

Les hypercholestérolémies familiales: aspects génétiques et analytiques

Pr OTMANE- Pr MAKRELOUF
Laboratoire central de Biologie
CHU de Bab El Oued, Alger

Congrès de la SADIAB à ALGER du 14 au 16 Novembre 2019

Le Bilan lipidique (EAL)

- L'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) permet de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipides :
- Le bilan lipidique constitue la 1^{ère} étape de la stratégie de prévention des MCV.
- **Sa réalisation permet :**
 - **D'évaluer** le niveau de **RCV** individuel
 - De s'assurer de **l'observance et l'efficacité** du TRT
 - **d'instaurer des règles hygiéno-diététiques**

Quand Pratiquer une EAL ?

I. Dans le cadre du dépistage des FRCV :

- ❑ à partir de 40 ans chez l'homme
- ❑ à partir de 50 ans chez la femme ou après la ménopause

un **bilan lipidique de base** (en l'absence de FRCV) :

- **Aspect du sérum**
- **Taux de triglycérides (TG)**
- **Taux de cholestérol total (CT)/ HDLc, calcul du LDLc**

- En cas de “**normalité**”, ne pas refaire avant **5ans** sauf survenue d'une **pathologie** ou d'un **facteur de risque** : événement CV, modifications des habitudes alimentaires, surpoids, TRT (pilule ostroprogestatives), etc...
- Au-delà **de 80 ans**, la réalisation systématique d'un bilan lipidique de dépistage **n'est pas justifiée**.

Quand Pratiquer une EAL ?

L'EAL est justifiée indépendamment de l'âge en cas de :

1. Maladie cardiovasculaire (MCV) avérée ;
2. Hypertension artérielle ;
3. Diabète ;
4. Tabagisme actuel ou sevré depuis moins de trois ans
5. Obésité: $IMC \geq 30 \text{ mg/kg}^2$ ou tour de taille $> 94 \text{ cm}$ chez l'H, $> 80 \text{ cm}$ chez la F
6. Maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique ;
7. Insuffisance rénale chronique modérée à sévère ;
8. Antécédent familial de MCV précoce :
 - IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,
 - IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin
9. antécédent familial de dyslipidémie.
10. **Devant un signe clinique: dépôts extra vasculaires de cholestérol**

L'EAL : paramètres et interprétation

Ces tests doivent être réalisés simultanément (sur le même sérum)

1. Aspect du sérum (fait partie intégrante du bilan lipidique)
 2. Taux de TG
 3. Taux de CT
 4. Taux de HDLc
 5. Taux de LDLc
- **Non-HDLc en cas HyperTG (TG \geq 3,5(g/l)**
- **Si le bilan perturbé : refaire l'analyse 2 à 3 semaines**

L'EAL : paramètres et interprétation

- L'aspect du sérum doit être interprété au regard du taux de TG.
- Sa limpidité ne peut être associée à une hyperTG sauf en **cas d'hyperglycérémie** : **serum clair + fausse HyperTG (déficit de la glycérol kinase)**,
- **DT2 déséquilibré ou TRT par héparine) → Un dosage du glycérol libre grâce à un réactif dépourvu de lipase**

✓ Clair : Normal ou hypercholestérolémie

✓ Trouble

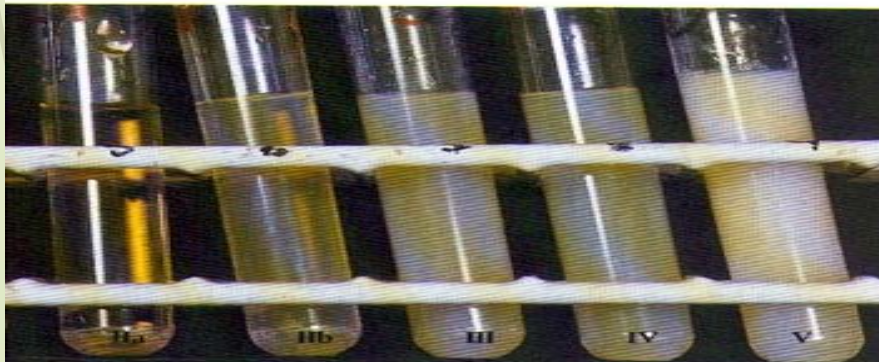
✓ Opalescent

✓ Lactescent

Hypertriglycéridémie

Test de
crémage

Clair, Opalescent, Trouble, Lactescent



Placer les sérums opalescent à +4°C pendant 24h:

sérum uniformément trouble

→ VLDL

sérum uniformément trouble + crémage

→ VLDL + chylomicrons

sérum limpide + crémage en surface

→ chylomicrons

Le calcul est recommandé : Formule de Friedwald :

$$\text{LDLc} = \text{Chol T} - (\text{HDLc} + \text{VLDLc})$$
$$\text{VLDLc} = \text{TG}/5, \text{ utilisée si } \text{TG} < 3,5\text{g/l}$$

- Si $\text{TG} \geq 3,5\text{g/l}$ => Dosage du LDLc par **méthode directe**
- Calcul du cholestérol non HDL (Chol T – HDLc) : **Le seuil du C non-HDL est de 0,30 g/l > à celui du LDL = LDLc + 0,30g/l**
- *Il est une cible secondaire intéressante lors des hypertriglycériidémies.*

L'EAL : paramètres et interprétation :

- Chez un patient, **sans facteur de risque**, le bilan lipidique est considéré comme normal si :
 1. CT < 2 g/l
 2. LDLc < 1,60 g/l (l'objectif thérapeutique dépend des FC+++)
 3. TG < 1,5 g/l
 4. HDLc > 0,40 g/l (quelque soit le sexe)
- **Les valeurs " normales " sont inconnues** = pas de seuil au-dessus duquel le risque apparaît : Il s'agit d'une variation continue du risque.
- Ce sont, comme pour la plupart des FRCV, des valeurs seuils recommandées, correspondant à un moindre risque CV
- En cas de facteurs de risque associés (<1,30/1,10/1 g/L)

Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations?

*Management of dyslipidemias: Recently released
guidelines*

B. Vergès^{a,b}

^aService d'endocrinologie, diabétologie et maladies
métaboliques, hôpital du Bocage, centre hospitalier
universitaire de Dijon-Bourgogne, 14, rue
Paul-Gaffarel, 21079 Dijon cedex, France

^bInserm LNC-UMR1231, 7, boulevard Jeanne-d'Arc,
BP 27877, 21078 Dijon cedex, France



B. Vergès

Disponible en ligne sur ScienceDirect le xxx

Synthèse

Ann Biol Clin 2017 ; 75 (6) : 646-52

ANNALES
DE
BIOLOGIE
CLINIQUE

Le bilan lipidique en 2017

Blood lipid tests in 2017

Rémy Couderc¹
Marianne Antar¹
Dominique
Bonfont-Rousselot²
Jean-Louis Paul³
Patrice Therond⁴

¹ Service de biochimie, Hôpital Armand
Trousseau, AP-HP, Paris, France

Résumé. Les études épidémiologiques et d'intervention ont démontré le rôle des dyslipidémies comme facteur causal de l'athérosclérose, responsable des maladies cardio-vasculaires ischémiques, l'une des premières causes de morbi-mortalité dans le monde. La réalisation d'un bilan lipidique (cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides) est recommandée pour évaluer le risque cardio-vasculaire. Le résultat doit être rendu accompagné d'un commentaire du biologiste médical à l'intention du prescripteur et du patient. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'estimer le risque cardio-vasculaire grâce à l'algorithme SCORE (*systematic coronary risk estimation*)

Validité de la Formule de Friedwald :

Le rapport **TG/5** est une estimation de la concentration en **VLDLc**. Cependant, il existe **quelques limitations** :

1. Si le taux de TG est **> 3,5g/l** ou présence de **chylomicrons** le rapport TG/cholestérol pouvant atteindre **15/1** (VLDL riche en TG) : → **Surestimation** de la concentration en **VLDLc** et **sous-estimation** du **LDLc**.
2. Dans **l'hyperlipoprotéinémie de type III** : le rapport entre les TG et le cholestérol des VLDL est de **3/1** : présence de β -VLDL : **Sous-estimation** du cholestérol des VLDL et **surestimation** du **LDLc**.

Dans ces cas:

dosage du LDL-cholestérol dites « directes » ont vu le jour depuis la fin des années 90, cependant le calcul du **cholestérol non HDL** est le plus **recommandé**.

Dosages spécialisés

Le dosage des Apo-A1 et B100 est indiqué dans les rares cas de dyslipidémie complexe ou génétique.

1. Apo A1 :

Son taux évolue parallèlement à celui du HDLc ;

Sa ↓ est liée à une ↑ du RCV. quand le dosage du **HDLc est < 0,30g/L**, le dosage de l'apo A1 **permet de confirmer des valeurs basses de l'HDLc**

2. Apo B-100 :

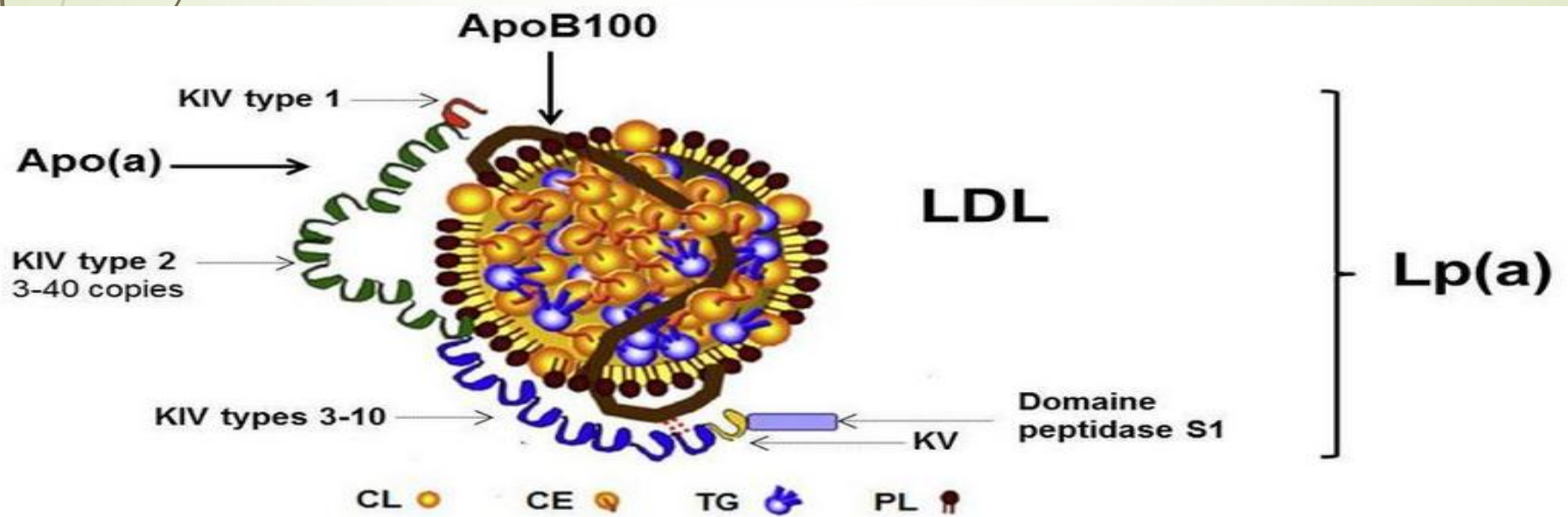
Représente plus de 90% des apoprotéines des LDL

- il existe une corrélation positive entre les taux de LDLc et d'apoB-100
- Marqueur le plus prédictif d'événements CV mais sa correspondance avec le LDLc change sous trt
- Le dosage de l'Apo B-100 peut être indiqué lorsque le taux des **TG est > 3,4 g/L (Calcul du C non HDL)**.

Dosages spécialisés

3. Lp(a) :

- Forte analogie structurale avec le plasminogène : athérogène et thrombogène : marqueur additionnel de RCV ($\geq 0,50\text{g/l}$) (VR : $\leq 0,30\text{g/l}$).
- n'est pas considérée comme une cible de traitement
- Son taux est génétiquement déterminé : Ne pas répéter le dosage plus de 2 fois.
- Lp (a) est l'assemblage d'une particule LDL sur laquelle est fixée, par un pont disulfure à l'apolipoprotéine B, une molécule d'apolipoprotéine (a) :



Électrophorèse des lipoprotéines

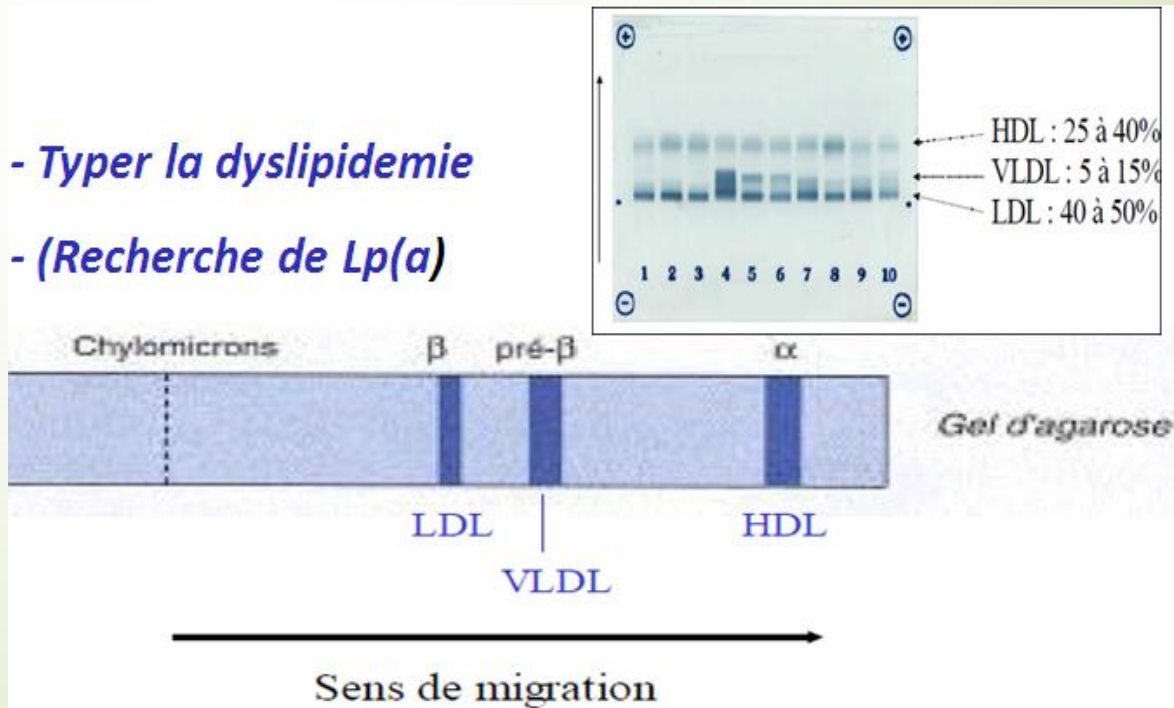
➤ Peu indiqué et devrait se limiter aux EAL d'interprétation délicate : 3 situations en pratique :

1. En cas d'hypertriglycéridémies (chylomicrons et/ou VLDL) (I, V, IV)
2. En cas de dyslipidémie mixte : type IIb (↑ concomitante de CT et de TG) ou type III (↑ des IDL)
3. En cas de présence de lipoprotéines anormales (type LpX, Lpa).

Le lipidogramme n'a de sens que lorsqu'il est couplé au bilan lipidique

- *Typing la dyslipidémie*

- *(Recherche de Lp(a))*



Les rapports d'athérogénicité

Le pronostic est favorable si :

- *Chol T / HDLc* < 5 H et < 4,5 F
 - *LDLc / HDLc* < 3,5 H et < 3,2 F
 - *Apo B / Apo A* < 1
- Ces rapport sont plutôt valables pour les études épidémiologiques portant sur un grand nombre de sujets et n'ont pas d'intérêt sur le plan individuel.

La validité du bilan lipidique dépend de quelques règles

:

- **Sérum +++** : prélever sur un tube sec : les anticoagulants **sous-estiment** le dosage des lipides (**le CT++ jusqu'à 20%**)
- **Jeûne de 12 h** : pas pour tous les paramètres, **remis en cause ?**
- A distance **d'une grossesse, 3 mois après accouchement**
- **2 à 3 mois** après un processus infectieux, chirurgical, **sauf en cas d'IDM (nouvelle recommandation)**.
- Certains médicaments peuvent modifier les concentrations sériques des lipides : **anticonvulsivants, œstro-progestatifs et hypolipémiants** .
- Des taux ↑ en **Vit C** (agent réducteur) et en BRB entraînent une **sous-estimation** de la concentration en CT par compétition avec le substrat chromogénique lors de la réaction de peroxydation.
- Des concentrations importantes en **Hb** entraînent une **surestimation** de la concentration en CT par interférence colorimétrique

Le bilan lipidique doit être contrôlé tous **les 3 mois** jusqu'à atteinte de l'objectif de LDLc cible.

Une fois cet objectif atteint, **un contrôle annuel suffit**.

Par contre, après un syndrome coronarien aigu ou chez les patients à très haut risque, ce contrôle doit être plus rapproché afin de pouvoir adapter plus rapidement le traitement.

Recommandations ESC 2019 : Dyslipidémies

Mis à jour le mardi 24 septembre 2019 dans **Facteurs de risque** **Médicament** **Recommandations**

Auteurs :

Pr. Serge Kownator, Cardiologue, Centre Cardiovasculaire Coeur de Lorraine, Thionville

Marine Kinnel, Membre du Collège des Cardiologues en Formation, Reims

En direct de l'ESC Congress 2019

Treatment goal
for LDL-C

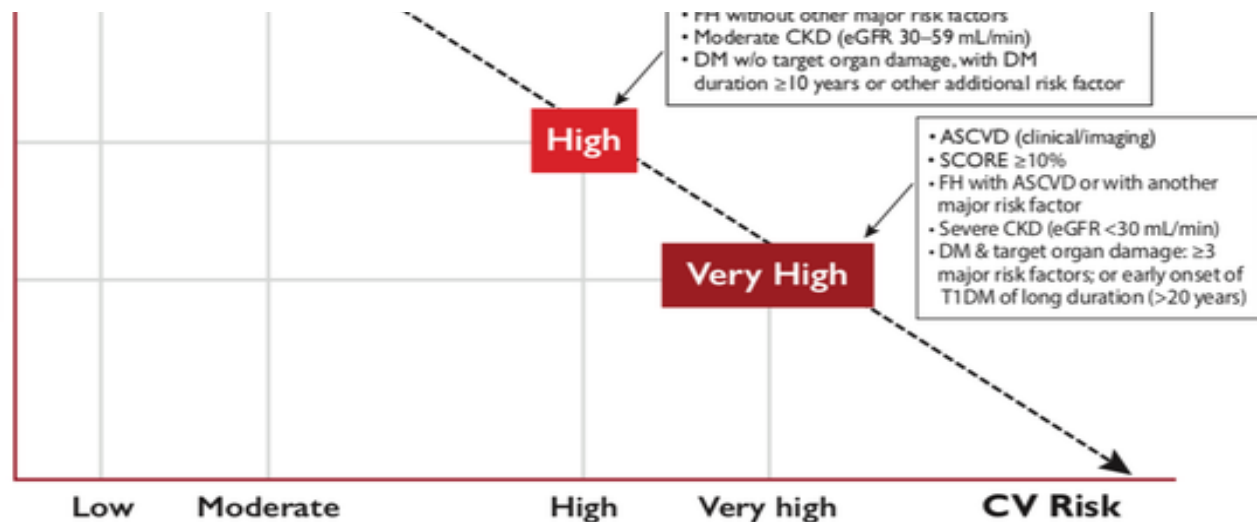
3.0
(110)

2.6
(100)

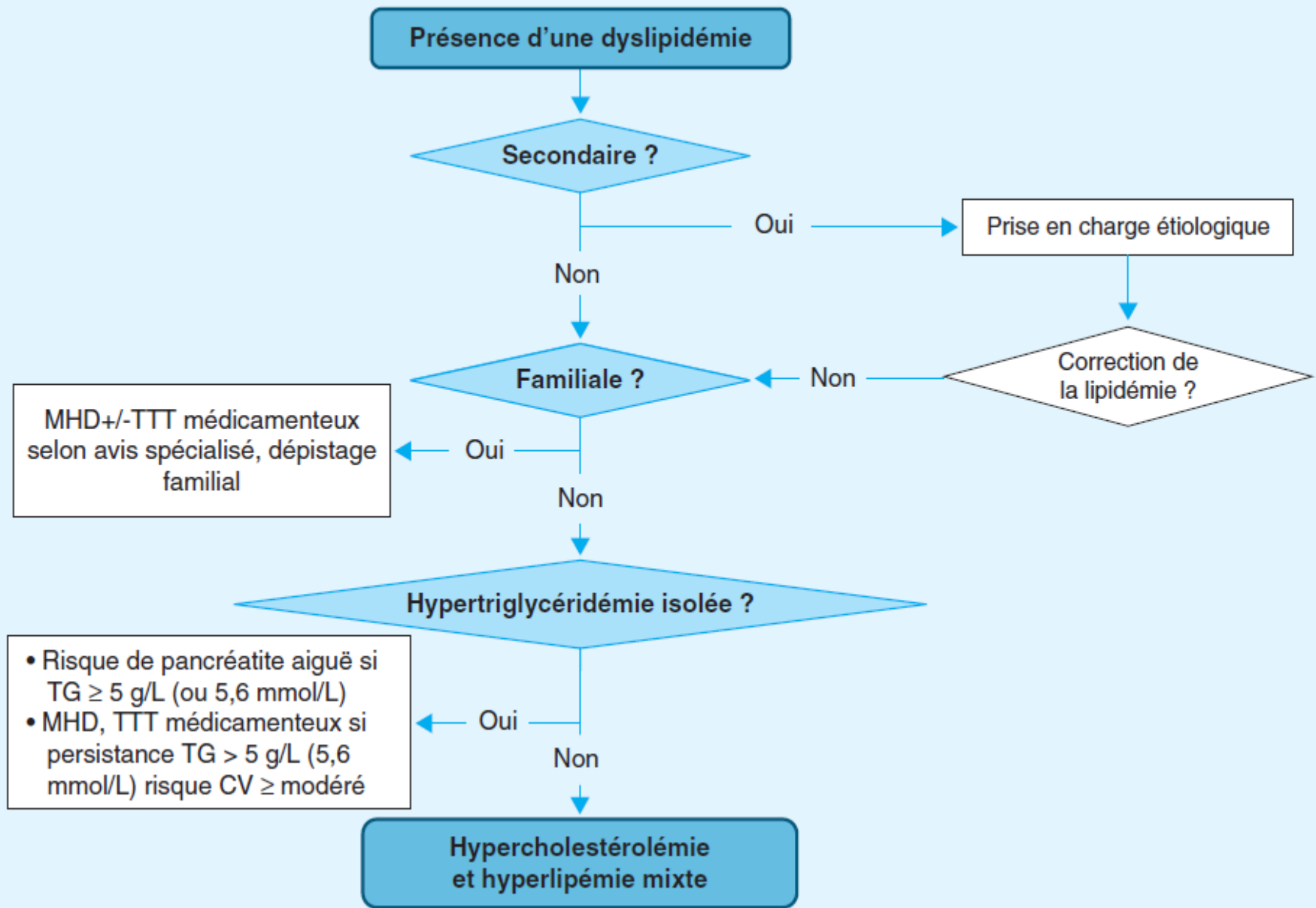
& ≥50%
reduction
from
baseline

1.8 mmol/L
(70 mg/dL)

1.4 mmol/L
(55 mg/dL)



Algorithme de prise en charge de la dyslipidémie en prévention primaire



Quand penser à une hypercholestérolémie Familiale (HF) ?



Il faut d'abord éliminer une Dyslipidémie secondaire

Dyslipidémies secondaires

- Compte-tenu de leur **fréquence**, elles doivent être systématiquement évoquées devant toute dyslipidémie.
- **Leur TRT est étiologique**
- Peuvent **dissimuler une origine primaire**

Hyperlipidémies secondaires

- avec hypercholestérolémie prépondérante

-hypothyroïdie (TSH us)

-cholestase (gamma GT, phosphatases alcalines)

- avec HTG prépondérante

-diabète de type 2 (glycémie à jeun systématique)

-obésité abdominale (IMC, tour de taille) -syndrome néphrotique (bandelette +/- protéinurie)

-insuffisance rénale (créatininémie)

Hyperlipidémies iatrogènes (interrogatoire)

-corticoïdes

-contraception oestro-progestative

-diurétiques thiazidiques

-bêta bloquants non cardio-sélectifs

-rétinoïdes (isotrétinoïne)

-immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus)

-antirétroviraux

-antipsychotiques de 2ème génération

Dyslipidémies ou dyslipoprotéinémies primaires

- Classification de Frederickson
- Classification de Degenne

CLASSIFICATION DE FREDRICKSON

(basée sur l'aspect à l'électrophorèse)

➤ Type I : hyperchylomicronémie



➤ **Type II a : hyperbétalipoprotéinémie (HF)**

➤ Type II b : augmentation des bêta et pré-bêta

➤ Type III : dys bêtalipoprotéinémie

➤ Type IV : augmentation des pré-Bêta

➤ Type V : augmentation des chylomicrons + des pré
B

CLASSIFICATION DE DEGENNE

(basée sur le taux des TG et du cholestérol)

- ➔ 1) Hypercholestérolémie
- ➔ 2) Hypertriglyceridemie
- ➔ 3) Hyperlipémie mixte

Définition de l'HF

Anomalie génétique **de transmission autosomique dominante**, en rapport avec des mutations génétiques : le gène : **LDLR** , **APOB** et **PCSK9**.

- Le phénotype clinique qui résulte de ces mutations est variable (La mutation l'apoB est la moins sévère)
- L'exposition chronique à un taux circulant ↑ de LDLc est à l'origine d'une ATS étendue et prématurée: Elle doit d'être dépistée de façon précoce :
- Le risque **de MCV X 13** et le **risque de CHD prématurée est X 20** chez les sujets non traités par R/P aux contrôles
- Maladie héréditaire la plus fréquente au monde (14-34 millions).
- **Cette maladie est méconnue : 90% des patients ne sont pas dépistés et donc non traités.**

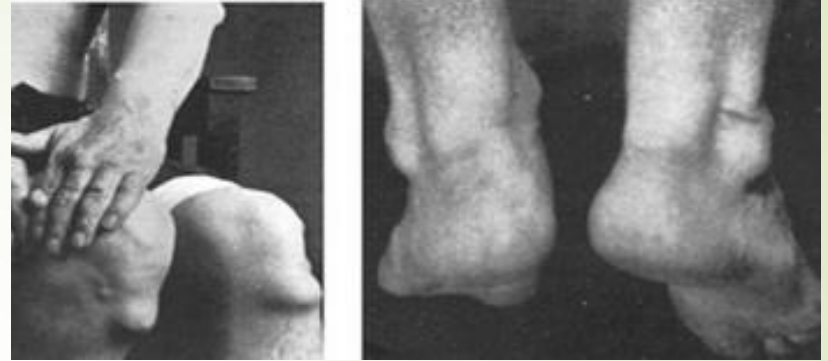
Historique :



Profesor
Carl Müller,
1886-1983.

Müller, C. 1939. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. Arch. Intern. Med. 64: 675-700.

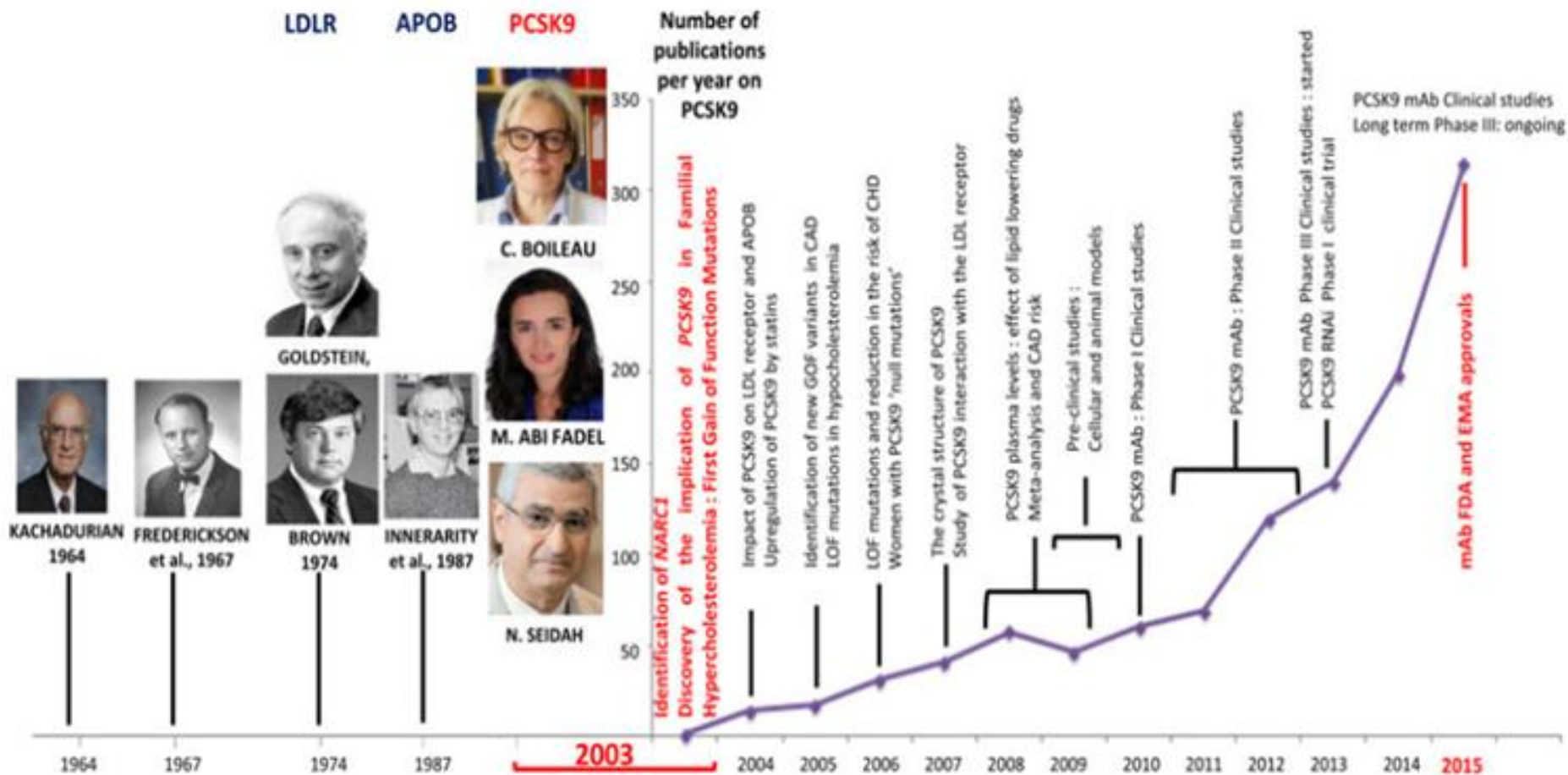
51 r. muž s AP



- **1938** : (+80 ans) **Carl Müller** : description du 1^{er} premier patient avec HF : **lien** entre hypercholestérolémie, xanthomes tendineux et lésions coronaires.
- **1964** : (25 ans + tard) : **Khachadurian** : postule : Le mode de TAD d'un seul gène après ségrégation et analyse de plusieurs familles Libanaises. **Distinction** basée sur la sévérité phénotypique : **heFH / hoFH**
- **1967** : **Fredrickson DS** et coll : Approche intégrée du transport des lipides et du métabolisme des lipoprotéines et de leurs anomalies,
- **1985-1986** : **Brown et Goldstein** : mécanisme d'internalisation du LDLc/ **le Rec au LDLc**. Ils ont associé des anomalies du récepteur LDL à une hypercholestérolémie à TAD : l'HF : **prix Nobel**

Historique :

2003 : Découverte de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (**PCSK9**) (foie : se fixe aux Rec LDL et induit leur dégradation → ralentit le captage et la dégradation du LDLc)



Définition de l'HF

Il existe deux formes d'HF :

➤ La forme hétérozygote (heFH) :

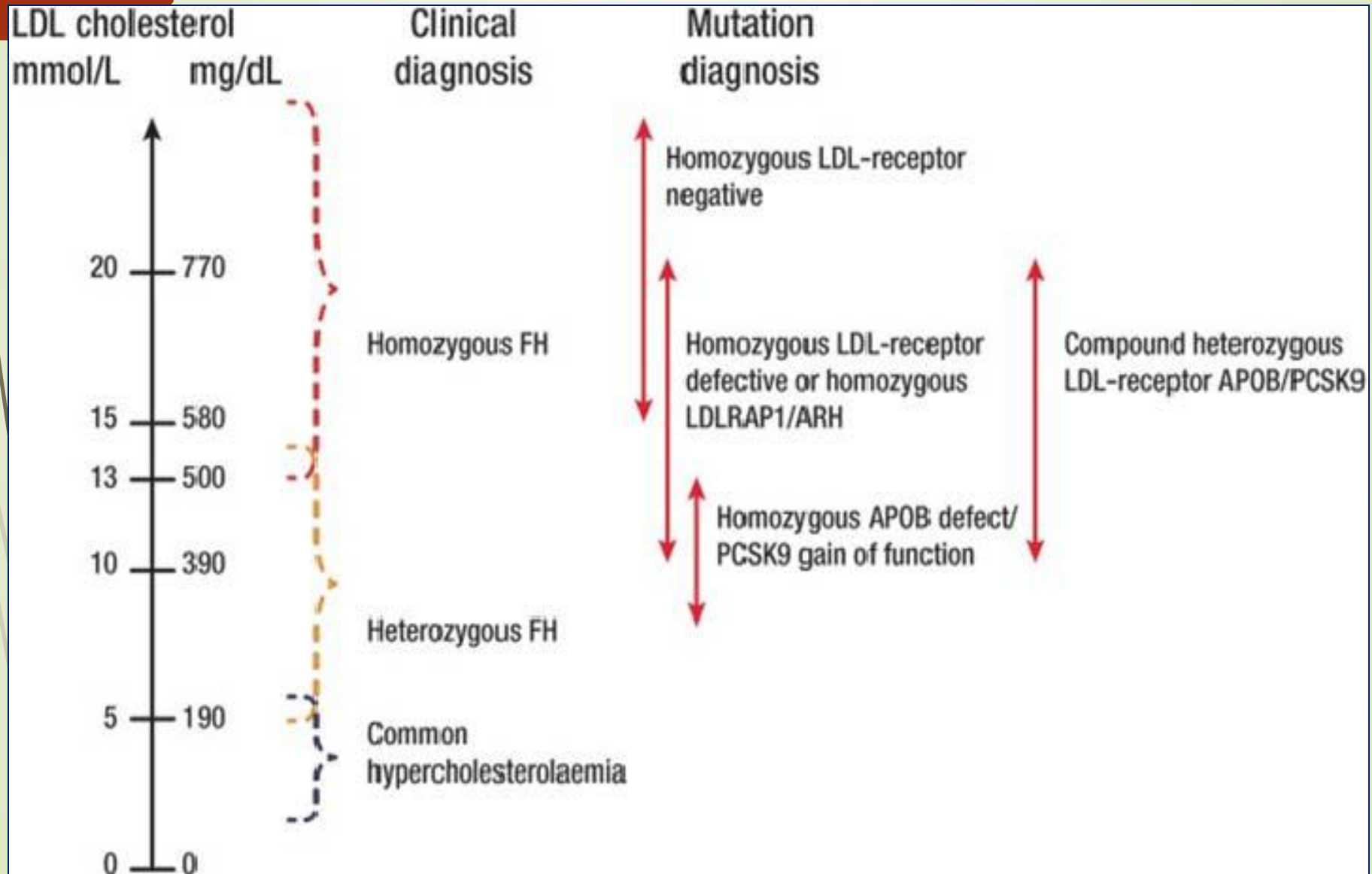
- Mutation d'un allèle : **LDLc > 1,90g/l** chez l'adulte et **>1,60g/l** chez l'enfant
- **CT : 3,50-5,50 g/l** (9-14mmol/l)
- **LDLc : 2-4g/l** (5-10mmol/l)
- Les patients développent une maladie coronaire avant l'âge de 55ans (hommes) et 60 ans chez les femmes sans traitement.

➤ La forme homozygote (hoFH) :

- Mutation de 2 allèles : **LDLc > 5g/l**.
- **CT : 6,50-10 g/l** (17-26mmol/l)
- **LDLc > 6g/l** (15,5mmol/l)
- Les patients développent une maladie coronaire précocement avec un risque de décès avant l'âge de 20 ans sans traitement

HF → Situation à haut risque cardiovasculaire

Variabilité phénotypique observée dans l'hypercholestérolémie familiale



Epidémiologie :

L'HoFH: L'HF de type homozygote, touche environ **1 cas/ 1 million**.

En 2015, Sjouke B et al : Hollande la prévalence de l'HoFH : **1 cas/300 000**

Country/Ethnic population [References]	HoFH prevalence rate
Netherlands (Dutch) (Sjouke et al., 2015)	1:300,000
Catalan (Zamora et al., 2017)	1:425,774
Spain (Sanchez-Hernandez et al., 2016)	1:450,000
Québécois French Canadians (Moorjani et al., 1989)	1:275,000

Epidémiologie :

L'HeFH

- Dans les années 1970 : la prévalence : 1 cas /500 sujets (620 000 sujets).
- Des études génétiques récentes : **1 cas /200-250** sujets (1,500 000) (Benn M et al, 2012; Sjouke B et al, 2014) dans une population Danoise et Hollandaise.
- Dans **certaines populations** : les Libanais, les Afrikaners et la Juifs ashkénazes elle est élevée : 1 cas/100 environ : **effet fondateur et endogamie**

Country/Ethnic population [References]	HeFH prevalence rate
United States 1973 (Goldstein et al., 1973)	1:500
United States 2016, SEARCH Study (Safarova et al., 2016)	1:310
United States 2016, NHANES Study (de Ferranti et al., 2016)	1:250
Québécois French Canadians (Moorjani et al., 1989)	1:270
Tunisia (Slimane et al., 1993)	1:165
Finnish North Karelia (Vuorio et al., 1997)	1:441
Hungary (Kalina et al., 2001)	1:538
United Kingdom (Austin et al., 2004)	1:623
Denmark (Benn et al., 2012)	1:137
Catalan (Zamora et al., 2017)	1:192
Australia (Pang et al., 2016)	1:267
Japan (Mabuchi et al., 1977)	1:900
China (Zhou and Zhao, 2016)	1:212-1:357
Lebanon (Austin et al., 2004)	1:85
South Africa/Afrikaners (Steyn et al., 1996)	1:72
Ashkenazi Jews (Seftel et al., 1989)	1:67
West Siberian (Russian Federation) (Ershova et al., 2017)	1:108

Epidémiologie

La grande variabilité des prévalences :

- Manque d'uniformité dans les critères utilisés pour définir l'HF
- certains auteurs utilisent les critères clinique et d'autres le test génétique pour poser le Dc

Country	United States	The Netherlands	Denmark	Finland	China	Australia	United Kingdom	Russia					
Frequency ^f	1:250 ²⁶	1:310 ^d	1:319 ^e	1:200 ^f	1:650 ^f	1:600 ^g	1:150 ^g	1:357 ^h	1:353 ⁱ	1:229 ^j	1:375 ^k	1:500 ^l	1:300 ^m
Prevalence, %	0.33	0.32	0.31	0.73	0.15	0.16	0.67	0.28	0.28	0.44	0.27	0.20	0.3
Cohort (×1000)	59.4	131.0	104.7	69.0	13.8	28.5	0.93	10.9	0.73	280.0	2228.6	18	
Diagnosis	DLCN criteria	Genetic testing	DLCN criteria	Genetic testing (LDLR, APOB)	Genetic testing (LDLR)	LDL-C >250 mg/dL	DLCN criteria	DLCN criteria	DLCN criteria	FAMCAT	DLCN criteria	DLCN criteria	

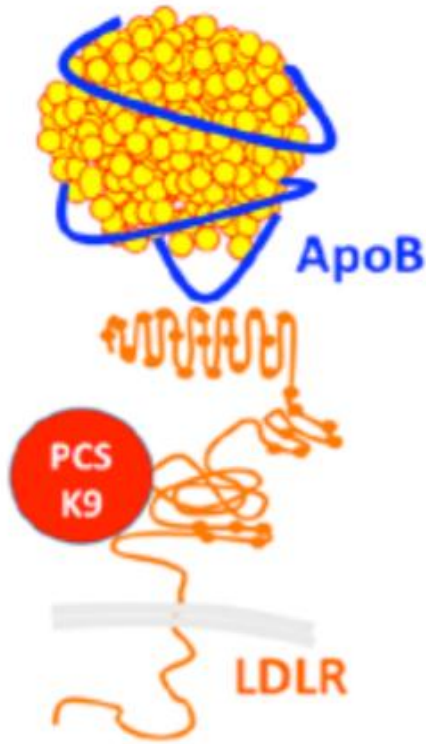
^aDLCN = Dutch Lipid Clinic Network; FAMCAT = an FH prediction model²⁷; FH = familial hypercholesterolemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.



**Quels sont les gènes impliqués dans
l'HF ?**



Génétique des HF



Gène du LDL-récepteur (90%), de l'APOB (5%), ou du PCSK9 (1%)

1 gène + 1 gène
mutant normal
(Hétérozygote)

=

50% LDL-R, APOB ou PCSK9 anormal

↘ 50% Clearance LDL

↗ X 2 LDL-cholesterol

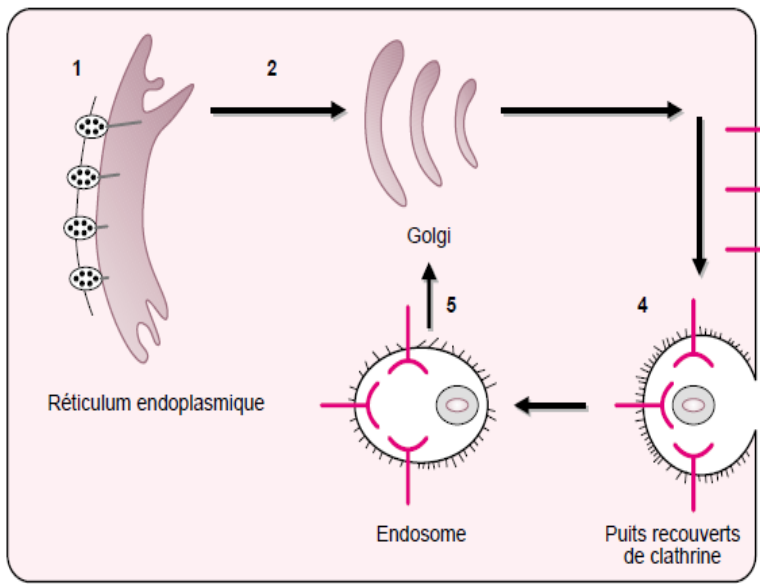
Accumulation
Tissulaire
(Xanthômes tendineux, arcs
cornéens avant 45 ans)

Athérosclérose
Précoce
(coronaires, périphériques,
cérébrovasculaires)

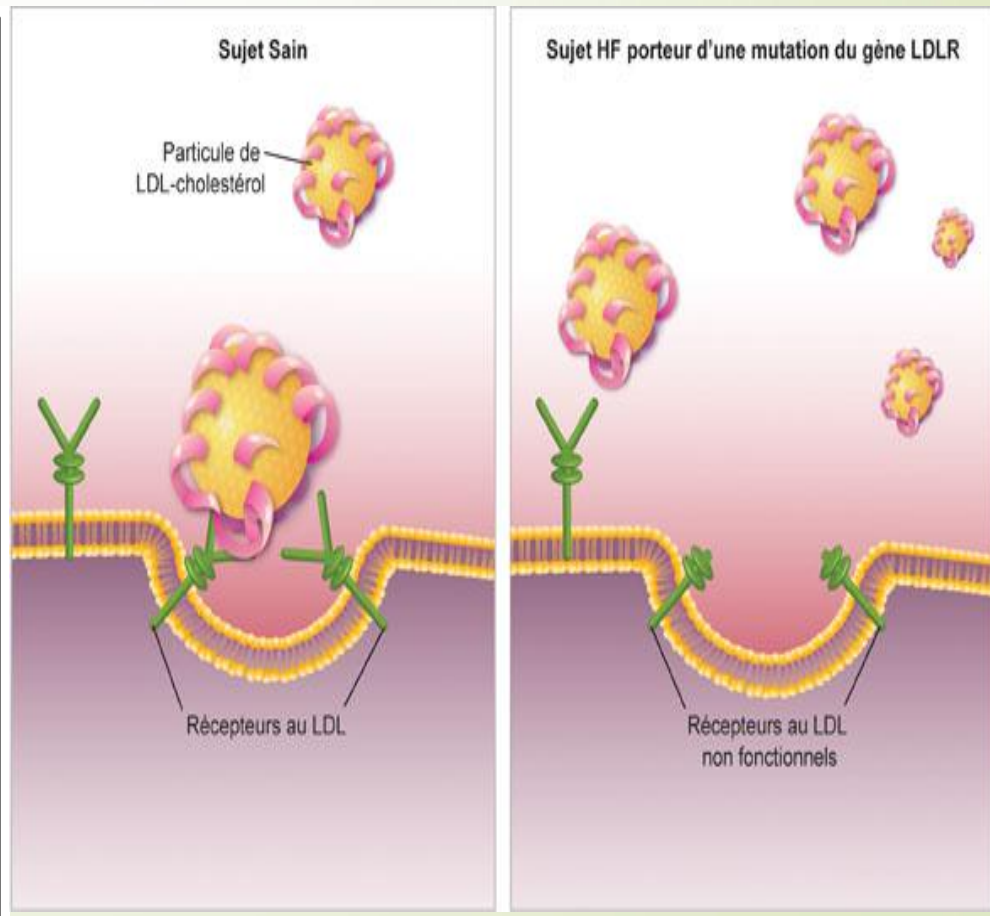
Un seul allèle muté réduit de 50 % l'épuration hépatique des LDL, provoquant un taux de LDLc 2 fois supérieurs aux taux habituels depuis la naissance.

Mutation du Rec LDL

- **Mutations sur le gène *LDLR*** codant le récepteur des LDL, entraînant une diminution de l'internalisation et du catabolisme cellulaire des LDL (des Rec au LDL sont absents ou incapables de capter le LDLc sanguin : **hypercholestérolémie**)
- C'est la cause la plus fréquente (70 % des HF) avec plus de **1700 mutations** différentes



Classe	Synthèse	Transport	Fixation	Internalisation	Recyclage
1	X				
2	→	X			
3	→	→	X		
4	→	→	→	X	
5	→	→	→	→	X



Les mutations du gène APOB (Chr 2p24) : FDB (Familial Ligand Defective apoB-100, 1981)

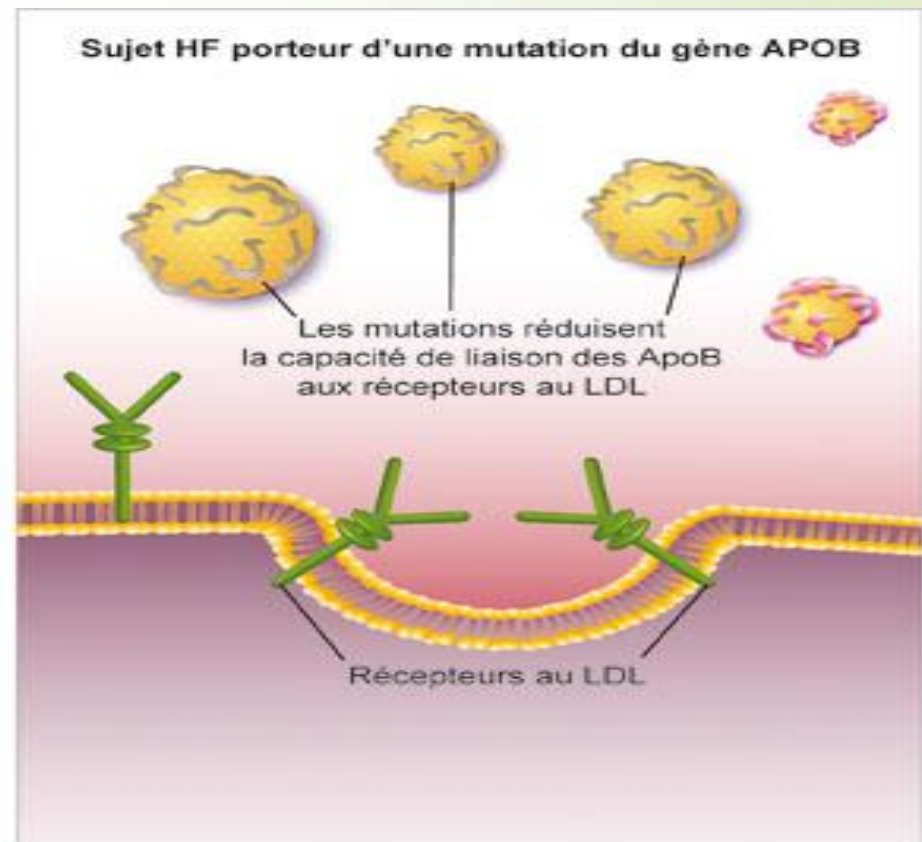
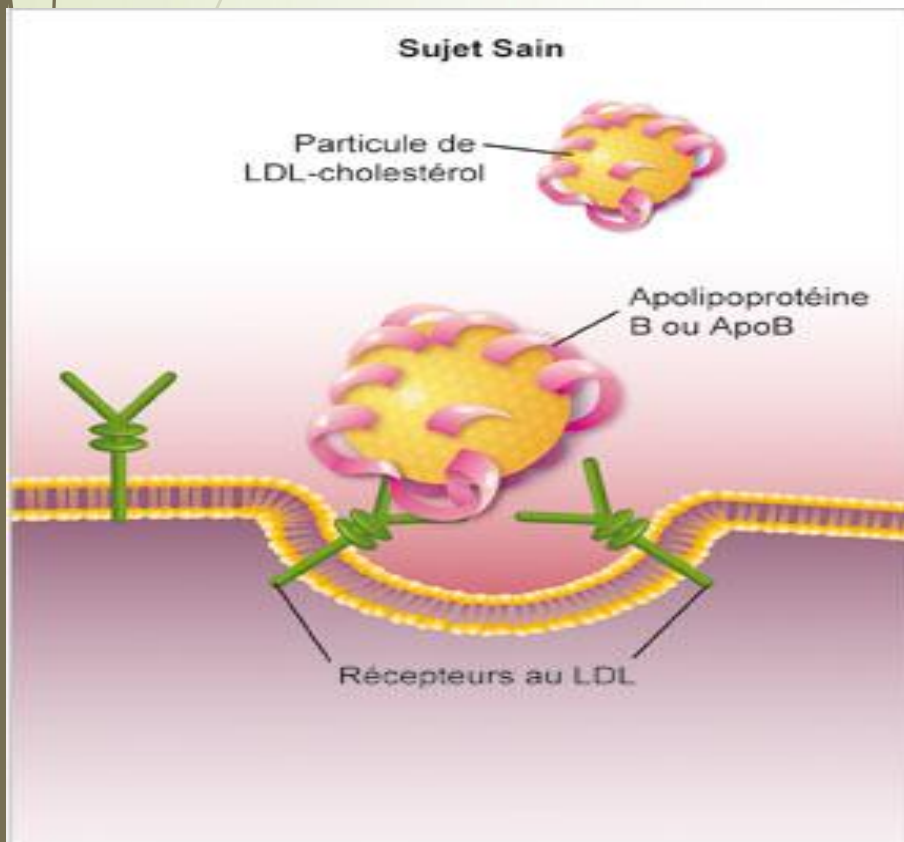
Ces mutations conduisent à la production d'une apoB-100 de faible affinité pour le Rec et à une élimination périphérique et hépatique retardée des LDL.

Fréquence estimée : **5-8%**,

Principales mutations : **p.R3500Q** ou **p.Arg3500Gln** ou **p.Arg3527Gln**

Chez les porteurs de mutations du gène APOB, les Rec au LDL ne reconnaissent pas le LDLc. Le LDLc n'est alors pas éliminé du sang = **FDB**.

l'hypercholestérolémie dans le FDB est **moins sévère**, la présence de xanthomes tendineux étant moins courante; **l'incidence de coronaropathie est plus faible dans FDB**



Mutation de la PCSK9

En 2003, une équipe séquence le génome de patients français avec HF sévère mais qui ne portent pas les mutations connues des gènes *LDLR* ou de l'*APOB*. Ils mettent en évidence une mutation d'un gène codant pour la **PCSK9**.

En 2005, chez 6000 patients aux USA : avec une mutation désactivant la PCSK9: les taux de LDLc étaient 40% inférieurs aux patients sans mutation .

Une mutation gain de fonction de la PCSK9 entraîne une hypercholestérolémie, alors qu'une perte de fonction entraîne une baisse du cholestérol.

Gain of function (GoF) est associée :

- 1- Surexpression de la PCSK9 ou ↑ de son affinité pour le RecLDL
- 2- ↓ Rec LDL de 35%
- 3- ↑ LDLc
- 4- Evénements CV prématurés

	Type of Mutation	Examples	Effects
Gain of function mutation	Missense	S127R	Increase levels of PCSK9 or affinity for LDL receptor
		F216L	
		D374Y	
		C161T	
I474V			
Loss of function mutation	Nonsense	Y142X	Introduce stop codon
		C679X	
	Missense	R46L	

Premature termination signal and truncated protein. LDL = low-density lipoprotein.

Loss of function (LoF) mutation est associée :

- 1- Taux ↓ PCSK9
- 2- ↓ taux de LDLc de 40%
- 3- ↓ de l'incidence de la coronaropathie ischémique

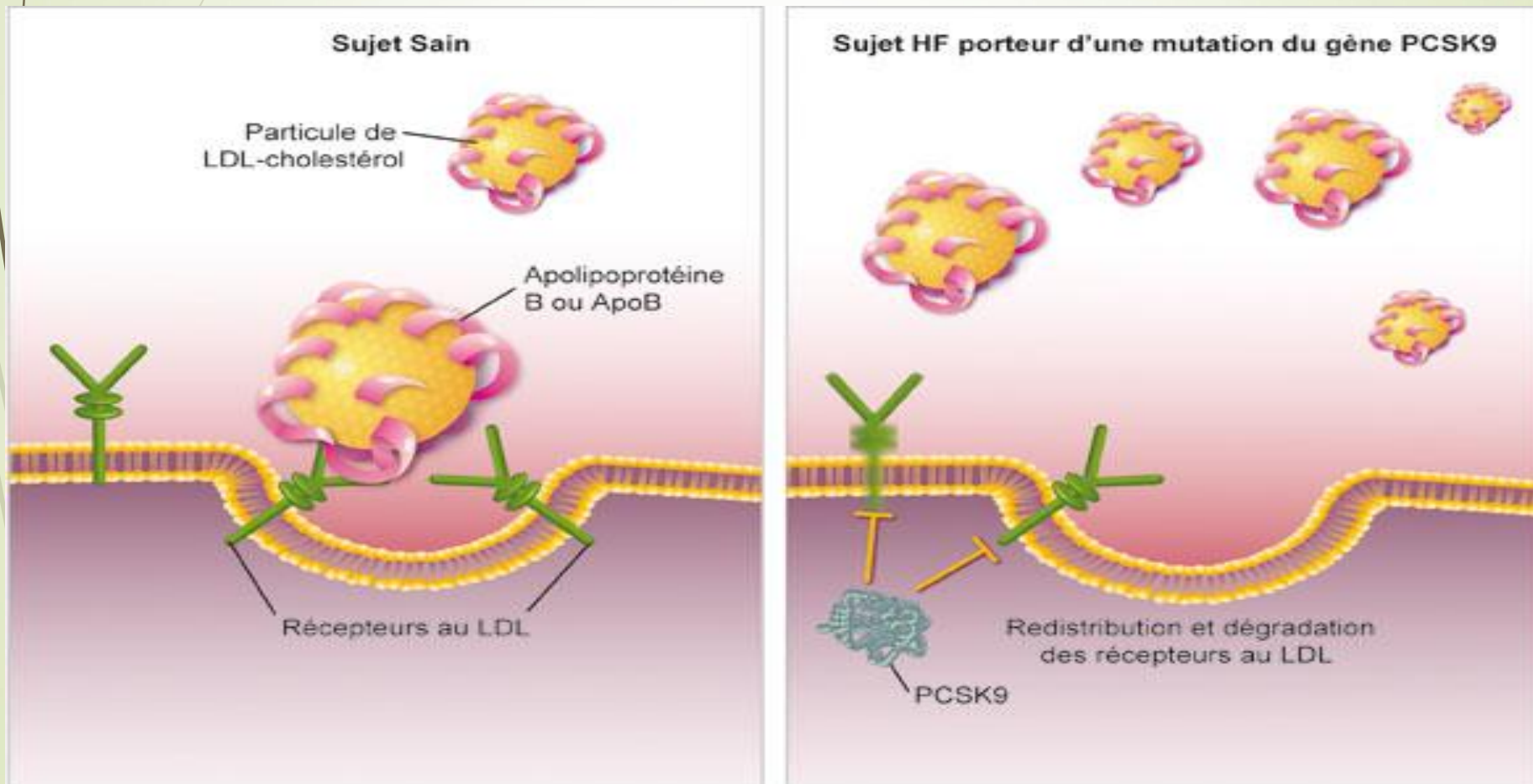
Mutation de la PCSK9

La PCSK9 est une protéine qui intervient dans la régulation du nombre de Rec au LDL.

Si elle est anormale, elle entraîne:

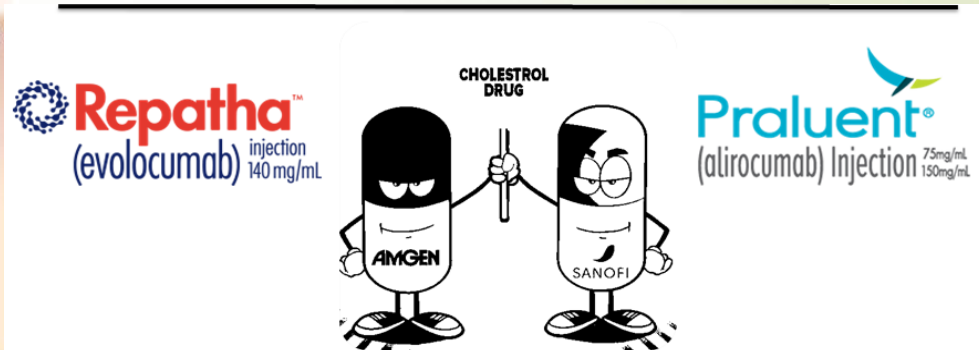
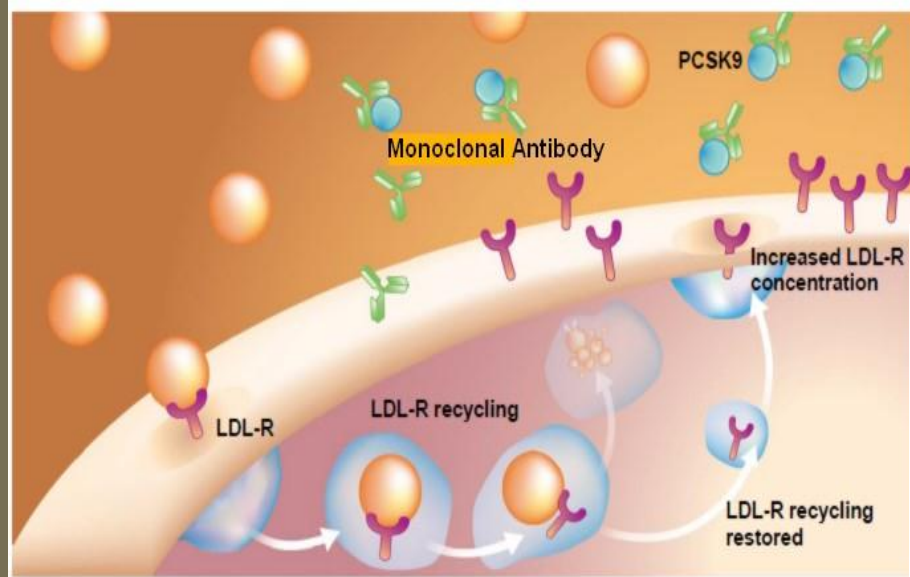
une destruction des Rec au LDL et une diminution de leur nombre à la surface des cellules. Ils éliminent donc moins le LDLc du sang = **HYPERCHOLESTEROLEMIE**

Les mutations du gène PCSK9 (1 - 2 %) : agissent sur le nombre de Rec au LDL



Mutation de la PCSK9

La génétique PCSK9 a été à l'origine de la mise au point d'anticorps anti-PCSK9



Repatha™ - Evolocumab

Manufacturer: Amgen Inc

FDA Approval Date: August 27, 2015

Praluent® - alicumab

Manufacturer: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals

FDA Approval Date: July 24, 2015

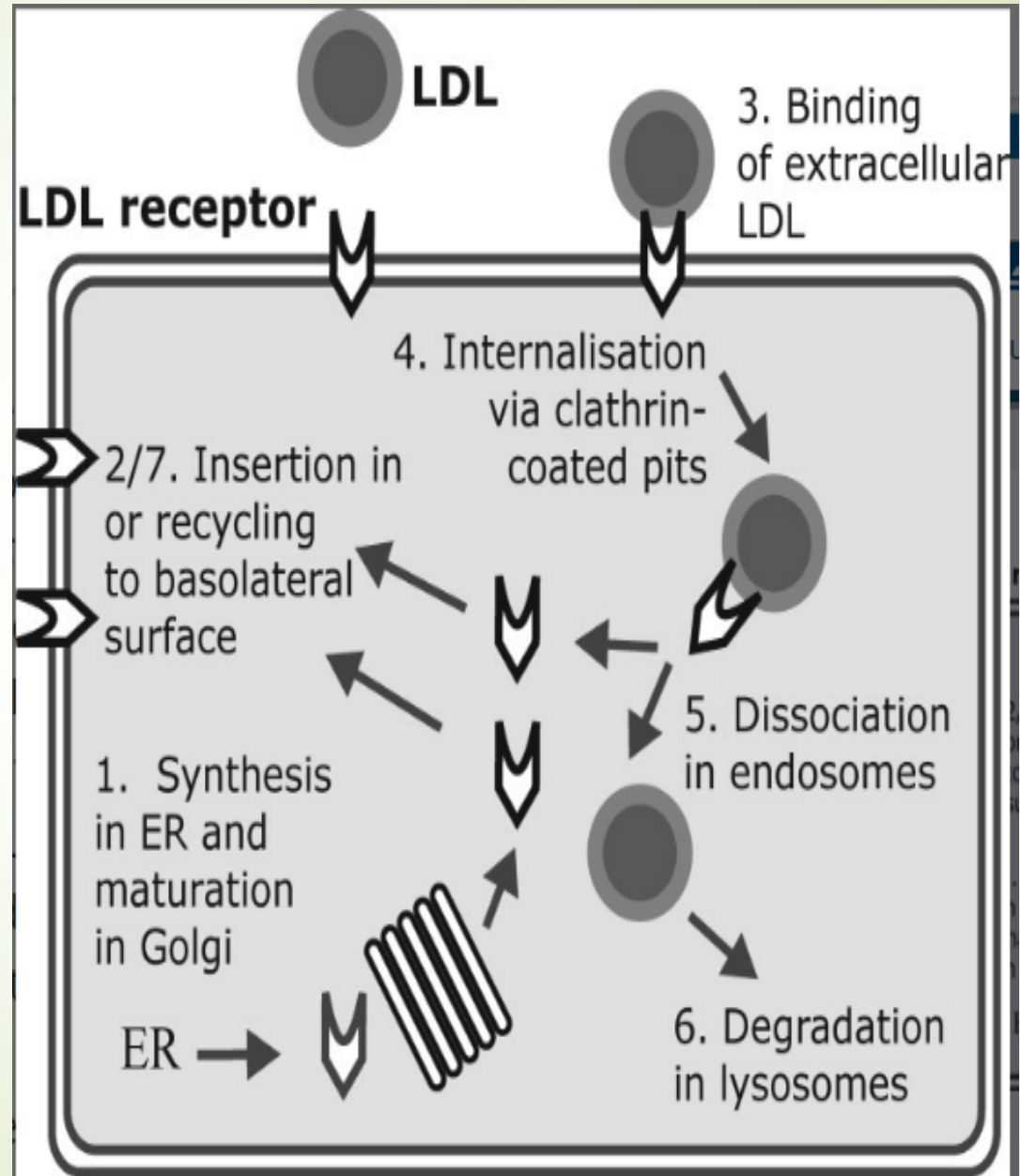
Genser et al; revue méd suisse 2016

Les HF autosomiques récessives : LDLRAP1

➤ De rares formes de transmission autosomique récessive sont retrouvées dans des populations à taux de consanguinité élevé (Sardaigne, Lybie, Syrie, Turquie).

➤ Un seul gène connu à ce jour *ARH* qui code une protéine appelée *LDL receptor adaptor protein 1* : *LDLRAP1*.

➤ Cette protéine interagit tant avec la queue intracytoplasmique du récepteur LDL qu'avec d'autres adaptateurs de la machinerie de l'endocytose médiée par la clathrine.



Analyse génétique

Molecular Genetic Testing Used in Familial Hypercholesterolemia (FH)

Gene ¹	Proportion of FH Attributed to Pathogenic Variants in This Gene ²	Proportion of Pathogenic Variants ³ Detectable by This Method	
		Sequence analysis ⁴	Gene-targeted <u>deletion/duplication analysis</u> ⁵
<i>APOB</i>	1%-5%	>99%	1 individual ⁶
<i>LDLR</i>	60%-80%	>90% ⁷	~2.5%-10% ⁸
<i>PCSK9</i>	0%-3%	~100%	None reported ⁹
Unknown ^{10, 11}	20%-40%	NA	

1. **Gène LDLR** : mutation faux sens dans l'exon 6 à l'état homozygote (c.859G>T - p.Gly287Cys) dans **2 familles algériennes**, retrouvée aussi dans les familles marocaines.
2. Aucune mutations du gène APOB n'a été trouvée dans toutes les familles Algériennes.



Clinique, diagnostic et traitement de l'HF



Les HC polygéniques

Dans 20 % des cas, la mutation génétique causale reste inconnue. les concentrations de LDL-C sont généralement moins élevées, mais peuvent parfois chevaucher celles que l'on observe au cours de l'HF

- Les HC polygéniques sont plus sensibles aux mesures diététiques et leur risque à l'âge adulte n'est pas connu de façon précise.
- Un "score génétique" testant 12 allèles associés à une \uparrow du taux de LDLc permet de séparer les HF monogéniques des HF polygéniques dont l'expression dépend de plusieurs gènes et de divers facteurs : sexe, facteurs endocriniens, mode de vie, etc.

Les HC polygéniques

La recherche de SNPs au sein des gènes liés au métabolisme lipidique et responsable d'élévation du LDLc chez des patients ayant un diagnostic clinique d'HF, sans mutation identifiée, permet de calculer ce score .

	Chromosome number	Gene	Minor allele	Common allele	GLGC weight for score calculation	Minor allele frequency		
						FH with known mutation (n=319)	FH without known mutation (n=321)	WHII controls (n=3020)
rs2479409	1	PCSK9	G*	A	0.052	0.33	0.39	0.35
rs629301	1	CELSR2	G	T*	0.15	0.19	0.12	0.21
rs1367117	2	APOB	A*	G	0.10	0.35	0.37	0.33
rs4299376	2	ABCG8	G*	T	0.071	0.37	0.37	0.32
rs1564348	6	SLC22A1	C	T*	0.014	0.19	0.17	0.17
rs1800562	6	HFE	A	G*	0.057	0.06	0.08	0.07
rs3757354	6	MYLIP	T	C*	0.037	0.21	0.17	0.21
rs11220462	11	ST3GAL4	A*	G	0.050	0.14	0.13	0.13
rs8017377	14	NYNRIN	A*	G	0.029	0.48	0.47	0.48
rs6511720	19	LDLR	T	G*	0.18	0.10	0.08	0.13
rs429358	19	APOE†	C	T	..	0.19	0.21	0.15
rs7412	19	APOE†	T	C	..	0.04	0.03	0.08
ε2ε2	19	APOE	-0.9
ε2ε3	19	APOE	-0.4
ε2ε4	19	APOE	0.2
ε3ε3	19	APOE	0
ε3ε4	19	APOE	0.1
ε4ε4	19	APOE	0.2

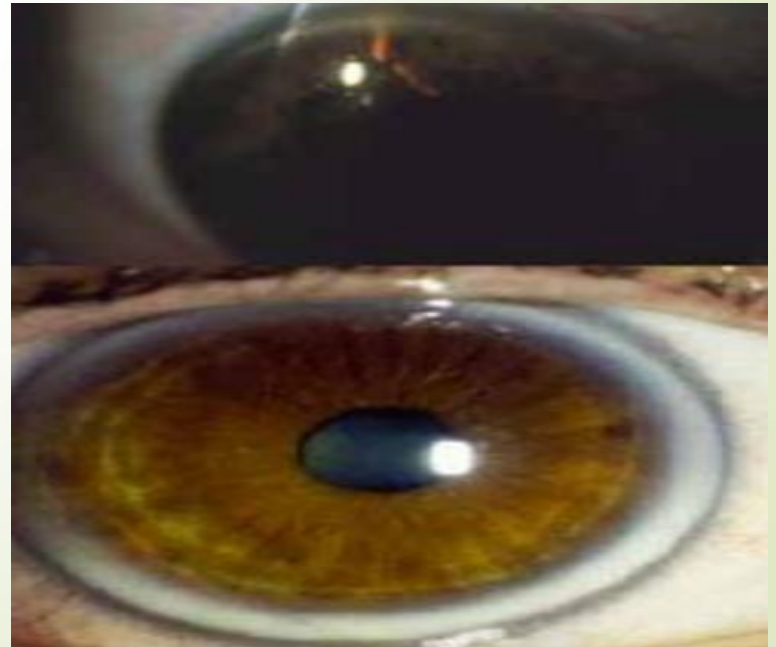
LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol. FH=familial hypercholesterolaemia. WHII=Whitehall (LDL-C-raising). †APOE weights were based on haplotypic effects taken from Bennet and colleagues

www.thelancet.com Vol 381 April 13, 2013

Manifestations cliniques

Dépôts extravasculaires de cholestérol :

- Xanthomes, et xanthélasma < l'âge de 25 ans, arc cornéen < l'âge de 45 ans,
- Les signes les plus fréquents : des tendons extenseurs de la face dorsale des mains et du tendon d'Achille,
- Autres localisations : poignet, coude, genoux, pieds, région fessière

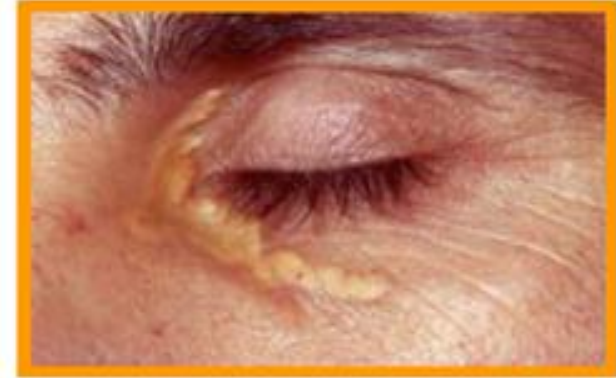


III - Devant un signe d'appel : dépôts extravasculaires de cholestérol

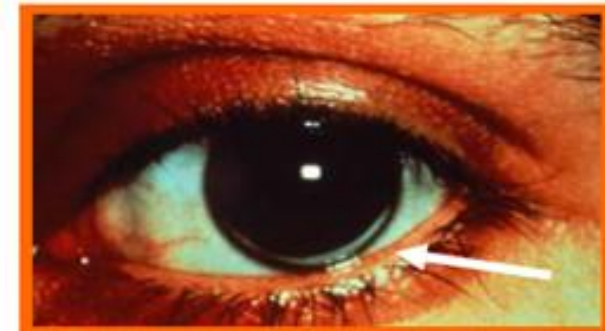
- Xanthômes tendineux,



Xanthélasma



Arc Cornéen



Manifestations cliniques

HF et ATS

➔ **Situation à Haut RCV** : R d'IDM et de mort subite de cause cardiaque

➔ Le R de la MCV est influencé par les FR traditionnels : le sexe masculin, le tabagisme, le diabète, HTA et la ↓HDLc

➔ Sans TRT : HoFH : → Décès/MCV < 20 ans. HeFH : CHD : 35 ans (si TRT à 18 ans → CHD : 48 ans, si TRT à 10 ans → 53 ans)

➔ 14% des syndromes coronariens aigus : HF(+)

➔ Les hommes HF(+) dev une CHD avant les femmes ; 50% des Hommes : MCV à l'âge de 50 ans et 30% des Femmes à l'âge de 60 ans

En cas d'HF : Le R de présenter une **CHD est X / 17 à 22 fois** et le R de présenter une **artériopathie périphérique est X / 5 à 10 fois** vs HF(-)

Exploration CV dans l'FH

ECG

- **Echocardiographie** : FH : phénotype sévère (HoFH ou HeFH avec LDLc sans TRT > 3,10g/l) et ceux avec LP(a) ↑ : **sténose aortique valvulaire ou supra-valvulaire**
- **Echodoppler des TSA** : plaque ou sténose
- **Mesure de l'épaisseur intima-média** (monitoring > TRT hypolipémiants chez l'enfant et l'adulte); cependant le monitoring chez des individus asymptomatiques non recommandés / NLA
- **Rechercher une ↓ des pouls périphériques, IPS** (index de pression systolique cheville/bras)
- **Echo-doppler artériel des MI**
- **Coronarographie**
- **Recherche de calcification des artères coronaires/TDM**
- **Pas de consensus** sur le dépistage de l'ischémie myocardique chez des sujets FH(+) **asymptomatique** : **épreuve de stress** (HeFH avec une mise sous TRT tardive ou avec une histoire familiale précoce de MCV)

Approche diagnostique de l'HF

Clinical approach to diagnosis of FH


Consider FH in the following:

- Presence of premature atherosclerotic cardiovascular disease
- Fasting LDL-C levels >190 mg/dL in adults after exclusion of secondary causes of elevated LDL-C (hypothyroidism, nephrotic syndrome)
- Fasting untreated LDL-C levels that have an 80% probability of FH in the general population:
 - ≥ 250 mg/dL in adults ≥ 30 years
 - ≥ 220 mg/dL in adults aged 20 to 29
 - ≥ 190 mg/dL in patients under age 20
- Presence of full corneal arcus under age 40
- Presence of tendon xanthomas
- Family history of premature atherosclerotic cardiovascular disease
- Family history of high cholesterol levels

Approche diagnostique de l'HF

L'HF est suspectée :

- tout patient CHD(+) <55 ans : H et <60ans : F,
- histoire familiale de MCV prématurée, histoire familiale de xanthomes tendineux, arc cornéens,
- **LDLc > 1,90g/l chez l'adulte ou si le LDL>1,50g/l chez l'enfant (*the European guidelines2016*)**

- 
- ✓ ***The Dutch Lipid Network Criteria*** → Atcdts personnels et familiaux de MCV, signes cliniques, LDLc et le test génétique (score de 8)
 - ✓ ***The UK Simon Broome system (UK FH Register criteria)***; → LDLc, histoire familiale, xanthomes tendineux, mut génétique
 - ✓ ***The US Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED) and WHO criteria*** (mêmes seuils LDLc que DLNC)
 - ✓ ***The National Lipid Association (NLA) expert panel recommendations*** (age : 20 ans/ LDL : **1,60** : enfant, adulte : **1,90** et non-HDLc : 1,90g/l : enfant et 2,20g/l : adulte)
 - ✓ ***The Japanese FH diagnostic criteria*** (Pre-treatment LDL:180mg/dl (4.6mmol/l))

Approche diagnostique de l'HF

Les critères de la DLCNC ne sont pas utilisés chez l'enfant. Ces différents scores sont utilisés dans le Dc de l'HeFH

DUTCH LIPID NETWORK	SCORE
FAMILY HISTORY	
Premature CVD (men <55 y.o., women <60 y.o.) in first degree relative, or	1
LDL >95th percentile in first degree relative and/or	1
Tendon xanthoma and/or arcus cornealis in first degree relative, or	2
LDL >95th percentile in children <18 y.o.	2
PERSONAL HISTORY	
Premature CAD in patient (men <55 y.o., women <60 y.o.), or	2
Premature cerebral or peripheral vascular disease (men <55 y.o., women <60 y.o.)	1
CLINICAL EXAMINATION	
Tendon xanthomas, or	6
Arcus cornealis <45 y.o.	4
LDL	
>8.5 mmol/l (>330 mg/dl)	8
6.5–8.4 mmol/l (250–329 mg/dl)	5
5–6.4 mmol/l (190–249 mg/dl)	3
4–4.9 mmol/l (155–189 mg/dl)	1
Presence of functional LDLR mutation (in the LDLR, ApoB or PCSK9 gene)	8
DIAGNOSIS ACCORDING TO OVERALL SCORE	
Definite	>8
Probable	6–8
Possible	3–5
Unlikely	<3

Simon Broome criteria for FH diagnosis

1. In adults: TC >7.5 mmol/L (or, when available, LDL >4.9 mmol/L) and in pediatric patients: TC >6.7 mmol/L, or LDL >4.0 mmol/L, and	DEFINITE
2. Tendon xanthoma in the patient or first/second degree relative, or alternatively:	
3. Presence of LDL-receptor, ApoB, or PCSK9 mutation	
1. In adults: TC >7.5 mmol/L (or, when available, LDL >4.9 mmol/L) and in pediatric patients: TC >6.7 mmol/L, or LDL >4.0 mmol/L, and	POSSIBLE
2. Family history of MI <50 y.o. in second degree relative or <60 y.o. in first degree relative or, alternatively,	
3. Family history of TC >7.5 mmol/L in a first- or second-degree relative	

Approche diagnostique de l'HF

Le Dc de l'HoFH repose sur :

Diagnosis of Homozygous FH (3, 10)

Genetic analysis showing mutations in two alleles at gene locus for *LDLR*, *APOB*, *PCKS9*, *LDLRAP1*

OR

Presence of untreated LDL >500 mg/dL or treated LDL > 300 mg/dL plus:

- Presence of cutaneous or tendon xanthomas before the age of 10 years
- or
- Both parents with evidence of heterozygous FH (except for the rare *LDLRAP1* mutations)

Note that the range of untreated LDL-C levels in homozygous FH can be lower, especially in children.

Plasma LDL-C levels⁹:

≥500 mg/dL or

>300 mg/dL with lipid-lowering treatment²¹ and

- Family history of hypercholesterolemia: LDL-C level >95th percentile for age and sex in both parents or
- Onset of tendon or cutaneous xanthomas at age <10 y

Plasma LDL-C levels ≥400 mg/dL⁵⁸ and

- Aortic valve disease or
- Onset of tendon or cutaneous xanthomas at age <20 y

Biallelic mutation in FH-related genes, ie, *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, or *LDLRAP1*

Dépistage

Dépistage en cascade :

- ▶ **apparentés du 1^{er} degré** chez tous les sujets présentant une **HF** : **la moitié des apparentés du 1^{er} degré** sont supposés présenter une **FH** compte tenu du mode de **TAD**
- ▶ Si un à **l'âge de 2 ans si** histoire de **MCV prématurée** ou **d'HF** (*Bouhairie and Goldberg, 2015*) apparenté au cas index est **porteur de la mutation (test génétique >0)**, ses apparentés du 1^{er} degré doivent faire l'objet d'un dépistage : histoire personnelle d'HC, signes cliniques, la MCV précoce et le profil lipidique

Dépistage chez les enfants

Vers l'âge de 9-11 ans et plus tôt

- *le National Heart Lung and Blood Institute* : mesure universelle des lipides plasmatiques à **11 ans** ou à **12 mois** chez les enfant dont un parent du 1^{er} degré si atcdts de MCV précoce ou HF afin d'instaurer un TRT sans délai (controverse : moment optimal pour commencer le TRT!) (*Canadian SC, 2016*)
- *The International FH Foundation* : **dépistage < 10 ans entre 5 et 10 ans**. *The American College of Endocrinology* : **dépistage : 3, 9, 11 et 18 ans**, et pour les adolescents **> 16 ans** : un screening **tous les 5 ans** ou plus fréquemment si : haut RCV

1

FH suspected:

- ASCVD (<55 y.o for males and <60-65 y.o for females)
- family history of ASCVD, or tendon xanthomas
- LDL >5 mmol/l (190mg/dL) in adults and >4 mmol/l (150mg/dL) in children and/or tendon xanthomas

2

FH diagnosis confirmation:

- Clinical criteria (i.e Simon Broome, MEDPED, WHO, Dutch Lipid Network, NLA, Japanese, etc.)
- When available, genetic analysis

3

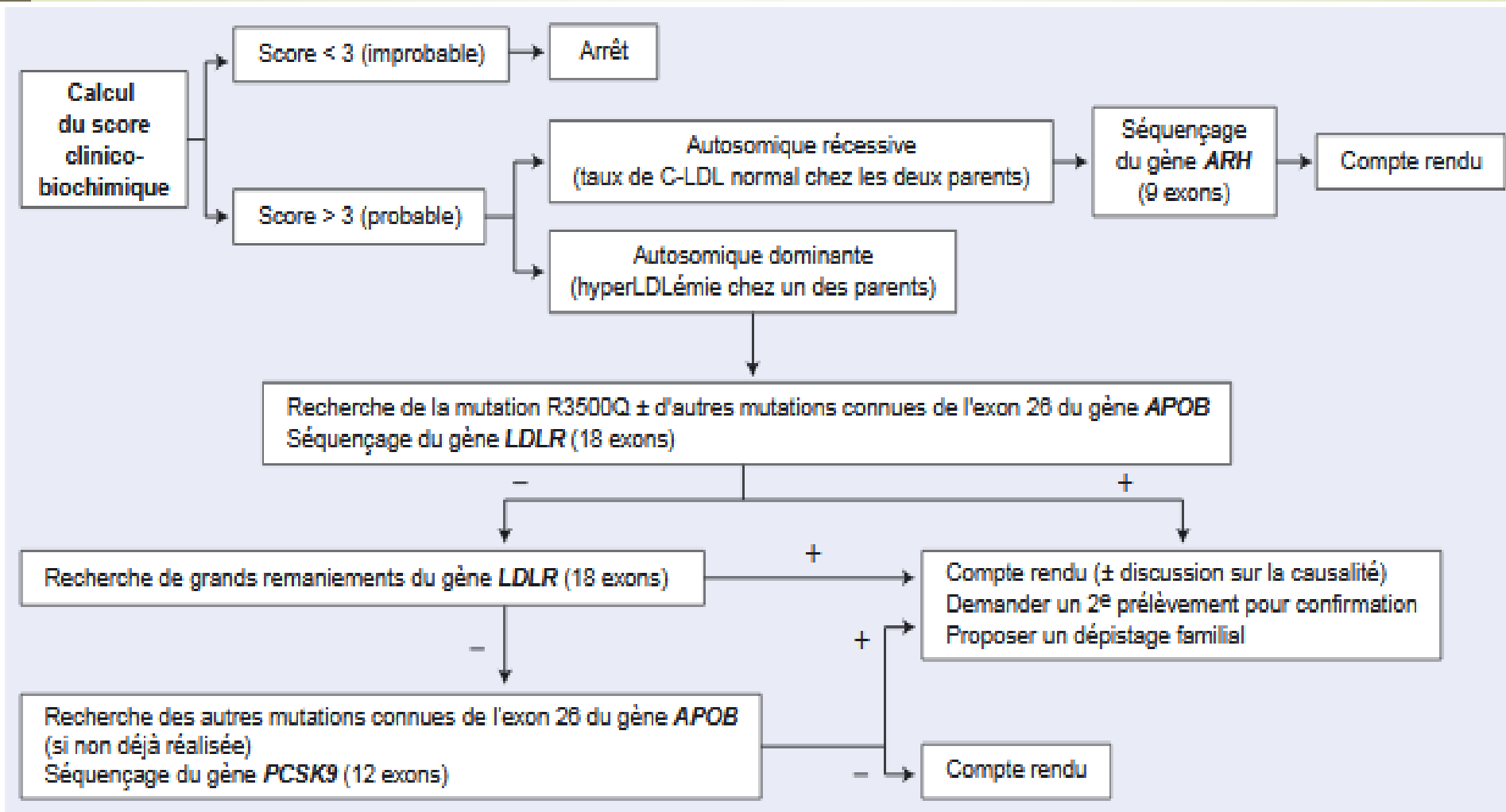
After the diagnosis:

Family screening by a specialized lipid clinic with trained nurses and doctors:

- by LDL/TC measurements
- by genetic analysis when causative mutation is identified

Analyse génétique

le test génétique fait partie des stratégies de dépistage. Le test génétique permet de comprendre les mécanismes moléculaires et donne une fréquence des FH



Diagnostic moléculaire d'une hyperLDLémie primitive. Calcul du score décisionnel adulte (Dutch Lipid Clinic Network) ou enfant (hôpital Saint-Antoine, Paris) (d'après J.-P. Rabès).



► **Comment évaluer le RCV dans l'HF?**



Evaluation du RCV dans l'HF

Les algorithmes de stratification du RCV ne prennent pas en compte l'exposition chronique à des taux ↑ de LDLc depuis la naissance, ce qui sous-estime le RCV

Il n'existe pas de score validé et consensuel permettant d'évaluer le RCV réel dans l'HF !

➔ La progression de l'ATS dépend de la mutation et des FR additionnels.

➔ Le dosage de la Lp(a) a été proposé chez ces patients :
une valeur > 0,50 g/l indiquerait un RCV augmenté d'environ 50 % (B Nordestgaard, 2010)

➔ La Lp(a) est ↑ dans l'FH, le mécanisme n'est pas clair ? Les taux de Lp(a) sont plus élevés dans l'HoFH/ HeFH. Les taux de Lp(a) semblent être associés au type de mutation du gène LDLR

Pronostic

L'HeFH est habituellement asymptomatique chez l'enfant et l'adulte jeune (5% des IDM avant l'âge de 60 ans et 20% avant l'âge de 45 ans sont dues à l'HF).

- ▶ L'HoHF ou la forme hétérozygote composite :
phénotype sévère avec une présentation clinique variable durant la 1ère décennie.
Ces sujets ont des taux très ↑ de LDLc avec une ATS accélérée en l'absence de TRT.
- ▶ **La maladie coronaire** : 1ère cause de décès prématurés.
Les autres atteintes CV : Sténose aortique et supra- et sous-valvulaire aortique

Traitement

En pratique, avant de prescrire un trt : débuter par des mesures hygiéno-diététiques

- Diététique : apport lipidique : 25-35%/j, AGS<7% : ↓LDLc de 8-10%
- Chol<200mg/j : ↓LDLc de 3-5%. ↑Fibre 10-20g/j : ↓LDLc
- Régime Méditerranéen : ↓30% des MACE comparé a un régime pauvre en graisses
- Exercice physique après avis du cardiologue
- Sevrage du tabac et de l'alcool
- TRT une HTA
- Réduire le poids si surpoids ou obésité

Therapeutic targets for FH

Patient population	LDL target
Children	<3.5 mmol/l (<135 mg/dl)
Adults without established CVD	<2.6 mmol/l (<100 mg/dl)
Adults with established CVD	<1.8 mmol/l (<70 mg/dl)

Dans l'HF : l'objectif thérapeutique est de réduire le LDL-cholestérol d'au minimum 50 % .

Traitement

LDLc $\geq 1,90\text{g/l}$ enfant ou adulte : TRT/ **Statine de forte intensité en plus des MHD** (ACC/AHA 2013, NLA). HoFH : TRT dès le DC : MHD+TRT

➤ Les statines :

➤ HeFH: adulte et enfant : 8-10 ans, HoFH : dès le DC.

➤ FDA : **Atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine et lovastatine** : enfants > 10 ans et la pravastatine > 8 ans.

➤ Statines : \downarrow LDLc **60% HeFH** et seulement **20% HoFH (dbl dose : $\downarrow 6-7\%$)**

➤ Safety à long terme : **enfant** ? Mais bénéfique $>$ Risque : Monitoring : CPK, ASAT/ALAT : avant TRT puis 1-3 mois $>$ TRT et 1X/an. **Si CPK $\geq 5\text{XN}$, ASAT/ALAT $\geq 3\text{XN}$** : fenêtre thérapeutique : 3 mois puis \rightarrow réintroduction même statine à dose + faible ou choisir autre statine

➤ Si intolérance aux statines : 1j/2 ou \downarrow dose et proposer une association médtse. Attention aux interaction medc : cytochrome P450

Traitement

➤ L'intensification du TRT est indiquée : Haut RCV

- 1.MCV
- 2.Diabète
- 3.Histoire familiale de CHD très précoce : <45 ans
:Homme et <55 ans femme
- 4.Tabagisme
- 5.2 ou Xrs FRCV
- 6.Lp(a) $\uparrow \geq 0,50\text{g/l}$



L'objectif LDLc < **1g/l**
Non-HDLc < **1,30g/l**

➤ **Association médicamenteuse** : L'association préférée :
Statine+Ezétimibe : \downarrow LDLc : 15-20% seul et **20%** supplémentaire en

Medication	Dose range	Mean reduction LDL-C (%)	Pharmacologic and safety issues
Ezetimibe	10 mg daily	15 to 20	Diarrhea, abdominal pain, myalgias
Bile acid sequestrants			Should be given with meal(s). Side effects: constipation, abdominal pain, bloating, nausea, flatulence. Interference with absorption of other medications: warfarin, digoxin, thyroid hormone, thiazide diuretics, amiodarone, glipizide, statins. (less with colestevlam)
Colesevelam	3.75 to 4.375 g/day	15 to 18	
Colestipol	4 to 15 g bid	12 to 30	
Cholestyramine	4 to 12 g bid	7 to 30	
Niacin	500 to 2000 mg daily	5 to 20	Side effects: flushing, pruritus, nausea, bloating, elevation of liver transaminases, hyperuricemia, and hyperglycemia.
Fenofibrate (multiple preparations)	30 to 200 mg daily	0 to 20	Reduced dosage in renal insufficiency Side effects: abdominal pain, gastrointestinal, elevation of liver enzymes, myalgias, risk of rhabdomyolysis, increased creatinine

Traitement

Femme en âge de procréer : arrêt des statines un mois avant la conception. Si grossesse ou allaitement arrêt : statines, l'ézetimibe proposer **colesevelam**. Si HoFH ou HeFH+ATS : LDL aphérese

➤ Chez l'enfant :

- < 8 ans : régime hypocholesterolémiant dès 4 ans
- > 8 ans : statine puissante à petite dose (cible LDLc < 1,30g/l)

➤ TRT HoFH : TRT au DC / MHD + Statines + ezétimibe et LDL aphérese. 2 molécules :

- **Lomitapide** (FDA/EMA > 18 ans) : (-) MTP (microsomal TG transfer protéine: trf TG vers apoB : VLDL) : TRT adjuvant à la LDLaphérese. Hépatotoxicité
- **Mipomersen** : oligonucléotide antisens (-) synthèse apoB (↓LDL, Lp(a), apoB) EII: réaction au point d'injection, ↑ALAT et la stéatose

Traitement

TRT chirurgicale : Bypass partiel iléal : (-) le cycle entero-hépatique ds Ac.Biliaires (rarement pratiqué) et la **transplantation hépatique** : Donneur compatible ? Indiquée si pas de LDLaphérèse mais risque de morbidité+++

➤ **LDL aphérèse** : HoFH+++ , HeFH si l'objectif LDL non atteint. 1X/ 1 à 2 semaines. Xrs méthodes: durée 3H, ↓LDLc : 60%. Bon résultat en association statines. Elle↑ l'espérance de vie > 50 ans. Mais coût et

Criteria for LA

1997 US FDA

(≥6 months strictly low in cholesterol diet and maximum tolerated drug therapy)
(Health Quality Ontario, 2007)

- HoFH with LDL >13 mmol/l (>500 mg/dl)
- HeFH with LDL >7.8 mmol/l (>300 mg/dl)
- HeFH with LDL >5.2 mmol/l (>200 mg/dl) and CAD

2011 NLA

(≥6 months maximum tolerated drug therapy and functional FH) (Goldberg et al., 2011)

- HoFH and LDL ≥7.8 mmol/l (≥300 mg/dl), or non-HDL ≥8.5 mmol/l (≥330 mg/dl)
- HeFH with LDL ≥7.8 mmol/l (≥300 mg/dl), or non-HDL ≥8.5 mmol/l (≥330 mg/dl), and 0–1 risk factors
- HeFH with LDL ≥5.2 mmol/l (≥200 mg/dl), or non-HDL ≥6 mmol/l (≥230 mg/dl) and ≥2 risk factors, or Lp(a) ≥50 mg/dl
- HeFH with LDL ≥4.1 mmol/l (≥160 mg/dl), or non-HDL ≥4.9 mmol/l (≥190 mg/dl) and very high risk (established CAD, other CVD, or diabetes)

Traitement

Les antiPCSK9 : ↓LDLc >55% en monothérapie et >75% en association

ESC/EAS (2017-updated in 2018)

INDICATIONS:

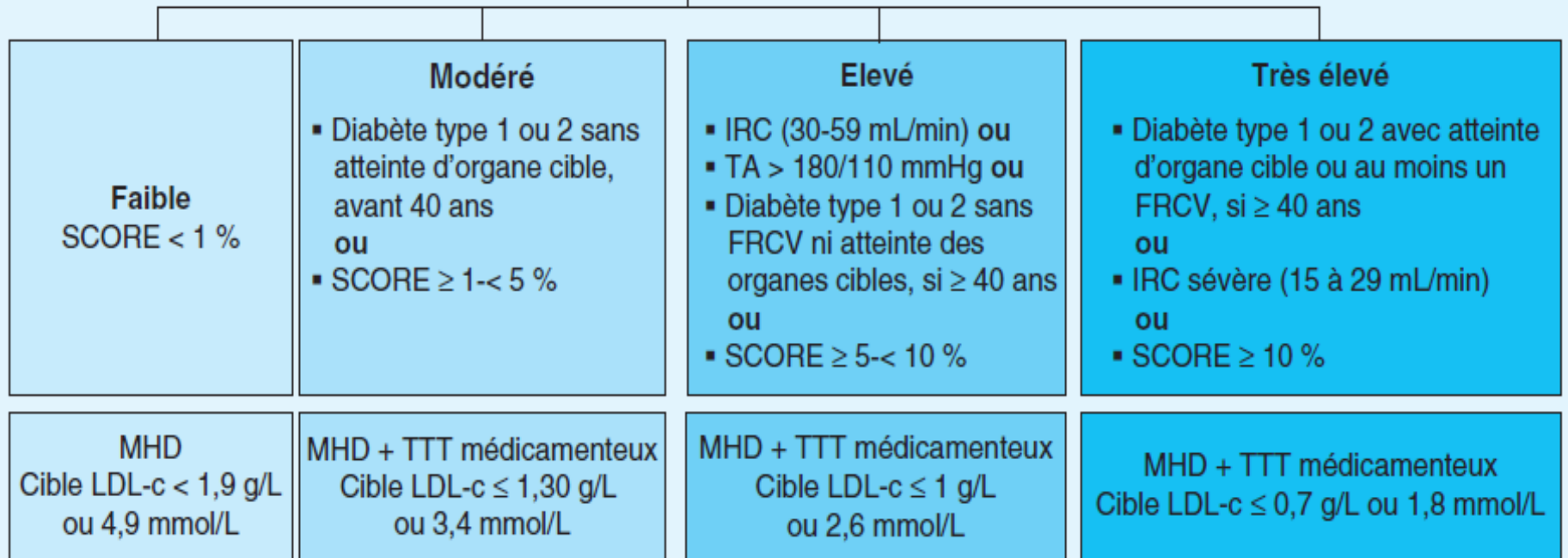
- ✓ Adults with HeFH, non-familial hypercholesterolemia, or mixed dyslipidemia with diet, maximum tolerated statin (or when statin-intolerant/contraindicated), or other medications, not achieving LDL goals
- ✓ Adults and > 12 y.o. with HoFH on other medications
- ✓ Symptomatic PAD
- ✓ Recurrent or recent MI
- ✓ Multivessel disease

Specific criteria: Added on statin and ezetimibe:

- (1) Severe ASCVD and LDL >2.6 mmol/L (100 mg/dL)
- (2) ASCVD and LDL >3.6 mmol/L (140 mg/dL)
- (3) Diabetes with target organ disease or major risk factors (no ASCVD) and LDL >3.6 mmol/L (140 mg/dL)
- (4) HeFH without ASCVD and LDL >4.5–5 mmol/L (175–200 mg/dL) (according to risk)
- (5) HoFH (after maximum treatment, including LDL apheresis) — all patients except from those with negative-negative LDLR mutations
- (6) Statin intolerant patients on ezetimibe and any of the above criteria

**Hypercholestérolémie
et hyperlipémie mixte**

**Evaluation du risque de
mortalité cardio-
vasculaire à 10 ans :
en fonction de FRCV
importants ou SCORE**



*Absence de maladie cardio-vasculaire connue

Conclusion

le tout risque cardiovasculaire

Hypercholestérolémie Familiale

En
pe

Collaboration cliniciens/biologistes et
généticistes

Dépister tôt

=

Traiter tôt

=

Prévenir les évènements cardiovasculaires

Merci de votre attention

