliniques
- Informer le patient, le médecin traitant
- Tests génétiques si possible (seuil DLCN > 5 ?)
- Amorcer la cascade clinico biologique (enfants, frères et sœurs); information + EAL
- Si tests génétiques +, les proposer aux proches
- Le cardiologue peut faire des petites cascades...

# Les cardiologues peuvent ils faire mieux?

- Dans son centre
  - Sensibiliser
  - score DLCN accessible
  - L'utiliser dans tous les SCA du sujet jeune
  - CRH (sous quelle forme)
  - Demander des tests génétiques
  - Chaque centre devrait s'organiser (protocoles, lettre type)
  - Réseau cardiologues / MG / endocrino / pédiatres / centre spécialisé / laboratoire tests génétiques
- Améliorer la connaissance de cette forme génétique d'hypercholestérolémie (congrès, cardio H, EPU, faire de la recherche clinique..)
- Une réflexion pour le groupe lipides du CNCH

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Child–Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care

David S. Wald, F.R.C.P., Jonathan P. Bestwick, M.Sc., Joan K. Morris, Ph.D.,  
Ken Whyte, Lucy Jenkins, F.R.C.Path., and Nicholas J. Wald, F.R.S.

N ENGL J MED 375;17 NEJM.ORG OCTOBER 27, 2016

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



INTERNATIONAL  
ATHEROSCLEROSIS  
SOCIETY

**COR2ED**  
THE HEART OF MEDICAL EDUCATION

## Improving management through genetic testing for Familial Hypercholesterolaemia (FH)

This e-learning programme has been developed with a panel of FH experts, approved by the International Atherosclerosis Society (IAS) and accredited by the European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC) for 1 hour of External CME credits.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# messages

- penser à la FH (le score DLCN)
- Repérer le patient index
- Prévention et dépistage pour les proches (FH, hypercholestérolémie polygénique, maladie coronaire)
- Le cardiologue doit demander des tests génétiques (indications à préciser)
- Organisation locale et simple
- Quel bilan CV chez les sujets dépistés?