



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.

# 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

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.

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.

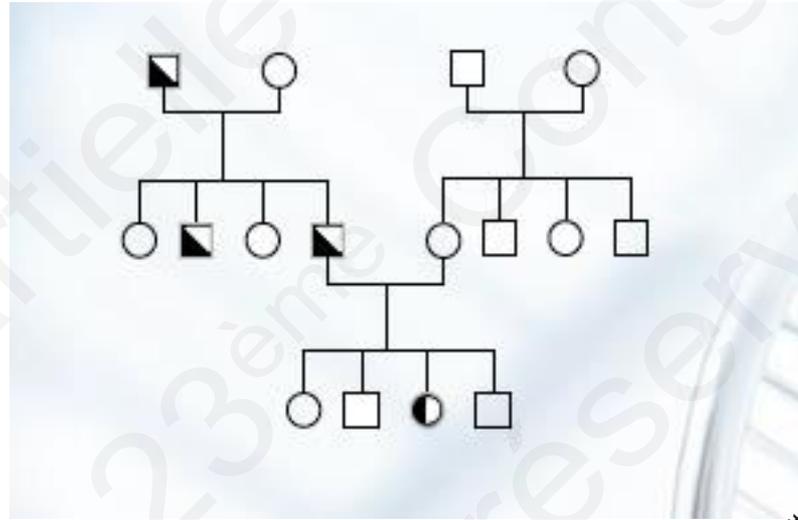
**Table 23 Genetic disorders of lipoprotein metabolism**

| Disorder   | Prevalence           | Gene(s)                | Effect on lipoproteins                 |
|--|----------------------|------------------------|--|
| HeFH   | 1 in 200–250         | LDLR<br>APO B<br>PCSK9 | ↑LDL-C                                 |
| HoFH   | 1 in 160 000–320 000 | LDLR<br>APO B<br>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 (βVLDL) |
| Familial lipoprotein lipase deficiency                 | 1 in 10 <sup>6</sup> | LPL<br>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

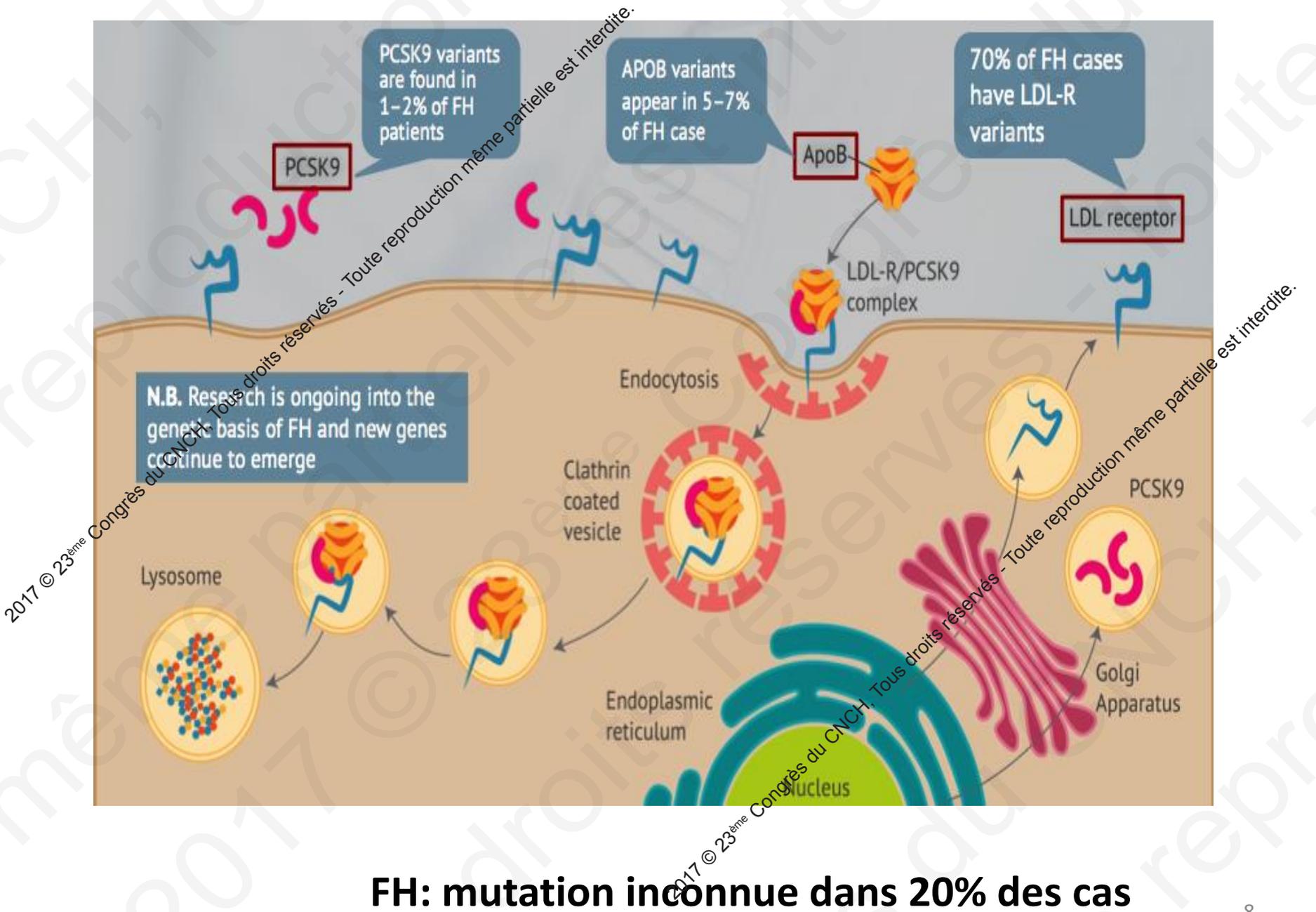
## Transmission autosomique dominante



Transmission 50%

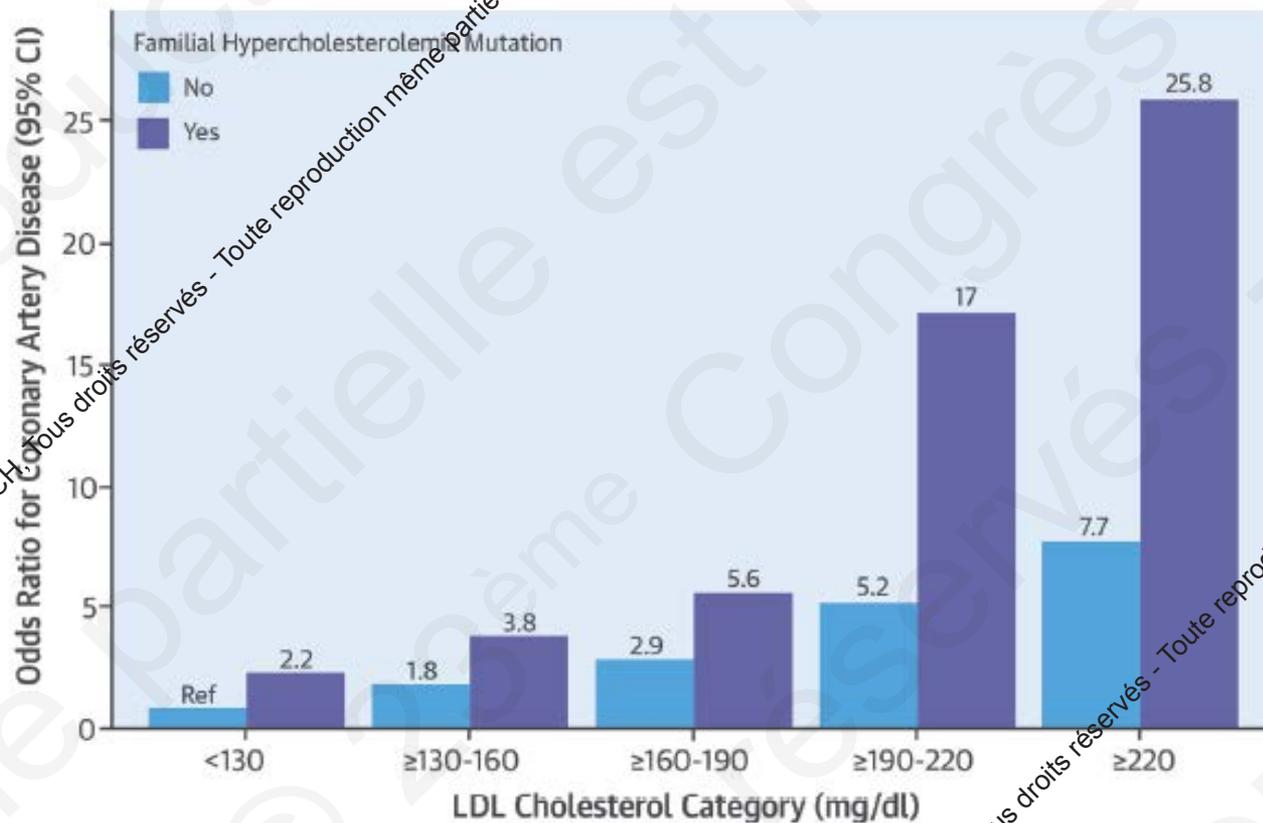
**Forme commune de la FH**

**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



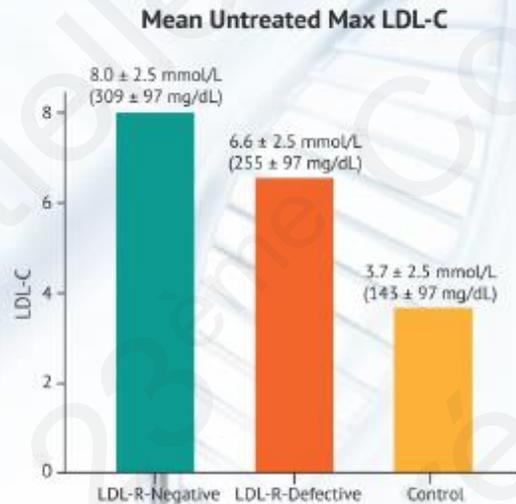
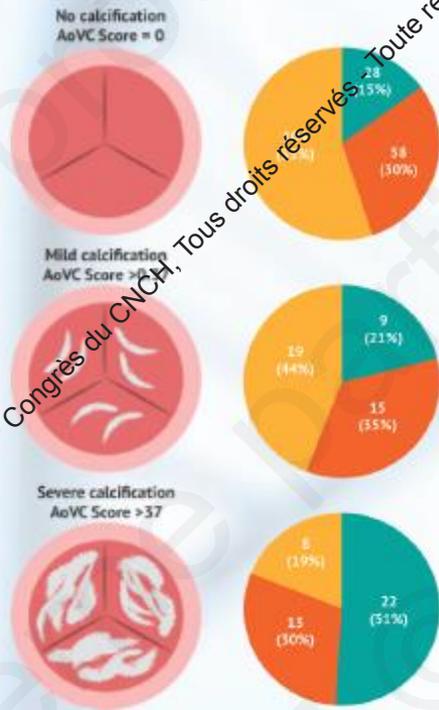
Khera, A.V. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2578-89.

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*                         | 45 (41–48)             |
| Family history of CHD† 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)‡         | 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%)† | 6.5 (2.1–20.4)            | 0.012   |
| Smoking     | 57.1% (50.3%–63.6%) | 2.5% (23.9%–26.2%)*  | 2.3 (2.9–2.6)             | <0.001  |
| Diabetes    | 13.4% (9.2%–18.6%)  | 4.6% (4.1%–5.2%)*    | 2.9 (2.0–4.1)             | <0.001  |

95% CI (95% confidence interval)

† Benn et al. 2012 [11].

\* Health Survey for England 2012 [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.

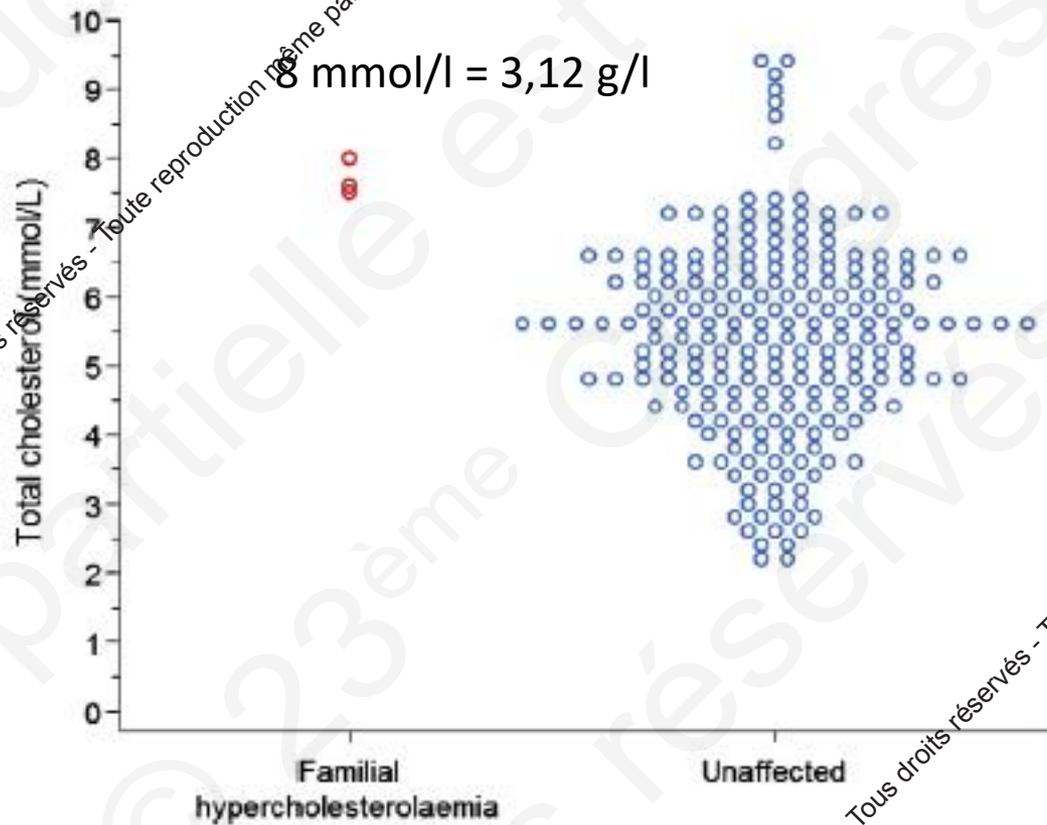


Fig. 1. Total cholesterol levels in patients with and without DNA-determined FH (1 mmol/L = 38.7 mg/dL).

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

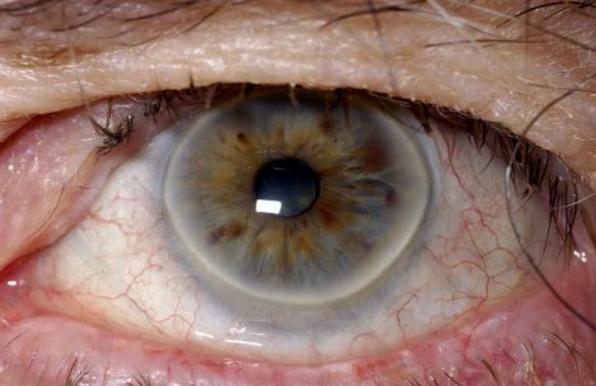
# Diagnostic (ESC, HAS)

- 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 +/-



Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés -

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.

# 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/l?
- **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.



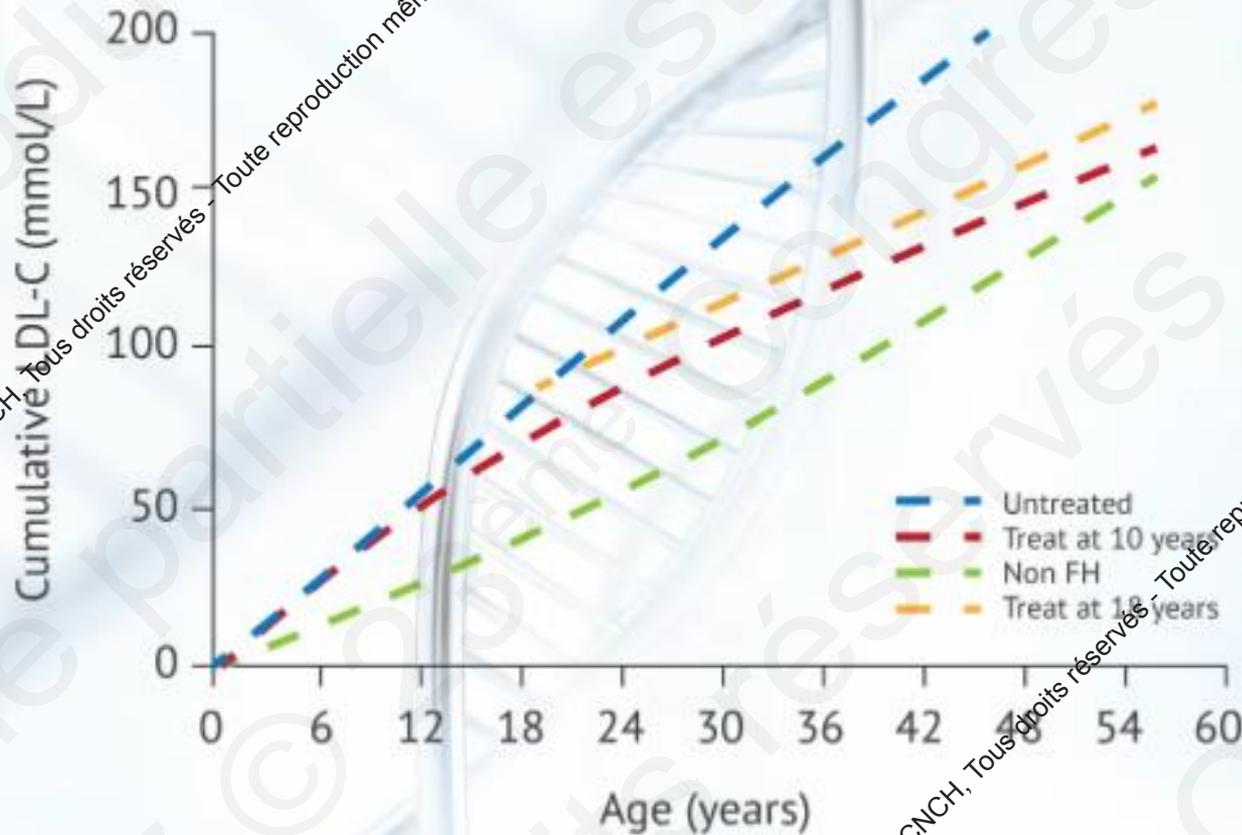
Association Nationale des patients touchés par l'Hypercholestérolémie Familiale

# 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

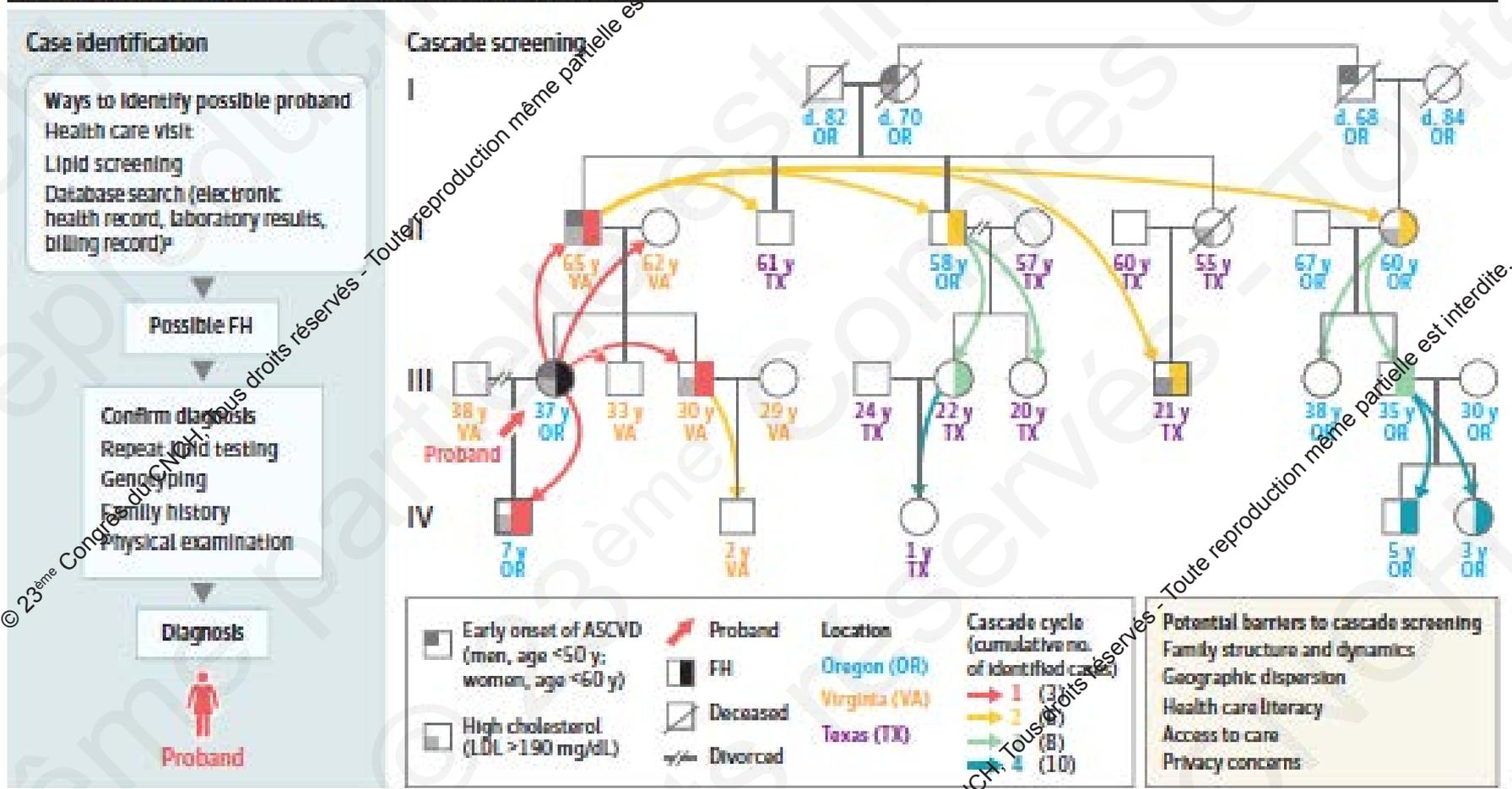


- Every 1 mmol/L reduction in LDL-C is associated with a 22% reduction in CV mortality and 12% reduction in total mortality over 5 years

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.

<sup>1</sup> 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

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.

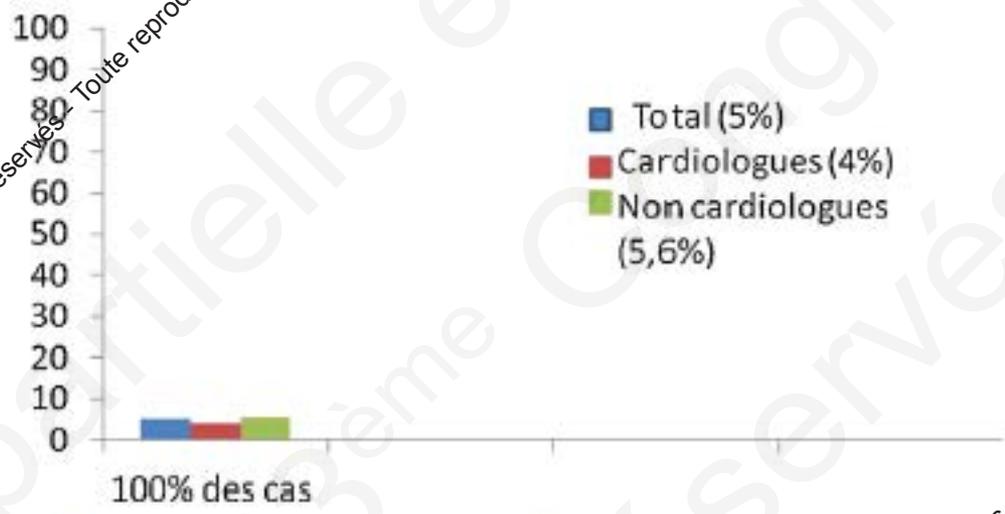


Fig. 3. Taux de dépistage en cascade de l'HFhe chez l'ensemble des médecins interrogés. Chez un parent atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote vous avez pu faire le dépistage des apparentés dans ... (n = 495).

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

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

# 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 DL/CN 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



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.

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?

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

# conclusion

- Les cardiologues doivent être sensibilisés au caractère génétique du niveau lipidique dont la FH est une forme extrême.
- Le cardiologue a une position clé pour repérer le « premier patient » puis dépister les proches
- L'information aux collatéraux et le bilan lipidique n'est pas réservée aux FH
- Chaque centre doit s'organiser pour un meilleur diagnostic de la FH

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.

# Les tests génétiques dans les recommandations

- ESC: si disponible
- HAS: si possible

# Questions et conclusion

- Chez le patient de l'enquête (SCA 50 ans, LDL 2 grammes). L'auriez vous adressé à un service spécialisé?. Dans ce service des tests génétiques auraient ils été faits?
  - Si le DLCN est à 5 (pas d'antécédents familiaux)
  - Si le DLCN est à 6 (antécédents familiaux)
- Les xanthomes des tendons d'Achille peuvent-ils être douloureux?

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.

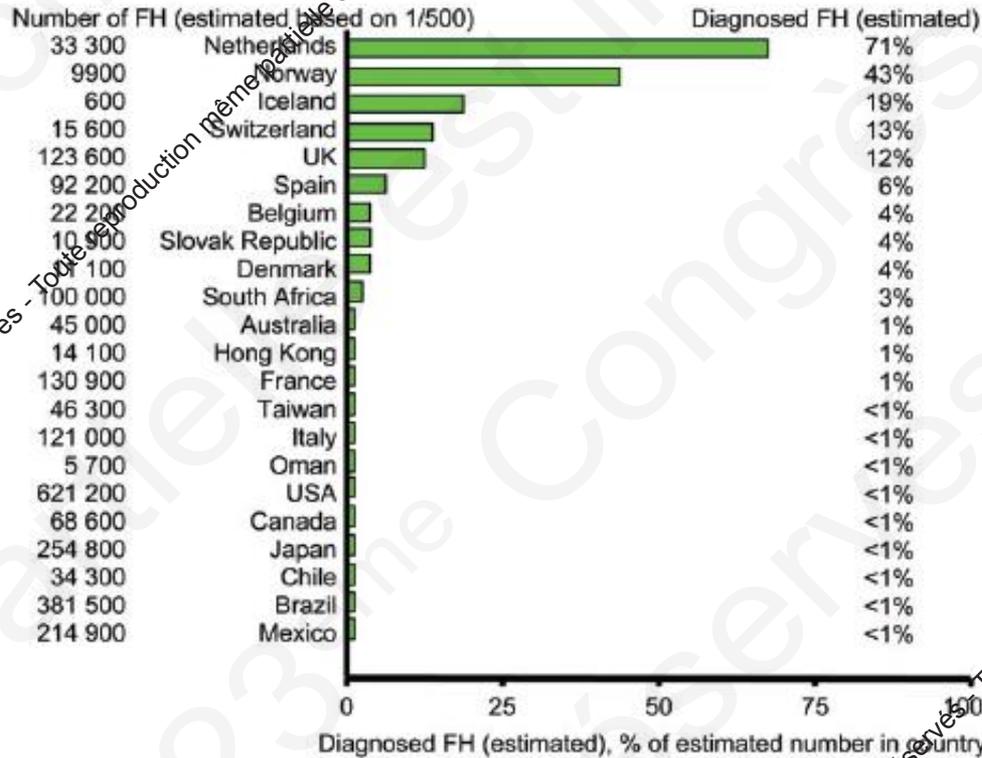
# traitement

- Les autres facteurs de risque
- La cible dépend du contexte clinique (enfant ou adulte, malade ou non malade, autres FDR)
- Statines, ezetimibe
- Cible difficile à atteindre (résine, LDL aphérèse, nouveaux traitements), centre spécialisé

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.

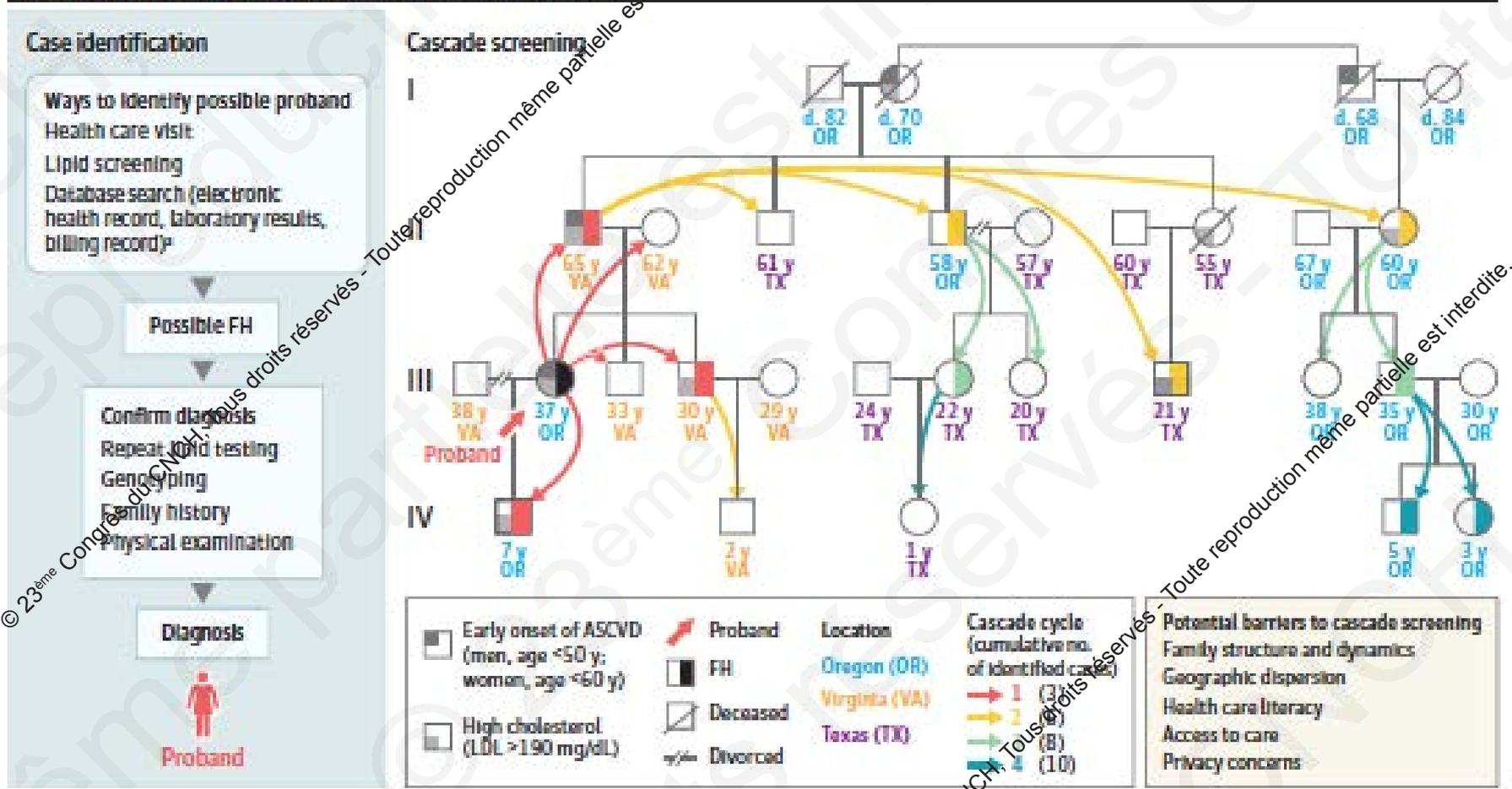
2017 © 23<sup>ème</sup> Congrès du CNCH, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.



**Figure 1** Estimated per cent of individuals diagnosed with familial hypercholesterolaemia in different countries/territories, as a fraction of those theoretically predicted based on a frequency of 1/500 in the general population. As most countries do not have valid nationwide registries for familial hypercholesterolaemia, several values in this figure represent informed estimates from clinicians/scientists with recognized expertise in and knowledge of familial hypercholesterolaemia in their respective countries. Numbers were provided by Michael Livingston, Steve E. Humphries (UK), Olivier S. Descamps (Belgium).

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

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.

<sup>1</sup> Source: Safarova et al.<sup>3</sup>

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

# merci



Association Nationale des patients touchés par l'Hypercholestérolémie Familiale

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

| Recommendations   | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> |
|---|--------------------|--------------------|
| <p>FH is recommended to be suspected in patients with CHD before the age of 55 years for men and 60 years for women, in subjects with relatives with premature fatal or non-fatal CVD, in subjects with relatives having tendon xanthomas, and in subjects with severely elevated LDL-C [in adults &gt;5 mmol/L (190 mg/dL), in children &gt;4 mmol/L (150 mg/dL)].</p> | I                  | C                  |
| <p>Diagnosis is recommended to be confirmed with clinical criteria and, <u>when available</u>, with DNA analysis.</p>   | I                  | C                  |
| <p><u>Family cascade screening</u> is recommended to be performed when an index case of FH is diagnosed.</p>  | I                  | C                  |

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.



**Association Nationale des patients touchés par l'Hypercholestérolémie Familiale**

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.



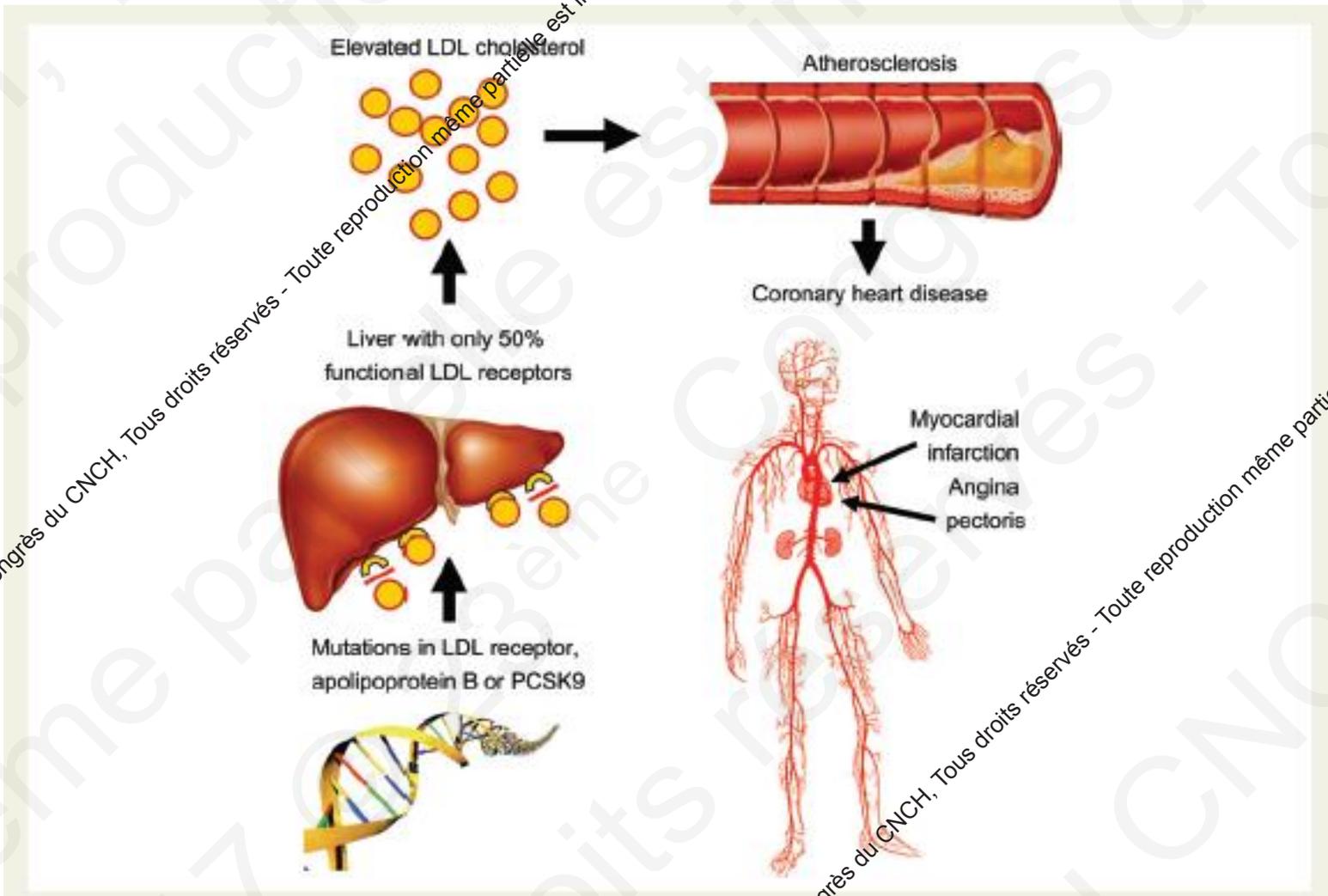
anhet.f

16 rue Brûlée - 51100 Reims  
anhet.f@anhet.fr

www.anhet.fr  anhet.f  @ANHET\_F

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.



**Figure 5** Pathophysiology of heterozygous familial hypercholesterolaemia. LDL, low density lipoprotein; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

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.

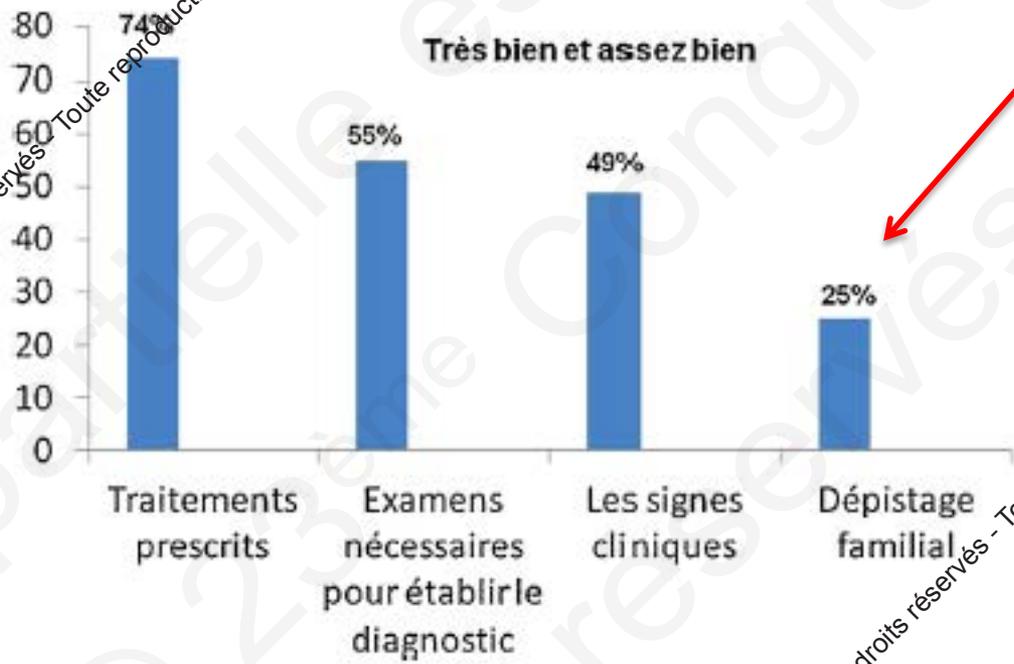
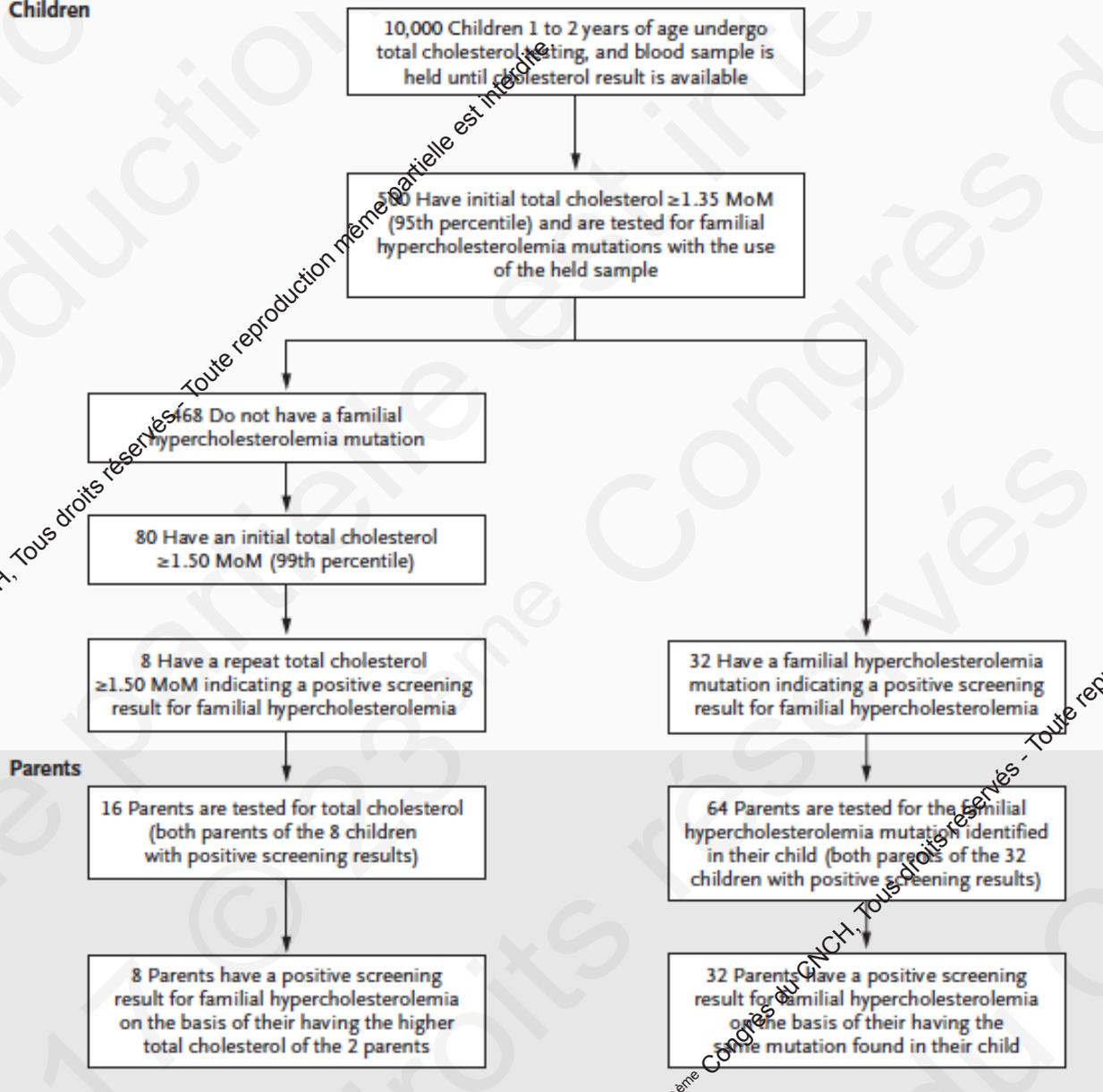


Fig. 1. Connaissance déclarée de l'HFpE de l'ensemble des médecins interrogés. Dans le détail, diriez-vous que vous connaissez très bien, assez bien, assez mal... ? (n = 495).

## Children



1000 enfants testés: 4 enfants, 4 parents identifiés pour la FH

## Les objectifs d' **ANHET.F**

### Informier Favoriser Transmettre

- **Informier le public**, le corps médical et les autorités sanitaires et sociales sur les risques de la maladie pour faciliter et améliorer le diagnostic et la prise en charge de tous les patients dès le plus jeune âge. Faire connaître et reconnaître cette maladie génétique silencieuse qui n'est pas rare et volontiers sous diagnostiquée.
- **Favoriser l'échange** entre les patients et apporter une aide technique et morale aux familles confrontées à une hypercholestérolémie familiale.
- **Transmettre l'information** sur l'évolution des connaissances scientifiques et de la recherche médicale.



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.

Ethan  
**HAWKE**

Uma  
**THURMAN**



Un seul critère de sélection  
la perfection génétique.

Bienvenue à  
**GATTACA**

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.

Tableau 3

Connaissance spontanée des signes cliniques spécifiques de l'HFhe. Habituellement, quels sont les signes cliniques, biologiques et les antécédents qui vous font penser à une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ?

|   | Total | Cardiologues | Non-cardiologues |
|---|-------|--------------|------------------|
| Base  | 495   | 100          | 395              |
| <i>Signes cliniques spécifiques</i>   |       |              |                  |
| Des xanthomes tendineux, xanthomes (%)  | 35    | 44           | 34,6             |
| Un arc cornéen précoce (%)  | 26    | 31           | 24,6             |
| <i>Signes liés à la biologie</i>  |       |              |                  |
| Taux de LDL-cholestérol anormalement élevé (%)                                    | 73    | 85           | 68,6             |
| <i>Antécédents familiaux</i>  |       |              |                  |
| Évènements cardiovasculaires précoces chez un parent du 1 <sup>er</sup> degré (%) | 66    | 71           | 65               |
| <i>Antécédents cliniques</i>  |       |              |                  |
| Évènements cardiovasculaires précoces chez le patient (%)                         | 60    | 66           | 57               |

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

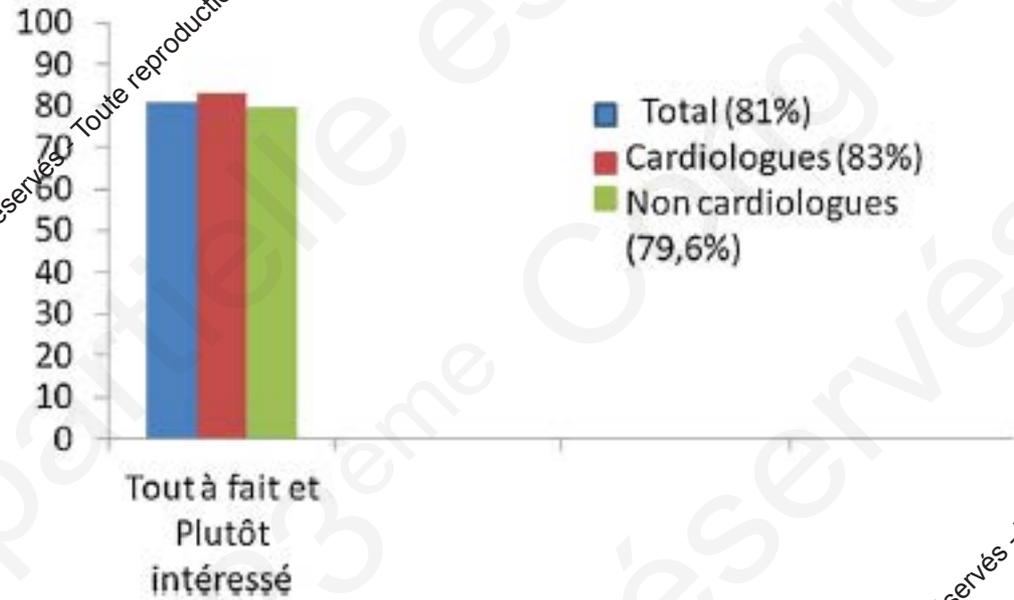
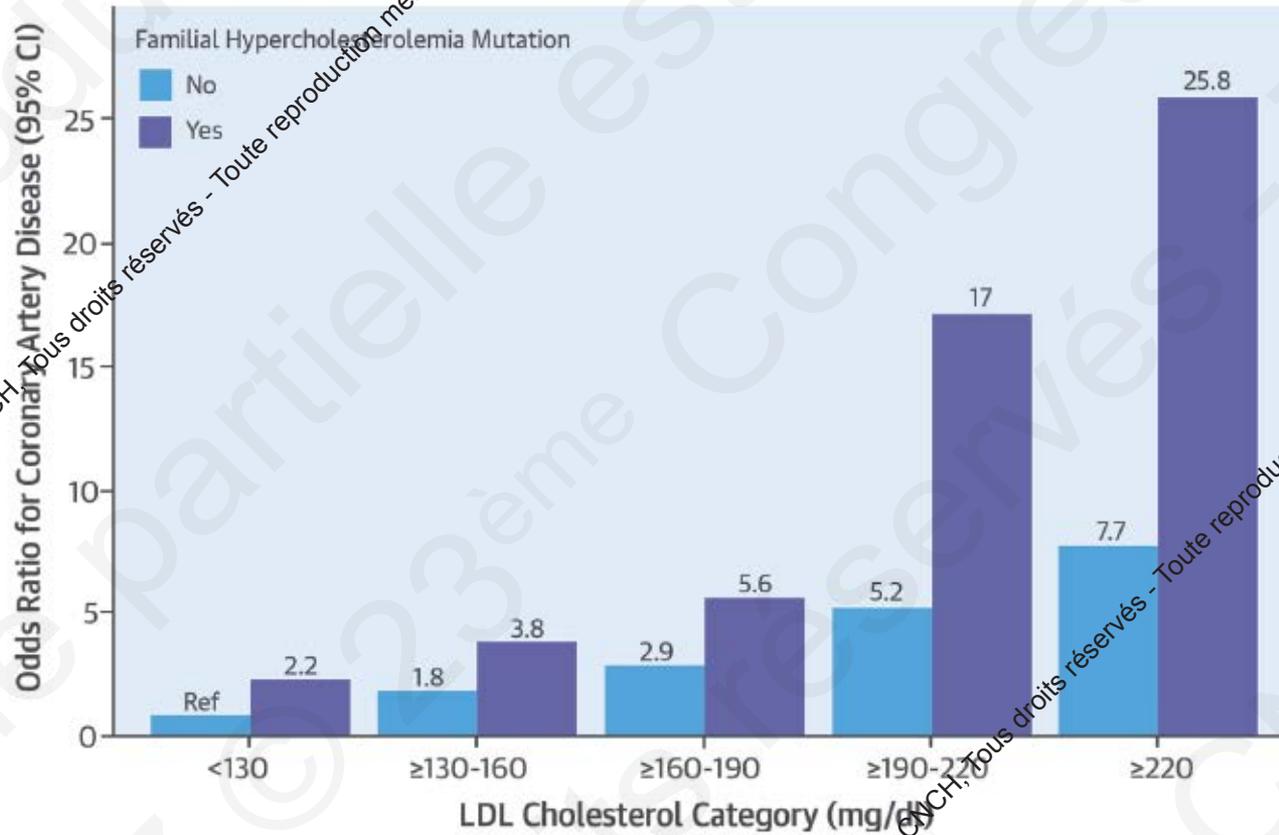


Fig. 5. Intérêt pour une formation sur l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et sa prise en charge. Seriez-vous intéressé par une formation sur l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et sa prise en charge ?

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

## 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.

FH: plus de calcifications valvulaires aortiques

- Biologie

L'HF doit être suspectée si

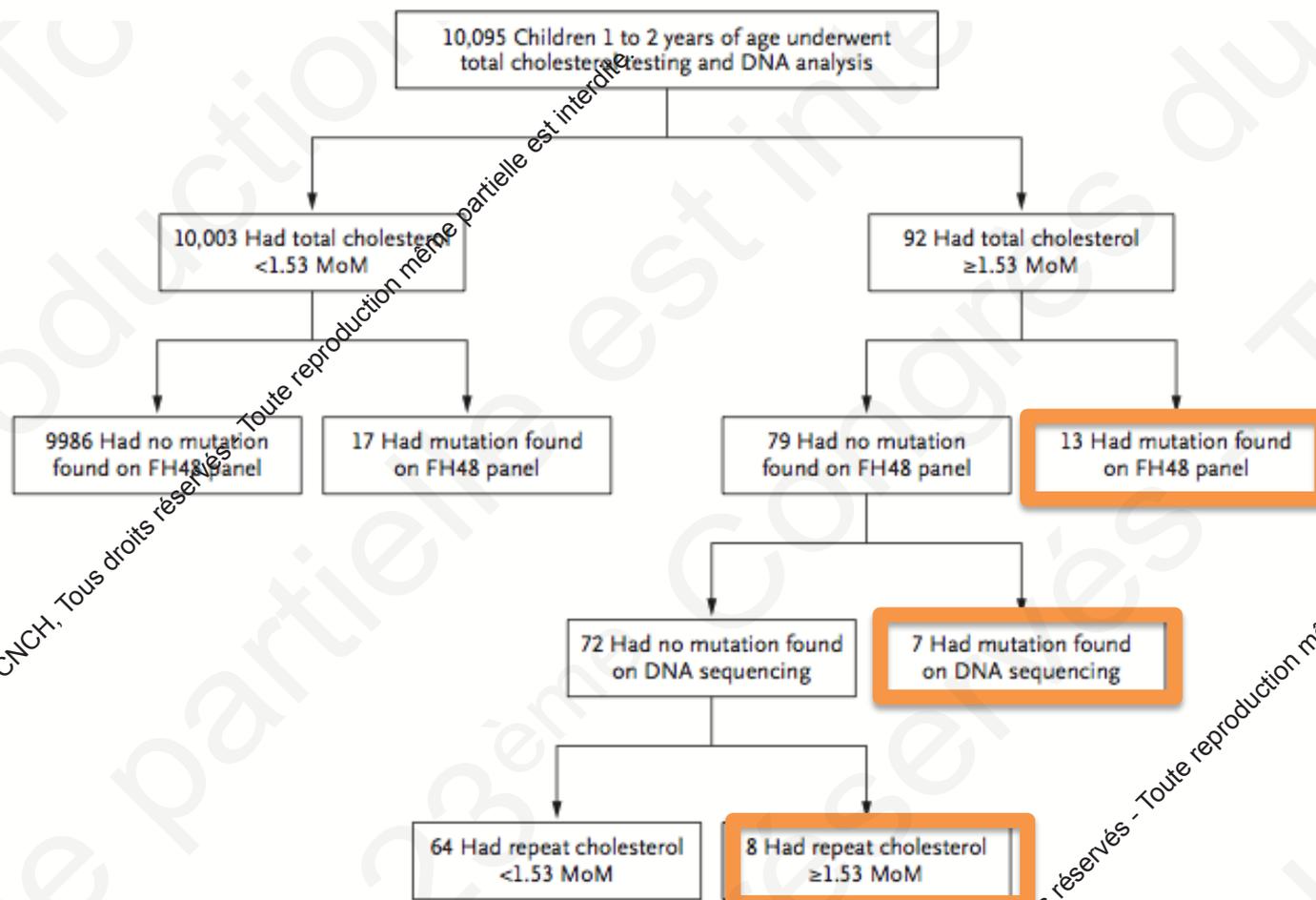
- LDLc > 1,9 g/L chez l'adulte (HAS/ESC/AHA)
- LDLc > 1,5 g/L (ESC/AHA) ou > 1,6 g/L (HAS) chez l'enfant

- Génétique: 3 gènes identifiés

- LDL-R (95%)
- ApoB (4%)
- PCSK9 (1%)

# Le patient de l'enquête

- un homme de 50 ans, antécédents familiaux coronariens (infarctus chez le père à 54 ans), SCA, LDL 1,95g/litre
- **Interprétation probable: il a deux FDR**
  - Une hypercholestérolémie polygénique
  - Une hérédité coronaire
  - *Et le diagnostic de HF ne sera que rarement évoqué*



**Figure 1. Cholesterol Level and Familial Hypercholesterolemia Mutation Status of Children Who Participated in the Study.**

All the children were tested for 48 familial hypercholesterolemia mutations (FH48), including the most common 46 low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) mutations that were identified in the Regional Genetics Laboratory between 2001 and 2010 in patients who underwent DNA analysis for suspected familial hypercholesterolemia and the c.10580G→A (p.Arg3527Gln) mutation in *APOB* and the c.1120G→T (p.Asp374Tyr) mutation in *PCSK9*. Children who had a cholesterol level of at least 1.53 multiples of the median (MoM) but did not have an FH48 mutation underwent DNA sequencing of *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* and, if no mutation was identified, underwent a repeat cholesterol measurement at least 3 months later. Children who had a cholesterol level of at least 1.53 MoM and also had either a familial hypercholesterolemia mutation or a cholesterol level of at least 1.53 MoM on the repeat test were considered to have positive screening results for familial hypercholesterolemia.

- Dépistage en routine
- **Pour 1000 enfants testés, 4 enfants et 4 parents diagnostiqués HeHF**
- 1/3 des patients avec mutations a un LDL non élevé et 1/6 des patients avec mutation a un LDL inférieur à la médiane
- Une même mutation peut être associée à des taux de LDL différents

# Hypercholestérolémie familiale

- Désordre génétique le plus fréquent
- Le cardiologue a une place privilégiée pour repérer les patients donc les familles
- Patient, famille, MG, cardiologue, endocrinologue, pédiatre, spécialiste lipides, biologiste, généticien

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.

## Cas de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote autosomique dominante se traduit par des concentrations de LDL-C souvent supérieures à 2,2 g/L, avec une grande variabilité (de 1,9 à 4,0 g/L).

L'utilisation d'un score de risque cardiovasculaire n'est pas appropriée chez les patients avec hypercholestérolémie familiale, étant donné que leur risque est considérablement élevé depuis la naissance. Seul un faible nombre de patients atteints sont diagnostiqués comme tels.

Le diagnostic est évoqué en cas de :

- concentrations élevées de LDL-C ;
- parents porteurs d'une hypercholestérolémie familiale ;
- dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) ;
- accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Le diagnostic doit être suspecté lorsque le LDL-C est supérieur à 1,9 g/L chez l'adulte et 1,6 g/L chez l'enfant.

L'analyse génétique doit être réalisée devant toute suspicion diagnostique.

Le dépistage en cascade (recherche de la maladie dans l'entourage familial d'un patient) de l'hypercholestérolémie familiale doit être fortement encouragé et réalisé chez tous les parents du premier degré de patients avec hypercholestérolémie familiale diagnostiquée.

Les objectifs thérapeutiques sont :

- chez les patients jusqu'à 20 ans : LDL-C < 1,6 g/L ;
- chez les patients adultes avec hypercholestérolémie familiale à risque vasculaire élevé : LDL-C < 1,3 g/L ;
- chez les patients en prévention secondaire ou avec hypercholestérolémie familiale à risque cardiovasculaire très élevé : LDL-C < 1 g/L, idéalement 0,7 g/L.
  - Chez les patients ayant un LDL-C très élevé, une réduction de 50 % peut être considérée acceptable si le traitement est maximum.
  - La prise en charge est identique, et en cas de résistance au traitement, il est recommandé d'adresser le patient vers un spécialiste.

NSFA

Il est trop fort de dire qu'une analyse génétique « doit être réalisée ». Autant j'y suis très partisan quand cela est possible, indiquer une obligation me paraît excessif, sans même citer dans le texte la possibilité d'un diagnostic clinico-biologique. Il serait intéressant d'au moins citer le diagnostic clinico-biologique et d'indiquer les apports du diagnostic génétique s'il peut être fait.

HAS commentaires du texte long

## Annexe 7. Critères diagnostiques de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote selon le *Dutch Lipid Clinic Network*

| Critères   | Points |
|--|--------|
| <b>Antécédents familiaux</b>   |        |
| 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 <sup>ème</sup> percentile  | 1      |
| Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen   | 2      |
| Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95 <sup>ème</sup> percentile  | 2      |
| <b>Antécédents personnels</b>  |        |
| Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femmes < 60 ans)   | 2      |
| Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée                                     | 1      |
| <b>Signes cliniques</b>  |        |
| Xanthomes tendineux  | 6      |
| Arc cornéen avant 45 ans   | 6      |
| <b>Données biologiques (LDL-C)</b>   |        |
| LDL-C ≥ 3,3 g/l (≥ 8,5 mmol/L)   | 8      |
| 2,5 g/L (6,5 mmol/L) ≤ LDL-C < 3,3 g/L (8,5 mmol/L)  | 5      |
| 1,9 g/L (5,0 mmol/L) ≤ LDL-C < 2,5 g/L (6,5 mmol/L)  | 3      |
| 1,6 g/L (4,0 mmol/L) ≤ LDL-C < 1,9 g/L (5,0 mmol/L)  | 1      |
| <b>Analyses ADN</b>  |        |
| Mutations génétiques identifiées   | 8      |
| <b>Diagnostic (repose sur le nombre total de points obtenus)</b>   |        |

Certain si Score ≥ 9

Probable si Score 6-8

Possible si Score 3-5

Improbable si Score ≤ 2

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

## Annexe 7. Critères diagnostiques de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote selon le *Dutch Lipid Clinic Network*

| Critères   | Points |
|--|--------|
| <b>Antécédents familiaux</b>   |        |
| 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 <sup>ème</sup> percentile  | 1      |
| Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen   | 2      |
| Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95 <sup>ème</sup> percentile  | 2      |
| <b>Antécédents personnels</b>  |        |
| Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femmes < 60 ans)   | 2      |
| Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée                                     | 1      |
| <b>Signes cliniques</b>  |        |
| Xanthomes tendineux  | 6      |
| Arc cornéen avant 45 ans   | 4      |
| <b>Données biologiques (LDL-C)</b>   |        |
| LDL-C ≥ 3,3 g/l (≥ 8,5 mmol/L)   | 8      |
| 2,5 g/L (6,5 mmol/L) ≤ LDL-C < 3,3 g/L (8,5 mmol/L)  | 5      |
| 1,9 g/L (5,0 mmol/L) ≤ LDL-C < 2,5 g/L (6,5 mmol/L)  | 3      |
| 1,6 g/L (4,0 mmol/L) ≤ LDL-C < 1,9 g/L (5,0 mmol/L)  | 1      |
| <b>Analyses ADN</b>  |        |
| Mutations génétiques identifiées   | 8      |

**Diagnostic (repose sur le nombre total de points obtenus)**

|               |                |
|---------------|----------------|
| Certain si    | Score $\geq 9$ |
| Probable si   | Score 6-8      |
| Possible si   | Score 3-5      |
| Improbable si | Score $\leq 2$ |

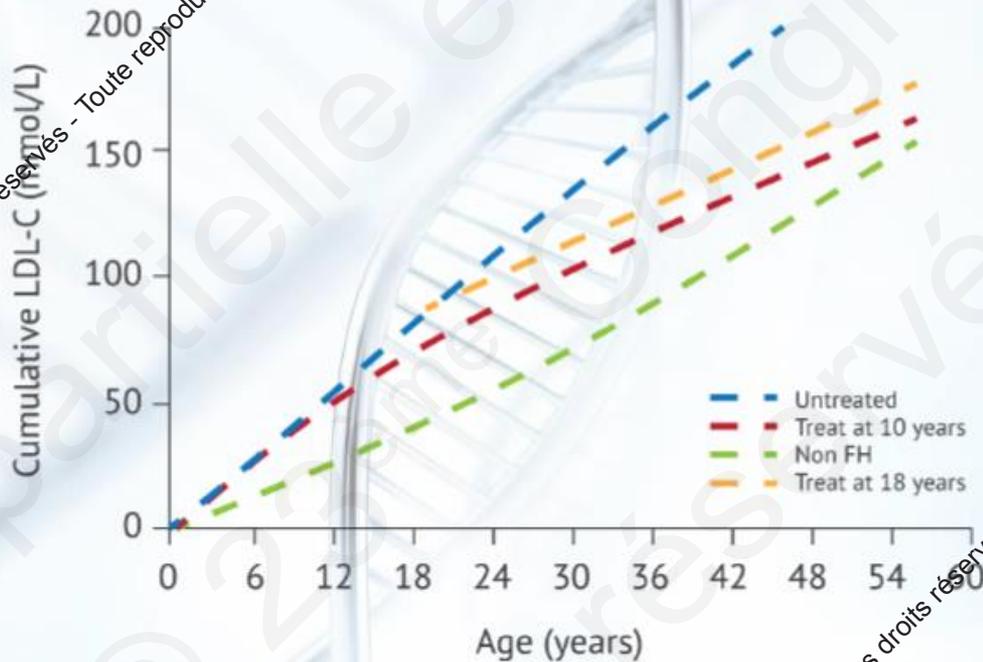
Choose only one score per group, the highest applicable  
Diagnosis (diagnosis is based on the total number of points  
obtained)

A 'definite' FH diagnosis requires  $>8$  points

A 'probable' FH diagnosis requires 6–8 points

A 'possible' FH diagnosis requires 3–5 points

## 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.

# remarques

- Risque coronarien X 13
- Essentiellement des SCA
- Favorise les calcifications des sigmoïdes aortiques
- Voir le codage de FH
- Intersection incomplète entre le phénotype et le génotype
- Éliminer les causes secondaires

## Prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Le diagnostic est évoqué en cas de

- concentration élevée de LDL-C [de 1,9 g/L (4,9 mmol/L) à 4,0 g/L (10,3 mmol/L)] ;
- parents porteurs d'une hypercholestérolémie familiale ;
- dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) ;
- accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Le diagnostic doit être suspecté lorsque le LDL-C est  $\geq 1,9$  g/L (4,9 mmol/L) chez l'adulte et 1,6 g/L (4,1 mmol/L) chez l'enfant.

Il est recommandé de confirmer le diagnostic par un score établi sur les critères clinico-biologiques du *Dutch Lipid Clinic Network* ou si possible par une analyse génétique.

Le dépistage en cascade (recherche de la maladie chez les apparentés d'un patient) de l'hypercholestérolémie familiale est recommandé chez les apparentés du premier degré de patients avec hypercholestérolémie familiale diagnostiquée.

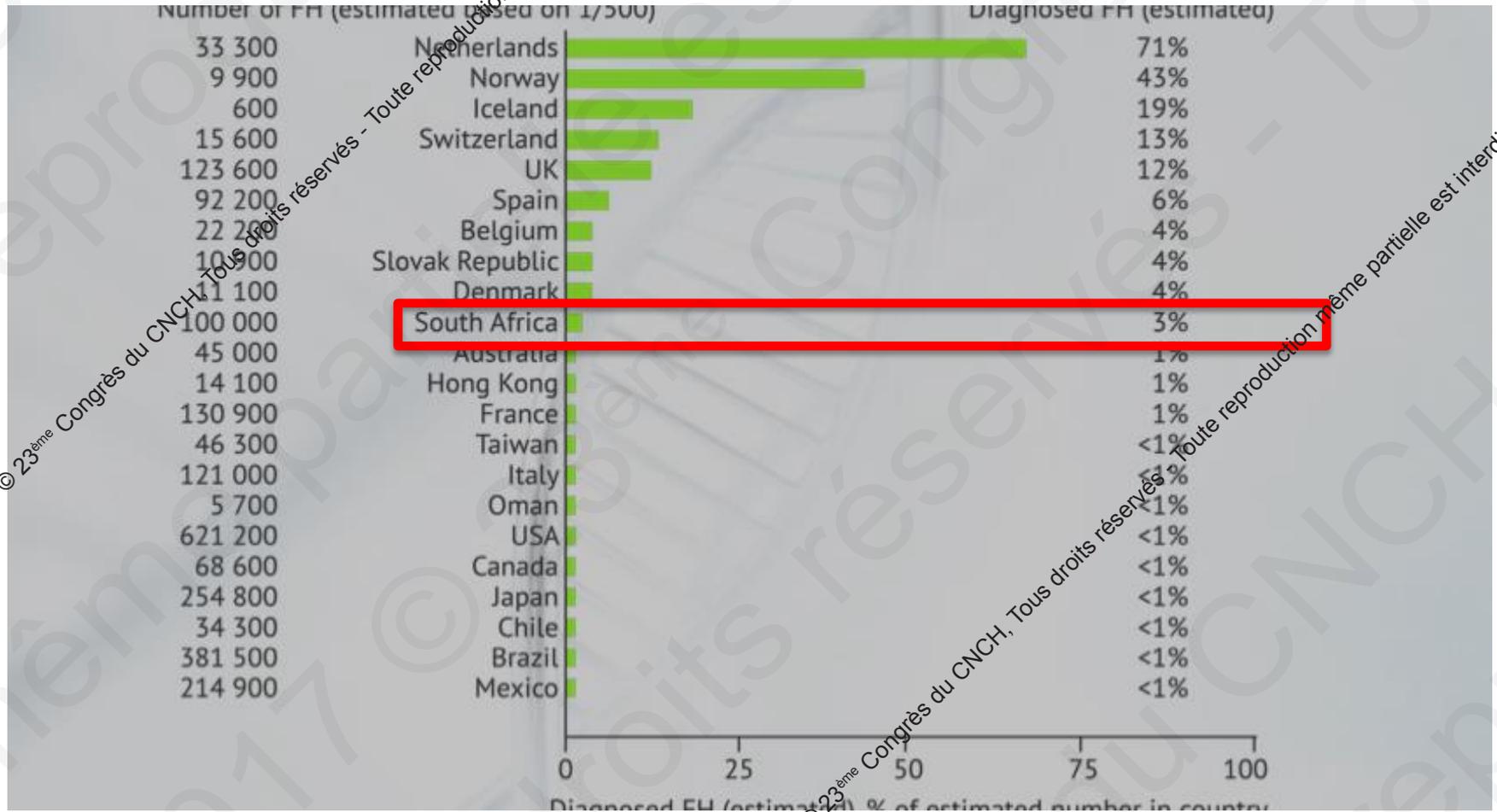
Les objectifs thérapeutiques chez les patients jusqu'à 20 ans sont : LDL-C  $< 1,3$  g/L (3,4 mmol/L).

Au-delà de 20 ans, les objectifs thérapeutiques chez les patients à RCV élevé, très élevé ou en prévention secondaire sont identiques à ceux de l'hypercholestérolémie isolée.

Le traitement est identique à celui de l'hypercholestérolémie isolée.

En cas de résistance au traitement, il est recommandé de solliciter un avis spécialisé.

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.

- Biologie

L'HF doit être suspectée si

- LDLc > 1,9 g/L chez l'adulte (HAS/ESC/AHA)
- LDLc > 1,5 g/L (ESC/AHA) ou > 1,6 g/L (HAS) chez l'enfant

- Génétique: 3 gènes identifiés

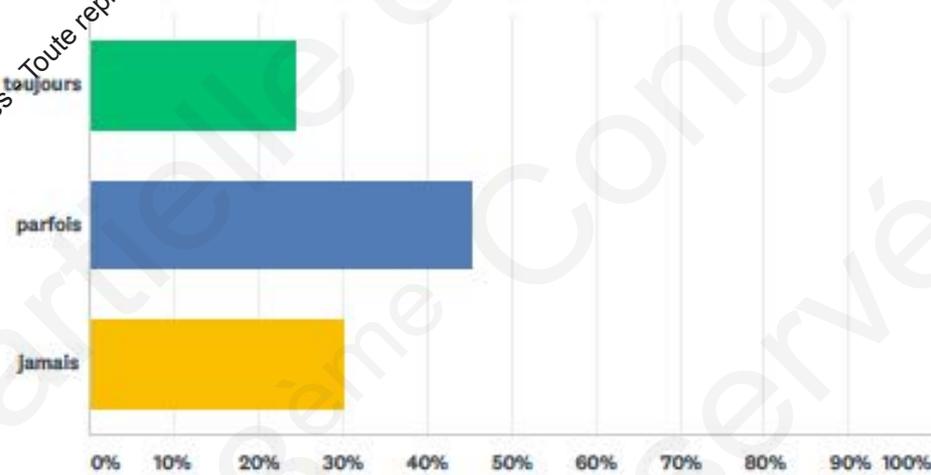
- LDL-R (95%)
- ApoB (4%)
- PCSK9 (1%)

# EPIDÉMIOLOGIE

- $P = 1/250-500$
- 14 000 000 – 34 000 000 dans le monde
- 130 900 cas en France (mais seulement **1% des malades diagnostiqués** vs 71% aux Pays Bas)
- Populations à risque: Juifs ashkénazes, Libanais, Afrikaners
- 50% de risque de transmettre la mutation en cas d'HeHF, 25% en cas d'HoHF
- **Morbi-Mortalité prématurée** (DC < 30 ans pour HoHF, 1<sup>er</sup> évènement CV < 55 ans chez l'homme et < 60 chez la femme pour HeHF; risque CVD X 2.5 - 10)

Q7 Ce patient de 50 ans, hospitalisé pour un SCA, a un LDL à 2 g/l. Recherchez vous des xanthomes tendineux ?

Réponses obtenues : 106 Question(s) ignorée(s) : 2



CHOIX DE RÉPONSES

RÉPONSES

|              |        |            |
|--------------|--------|------------|
| toujours     | 24,53% | 26         |
| parfois      | 45,28% | 48         |
| jamais       | 30,19% | 32         |
| <b>TOTAL</b> |        | <b>106</b> |

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.

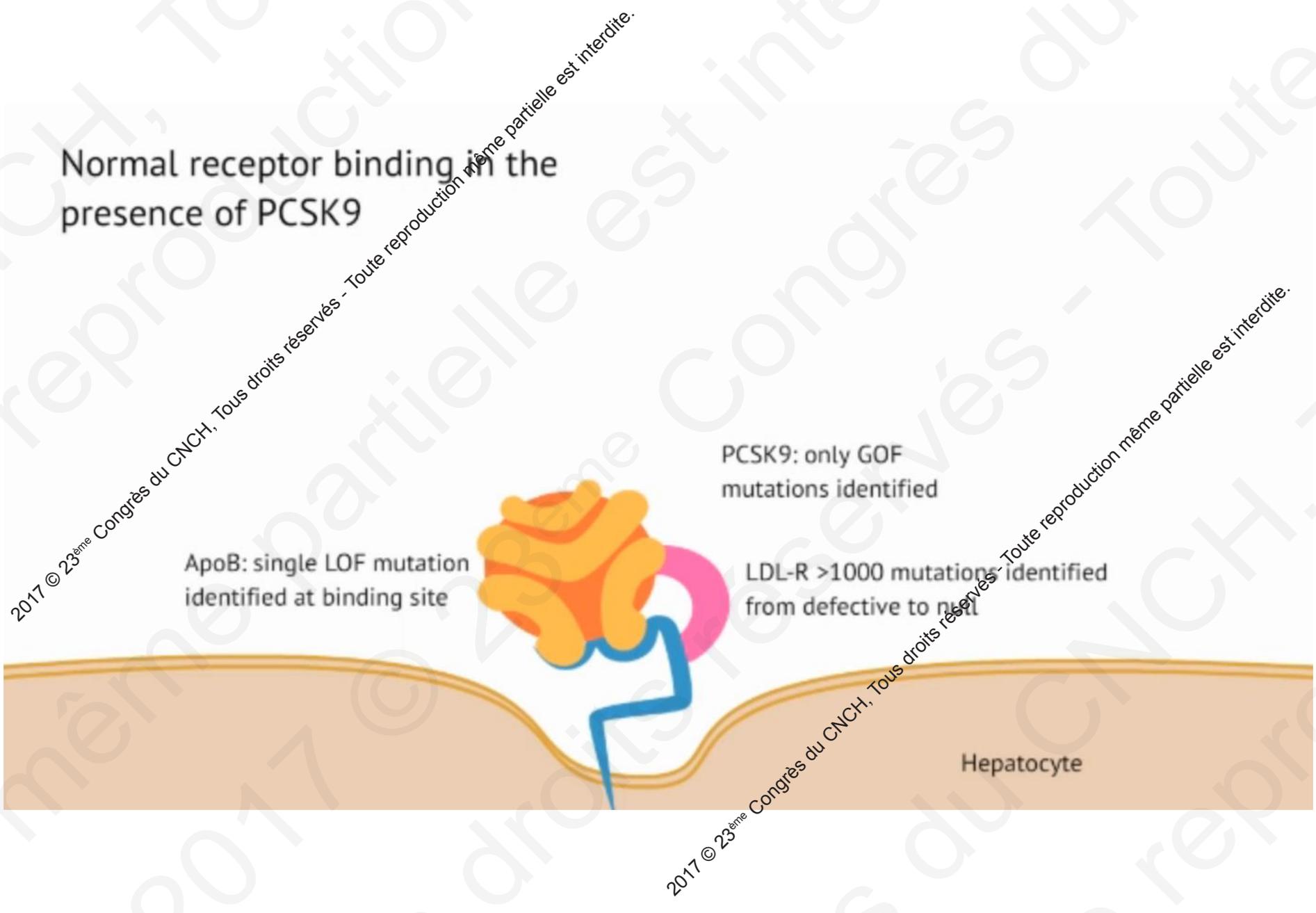
# Normal receptor binding in the presence of PCSK9

ApoB: single LOF mutation identified at binding site

PCSK9: only GOF mutations identified

LDL-R >1000 mutations identified from defective to null

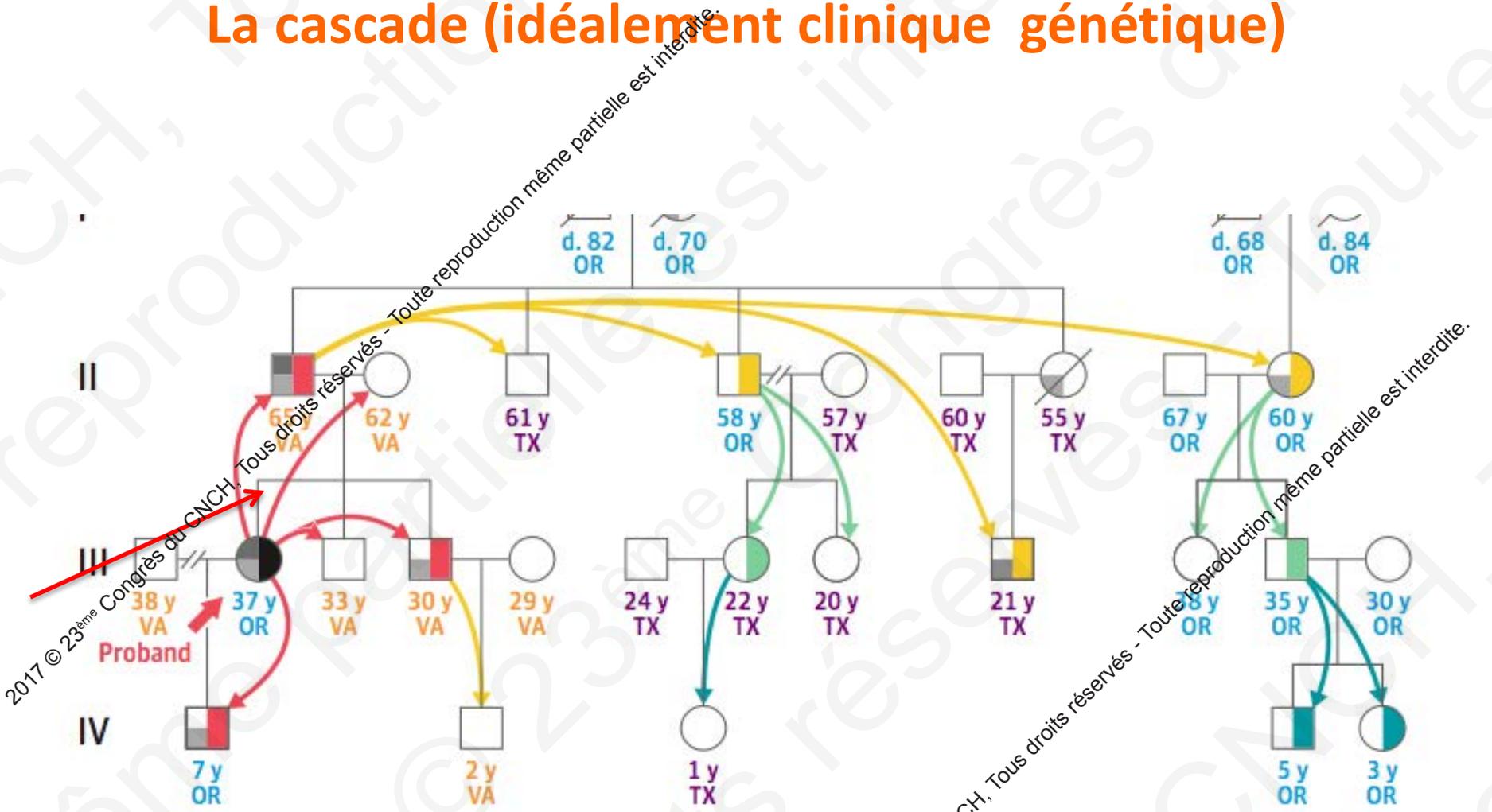
Hepatocyte



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 cascade (idéalement clinique génétique)

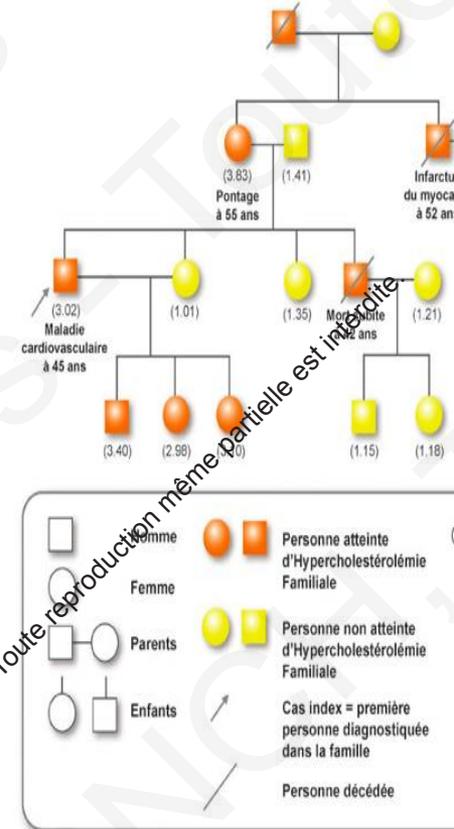


|   |         |   |   |  |
|---|---------|---|---|--|
| Early onset of ASCVD (men, age <50 y; women, age <60 y) | Proband | <b>Location</b><br>Oregon (OR)<br>Virginia (VA) | <b>Cascade cycle</b><br>(cumulative no. of identified cases)<br>→ (3) | <b>Potential barriers to cascade screening</b><br>Family structure and dynamics<br>Geographic dispersion<br>Health care literacy |
|---|---------|---|---|--|

**Programme de dépistage aux Pays Bas:**  
**8 cas diagnostiqués pour un cas index.**

# Hypercholestérolémie familiale

- Maladie génétique
- **transmission autosomique dominante = HF hétérozygote**
- transmission autosomique récessive = HF homozygote (HoHF 1/300 000 - 1 000 000 g/L. Mortalité précoce < 30 ans



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

**COR2ED**  
THE HEART OF MEDICAL EDUCATION



## **EBAC CERTIFICATE OF COMPLETION**

"The European Board for Accreditation in Cardiology (EBAC)

has granted Dr. olivier nallet, 1 external CME credit

for completion of the **IMPROVING MANAGEMENT THROUGH**

**GENETIC TESTING FOR**

**FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA (FH) eLearning (Ref. 00004163)**

on 16 November 2017

**EXAMEN DEMANDE**

Cas atteint       Apparenté

- Recherche de mutations du gène du récepteur de LDL\*
- Recherche de mutations de l'Apo B
- Génotypage des isoformes de l'Apo E
- Génotypage des variants polymorphes de la LPL
- Causes rares d'hypercholestérolémie familiale (ARH, PCSK9, ...) \*\*

**Documents à REMPLIR OBLIGATOIREMENT**

- Bon de commande  
*pour les hôpitaux hors AP-HP*
- Le formulaire de consentement éclairé signé par le patient et par le médecin prescripteur
- Critères clinico-biologiques de diagnostic :  
**A RENSEIGNER AU VERSO**

**MODALITES DE PRELEVEMENT**

**ADULTES :** 2 tubes de 7,5 ml sur EDTA

**ENFANTS :** 2 tubes de 5 ml sur EDTA

*Conservation à température ambiante  
Acheminement dans les 24 heures  
au laboratoire*

\* Les tests effectués dépendront du type d'hypercholestérolémie familiale définie par le score décisionnel +++ (compléter au dos).

\*\* Ce diagnostic sera effectué en deuxième intention, devant un tableau atypique ou sévère (joindre un courrier).

# FH: diagnostic clinique ou génétique?

## Diagnostic clinique

Simplicité

Score DLCN: certain, probable, possible

## Tests génétiques (LDL R, Apo B, PCSK9)

Coût et disponibilité en France ?

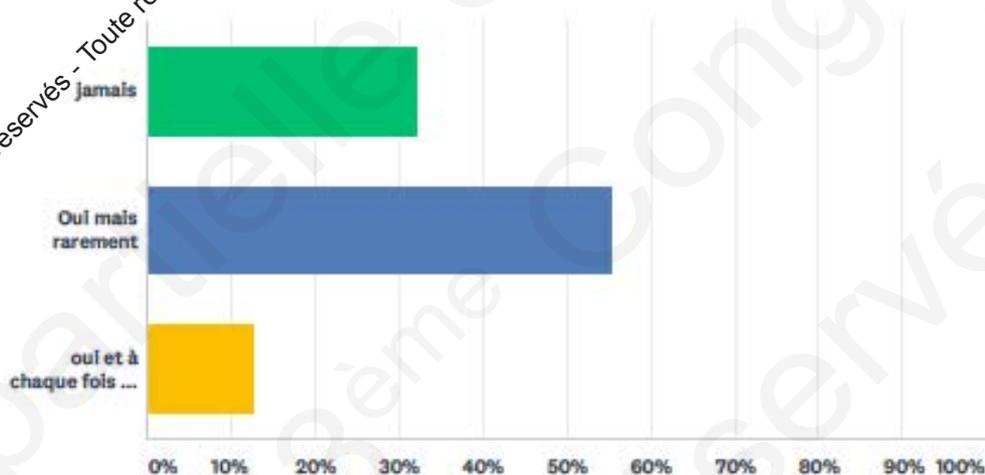
Diagnostic de certitude

Indications / score DLCN ?

20% de mutations non identifiées  
(diagnostic clinique sans mutation)

## Q9 Quand vous suspectez une hypercholestérolémie familiale, vous est-il déjà arrivé de demander un conseil génétique ?

Réponses obtenues : 103 Question(s) ignorée(s) : 5



### CHOIX DE RÉPONSES

Jamais

Oui mais rarement

Oui et à chaque fois que j'évoque ce diagnostic

### RÉPONSES

32,04% 33

55,34% 57

12,62% 13

TOTAL

103

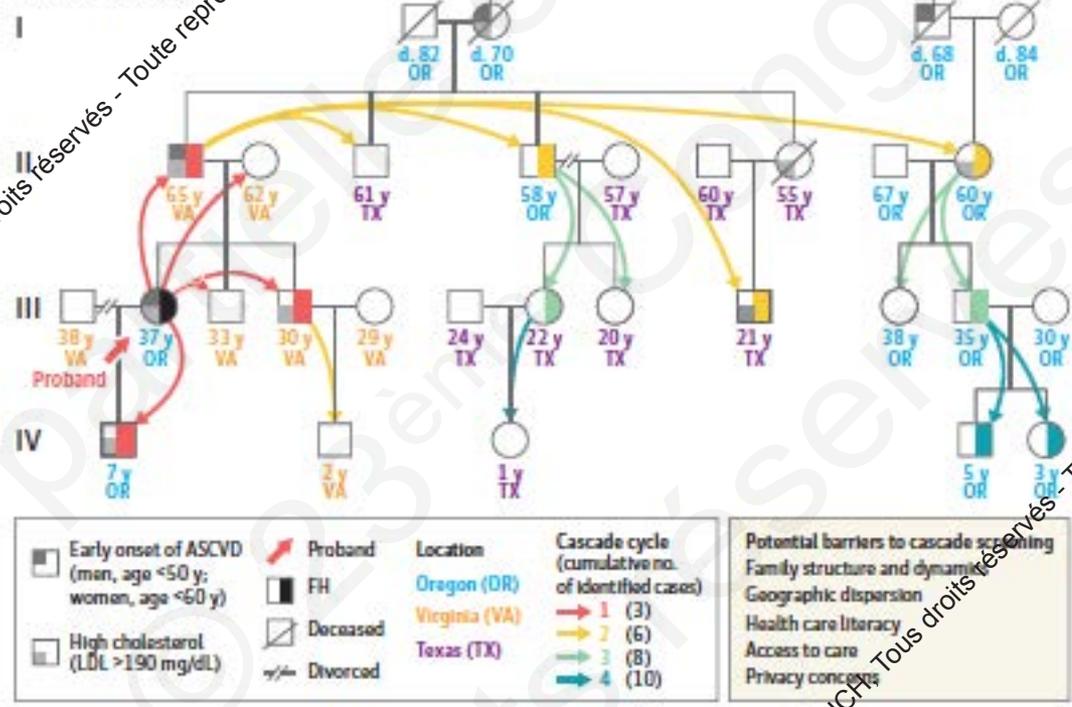
- Le niveau lipidique est largement déterminé par des facteurs génétiques.
- Formes extrêmes: les dyslipidémies familiales
- Hypercholestérolémie familiale: modèle de maladie athéromateuse accélérée:
  - Hétérozygote monogénique (HF): maladie génétique la plus fréquente
  - Homozygote: 1/300000 à 1/1000000
- ≠ hypercholestérolémie polygénique

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.

Cascade screening



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

**Table 1. Prevalence of an FH variant in the M-CODE cohort.** We assessed the prevalence of an FH variant in all sequenced participants, in a subset in which only one individual in each first- and second-degree relationship was retained, according to recruitment site (from the cardiac catheterization laboratory or elsewhere), and across increasing LDL-C thresholds.

| Population characteristics   | n      | FH variant-positive n (%)* | Estimated prevalence |
|--|--------|----------------------------|----------------------|
| All sequenced participants   | 50,726 | 229 (0.5)                  | 1:214                |
| Including only one individual in every first- and second-degree relationship | 38,339 | 171 (0.5)                  | 1:224                |
| Recruitment site <sup>†</sup>  |        |                            |                      |
| Cardiac catheterization laboratory   | 6,747  | 57 (0.8)                   | 1:118                |
| Other sites  | 43,979 | 172 (0.4)                  | 1:256                |
| Maximum LDL-C documented (mg/dl) <sup>‡</sup>                                |        |                            |                      |
| LDL-C < 155  | 28,512 | 48 (0.2)                   | 1:607                |
| LDL-C ≥ 155  | 14,184 | 156 (1.1)                  | 1:91                 |
| LDL-C ≥ 190  | 4,435  | 112 (2.5)                  | 1:40                 |
| LDL-C ≥ 250  | 390    | 50 (12.8)                  | 1:8                  |
| LDL-C ≥ 330  | 53     | 17 (32.1)                  | 1:3                  |

\*Heterozygous carriers of 1 of the 35 identified FH variants (n = 229 total; n = 204 individuals with LDL-C data available). †n = 50,726 sequenced participants. ‡n = 42,696 sequenced participants with LDL-C data available.