DéChoL13

Optimisation du parcours de soins dans l'hypercholestérolémie et à haut risque cardiovasculaire

LDL-cholestérol élevé, et si c'était **génétique?**

DéChoL13

Optimisation du parcours de soins dans l'hypercholestérolémie et à haut risque cardiovasculaire

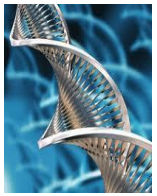
Hypercholestérolémie Familiale

Mise en place d'un programme pilote d'optimisation du Dépistage et de la Prise en charge des patients

Avec le soutien institutionnel

L'Hypercholestérolémie Familiale (HF) en quelques chiffres

- Une des maladies génétiques les plus fréquentes: **1/250**



- Largement sous-diagnostiqué (<10%)
- **Pronostic cardiovasculaire sévère : risque coronarien X13**

  (Risque coronaropathie: diabète X3, tabac X3, HTA X3 (AVC X7))
- Traitements efficaces et disponibles pour prévenir les événements CV

Farnier, Presse Med 2013 ; Nordestgaard, Eur Hearth J 2013.

L'Hypercholestérolémie Familiale (HF) en quelques chiffres

- **Sans traitement :**

HF hétérozygote = **50% patients ont un événement coronarien < 50 ans chez les hommes et 30% < 60 ans chez les femmes**

HF homozygote = décès CV fréquents < 20 ans

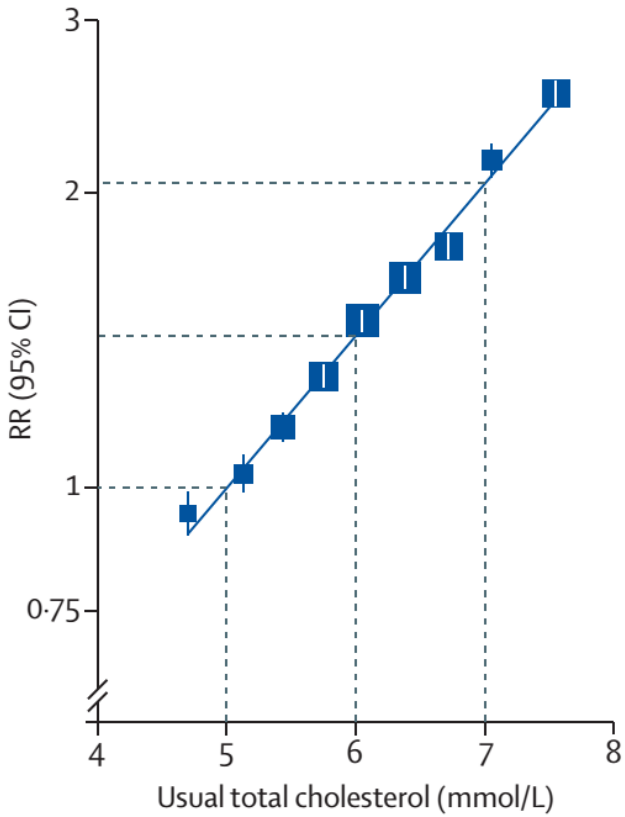
- **Exemple d'une cohorte norvégienne** évaluant la mortalité de 1992 à 2010 de patients HF :
  - l'âge moyen du décès était de **60 ans**
  - la mortalité cardiovasculaire représentait la moitié des causes de décès
  - au moment du décès, **93% avait une maladie cardiovasculaire établie et 66% avait eu un IDM**

Simon Broome Register, Atheroslerosis 1999 ; *Farnier, Presse Med 2013 ; Mundal et al, J Am Heart Assoc 2014 ; Wallas Krogh et al, Eur Heart J 2015.*

Lien LDL-c et maladies CV

Lien indéniable entre cholestérol et mortalité CV

Mortalité CV



Prospective studies collaboration, 61 études avec 55 000 décès CV *(Lancet 2007)*

Colins, Lancet 2016 ; CTT collaboration, Lancet 2010.

Faire baisser le cholestérol diminue les évènements CV

DéChoL13
Optimisation du parcours de soins dans l'hypercholestérolémie et le haut risque cardiovasculaire

- **Arguments génétiques** : personnes avec taux de LDL-c spontanément bas d'origine génétique ont un risque CV diminué

- **Arguments de l'Evidence Based Medicine des essais randomisés** :

RCT :
26 études
170 000 patients

- Statines : **Excellent niveau de preuve**: une baisse de LDL-C de 1 mmol/l (0,40 g/L) sous statine permet une diminution de 25% des évènements CV majeurs chaque année

- Ezétimibe : Improve-it

- Anticorps anti-PCSK9 : Fourier

Colins, Lancet 2016 ; CTT collaboration, Lancet 2010.

Mise en place d'un programme pilote d'optimisation du Dépistage et de la Prise en charge des patients

- Mis en place avec succès dans 2 départements des Pays de la Loire en 2016
- Projet dupliqué en Midi-Pyrénées et en BDR
- Partenaires BDR :

URPS (médecins libéraux, pharmaciens, biologistes, IDE)
APHM et APHP
Association de patients : Anhet
Financement : ARS et société savante NSFA (soutien institutionnel d'AMGEN)
Médiation Conseil Santé et PH expertise (évaluation)

Hypercholestérolémie Familiale

Enjeux de santé publique dans lequel tous les personnels de santé doivent être impliqués :

Dépister tôt

=

Traiter tôt

=

Prévenir les événements cardiovasculaires

L'Hypercholestérolémie Familiale

Un défi diagnostique

L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE (FH)

- Maladie **autosomique dominante, monogénique** : LDL-R, ApoB, PCSK9
- **Forte pénétrance** (90-95%)
- HF **hétérozygote** : une des maladies génétiques **les + fréquentes : 1/250**
- HF **homozygote** (rare : 1/300 000)

- Elévation chronique du LDL-cholestérol depuis la naissance +++
- LDL-c souvent 2 fois supérieur à la normale
- A distinguer de l'hypercholestérolémie polygénique (IIa)

Farnier, Presse Med 2013 ; Nordestgaard, Eur Hearth J 2013 ; Sjouke, Eur Heart J 2015.

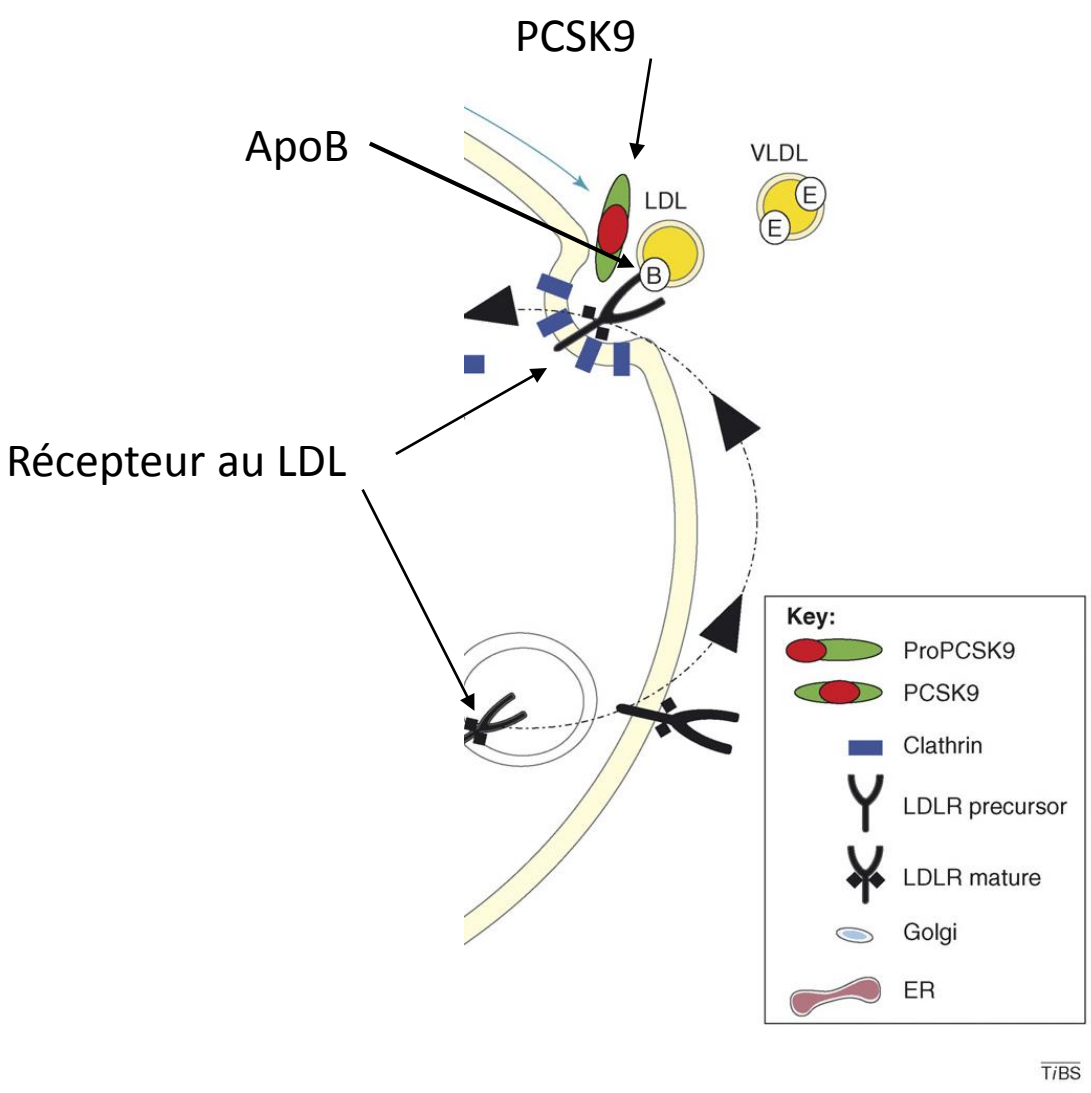
2 types d'hypercholestérolémie

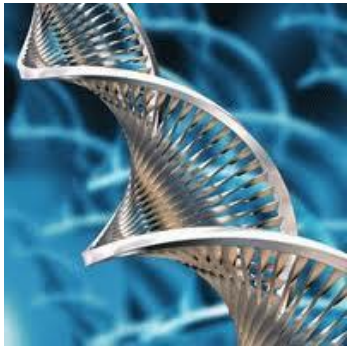
Souvent confondues, parfois difficiles à différencier

	Polygénique	Monogénique
Prévalence	Très fréquente (30% population française - 55% > 65 ans)	1/250
Gènes identifiés	Multiples (polymorphismes)	LDLR, APOB, PCSK9
Transmission	Familiale	Autosomique dominant
Diagnostic génétique	non	oui
Age de début	**Apparait vers 45-50 ans**	**Dès la naissance**
Réponse aux traitements	Répond très bien aux MHD Répond bien aux statines	Répond mal aux MHD Réponse aux statines variable
Cholestérol plasmatique	élevé	Très élevé
Dépôts extravasculaires de chol	non	**possibles**
Risque CV	Élevé	**Très élevé (X13)**

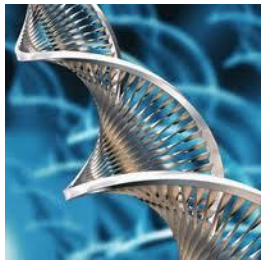
Une maladie génétique….

LDLR, APOB, PCSK-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)





Une maladie génétique….

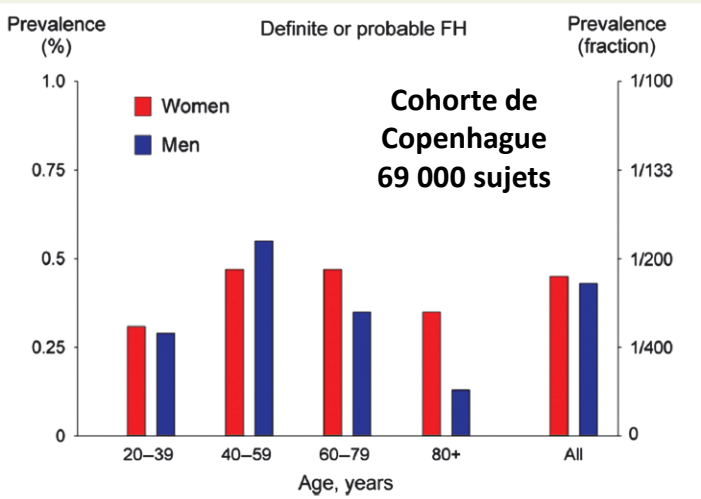


- Mutation autosomique dominante
- 80% des mutations ont été identifiées

CEPENDANT 20% DES CAS DIAGNOSTIQUES EVIDENTS NE RETROUVENT PAS DE MUTATION DANS LES GENES CONNUS

Farnier, Presse Med 2013.

…qui n'est pas rare!!



Prévalence de l'heFH dans la population de Copenhague : 1/200

- ❑ **Confirmé dans l'étude génétique hollandaise de Sjouke : 1/244**
- ❑ **Confirmé dans une étude génétique américaine : 1/217**

Prévalence 1/250
Environ 268 000 heHF en France
Environ 8 000 patients en BDR

Benn et al, J Clin Endocrinol Metab 2012 ; Do et al, Nature 2015 ; Nordestgaard, Eur Hearth J 2013 ; Sjouke et al, Eur Heart J 2015.

…qui n’est pas rare!!

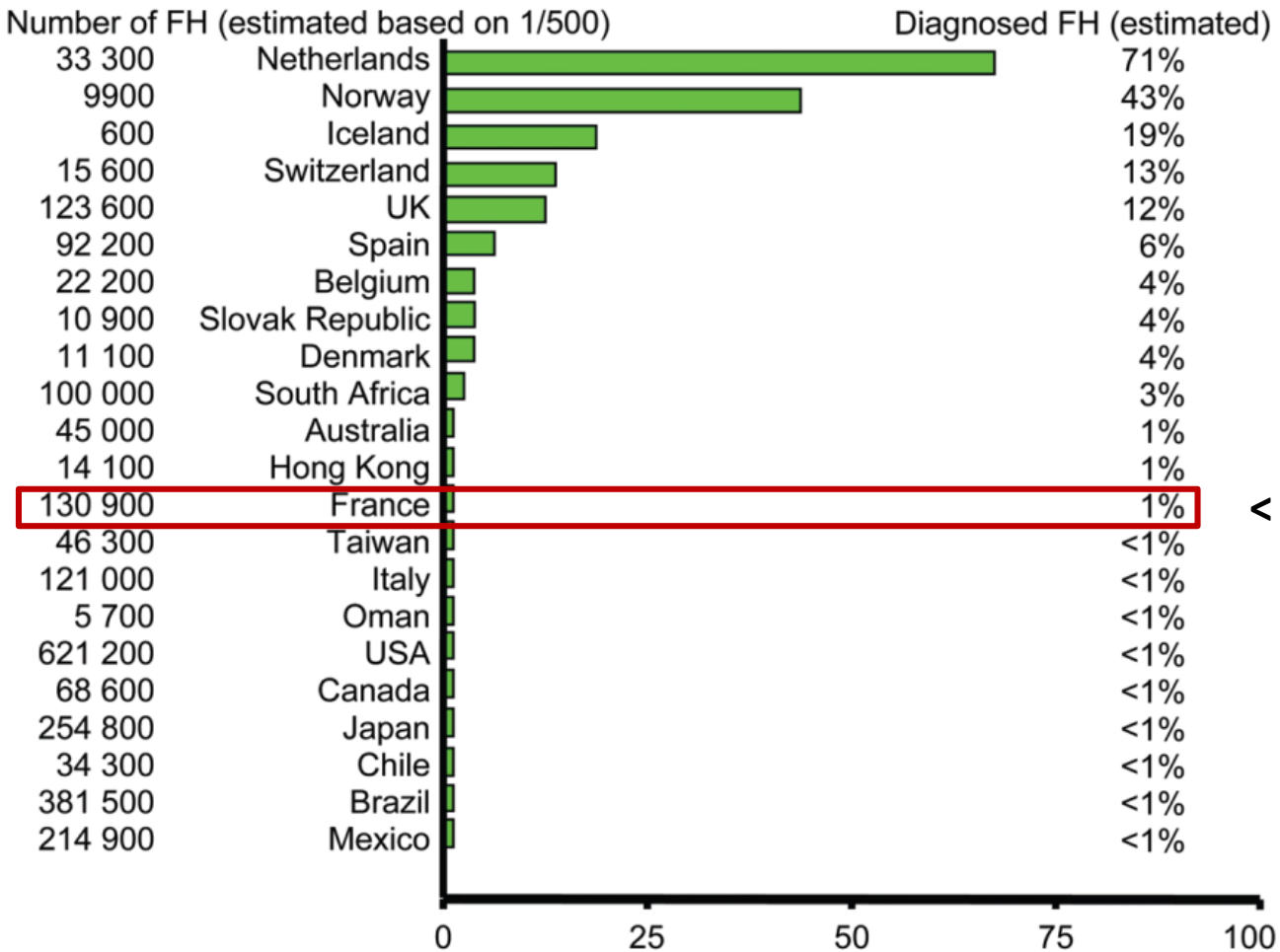
- Prévalence de la population HF dans les cohortes de patients avec SCA :

Exemple:
Cohorte Euroaspire IV
7 044 patients post-SCA, multicentrique

Prévalence de l’HF en post-SCA : 8,3%
Augmente à 15,4% pour les SCA < 60 ans

De Backer et al, Atherosclerosis 2015.

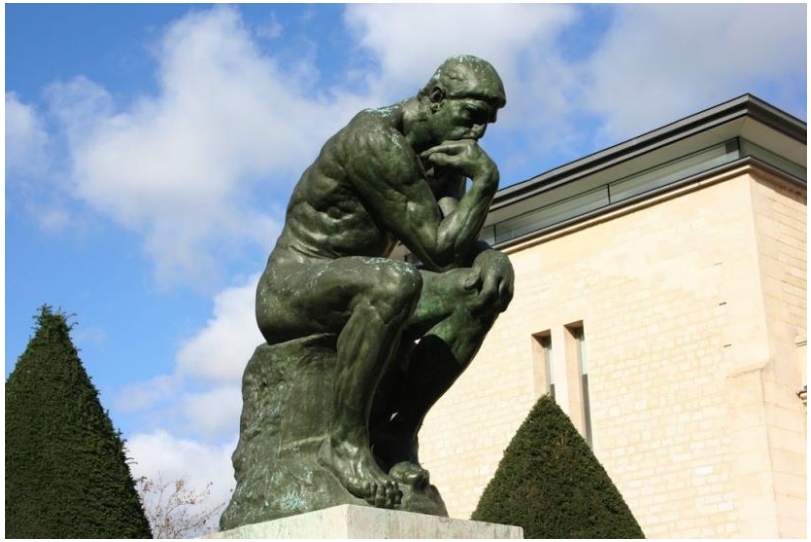
…Mais sous diagnostiquée!!!



< 10% en France

Nordestgaard et al, Eur Hearth J 2013.

Hypercholestérolémie familiale: comment faire le diagnostic?



Hypercholestérolémie familiale : J'évoque le diagnostic

LDL-C >1,9 g/l ou >1,6 g/L sous statine chez l'adulte
ou LDL-C >1,6 g/l chez l'enfant

+

- ❑ **ATCD personnels ou familiaux d'événements CV précoces**

  et/ou

- ❑ **ATCD familiaux de HF**

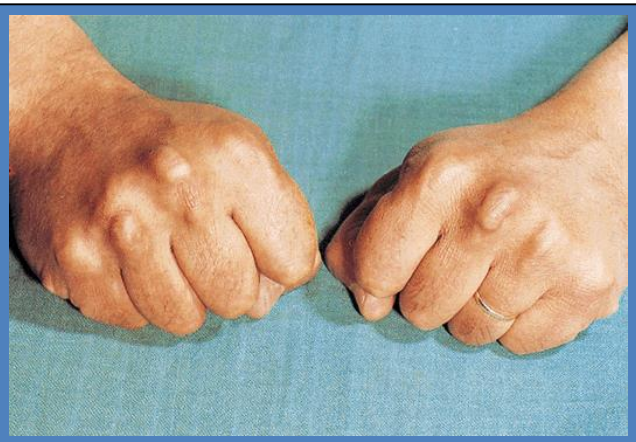
  et/ou

- ❑ **Dépôts extravasculaires (xanthomes tendineux) +++**

Farnier, Presse Med 2013.

Dépôts extravasculaires visibles

Xanthomes tendineux



Xanthomes tubéreux

Arc cornéen

si < 45 ans

Xanthélasma

Hypercholestérolémie familiale homozygote

❖Rare : **1/300 000**

❖Diagnostic : **CT entre 5 et 15 g/l**, dépôts extravasculaires +++ (xanthomes plans cutanés, xanthomes tubéreux)

❖Traitement : **aphérèses** (associé à des statines à forte dose)

❖**Sténose supra valvulaire aortique +++ risque majeur de mort subite**

❖**Décès fréquents avant 20 ans en l'absence de traitement**

Farnier, Presse Med 2013 ; Nordestgaard, Eur Hearth J 2013 ; Sjouke, Eur Heart J 2015.

J'affine le diagnostic

DéChoL13

Annexe 2. Critères du network de la Dutch Lipid Clinic

DUTCH SCORE

Critères pour établir un score (à chaque critère correspond un nombre de points)		Points
■ Antécédents familiaux		
Parent au premier degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurées (homme < 55 ans, femme < 60 ans)		1
Parent au premier degré avec LDL-C > 95° percentile (> 1,9 g/l)		1
Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen		2
Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95° percentile (> 1,6 g/l)		2
■ Antécé		
Malad		
Artéri		
■ Signes		
Xanth		
Arc co		
■ Donné		
LDL-cholestérol	> 3,30 g/L (> 8,5 mmol/L)	8
LDL-cholestérol	2,50–3,29 g/L (6,5–8,4 mmol/L)	5
LDL-cholestérol	1,90–2,49 g/L (5,0–6,4 mmol/L)	3
LDL-cholestérol	1,55–1,89 g/L (4,0–4,9 mmol/L)	1
■ Analyses ADN		
Mutations génétiques identifiées		8

FHScore calcul possible sur https://www.fhscore.eu

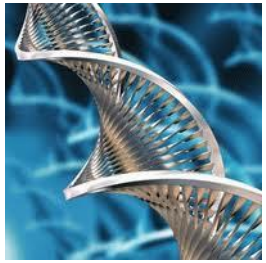
Diagnostic

Certain si	score ≥ 8
Probable si	score 6–7
Possible si	score 3–5

Recommandations NSFA, Presse médicale 2013.

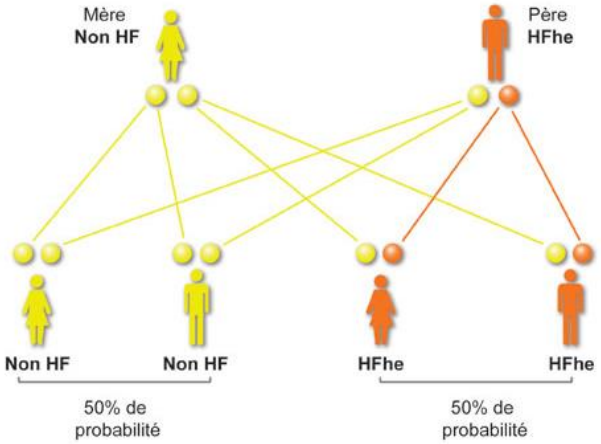
Hypercholestérolémie familiale: La génétique: diagnostic formel

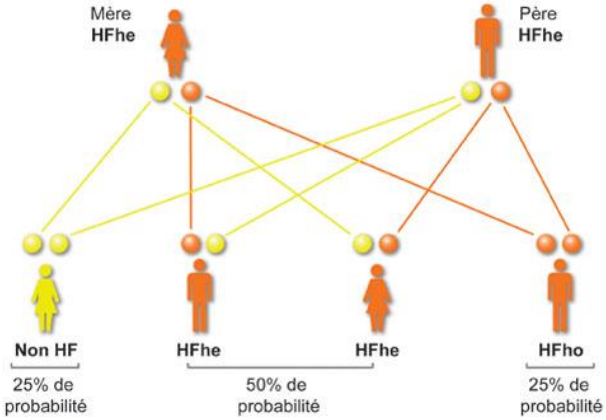
- **Permet de confirmer le diagnostic et de faire le dépistage en cascade**
  - Le plus tôt possible si suspicion d'HoHF
  - Dès 6-8 ans si suspicion d'HeHF



- **Laboratoire Pr Carrié (APHP-Paris)**

- **Conseiller en génétique**



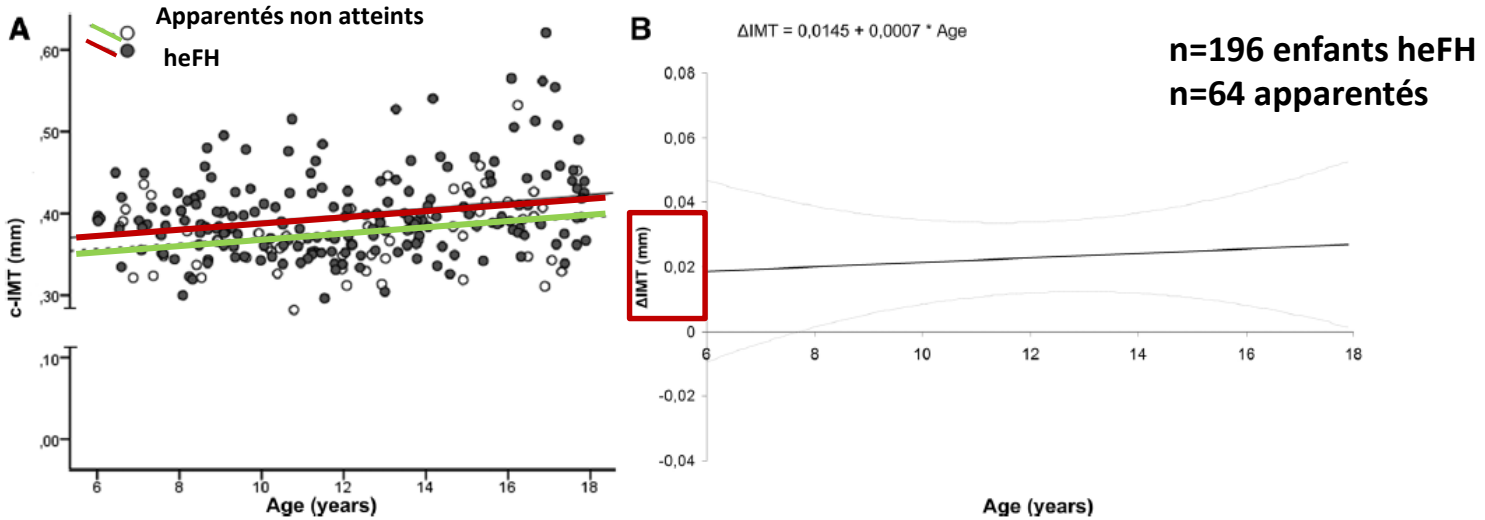


Un défi thérapeutique

Le RCV est élevé dans la population des patients heHF dès l'enfance

❖Secondaire à une **augmentation chronique (depuis la naissance) du LDL-c** dans la circulation

❖Complications : **athérosclérose précoce**



Augmentation de l'EIM chez les enfants heFH comparés à leurs apparentés non atteints, dès l'âge de 6-8 ans

Kusters et al, Circ res 2014,

Le RCV est élevé dans la population des patients heHF

En absence de traitement, les évènements CV **surviennent 2 décennies plus tôt**

En l'absence de traitement :

Risque de faire un **événement coronarien** avant 50 ans H : 50%

Risque de faire un **événement coronarien** avant 60 ans F : 30%

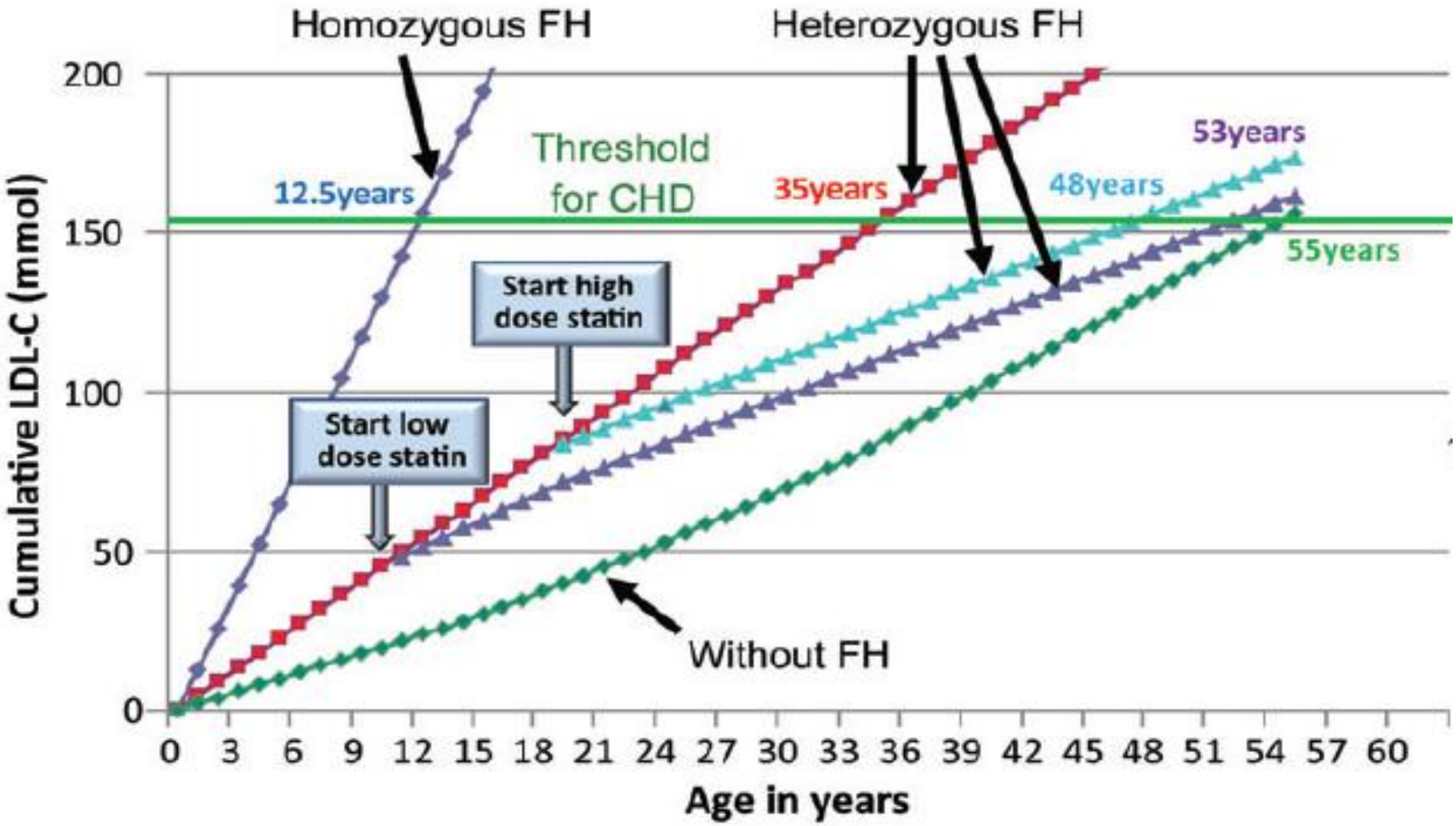
*Risque Relatif (RR) d'***événement coronarien fatal** *élevé surtout chez les jeunes :*

RR x48 H (20-39 ans)

RR x125 F (20-39 ans)

Farnier, Presse Med 2013 ; Simon Broome Register, Atheroslerosis 1999.

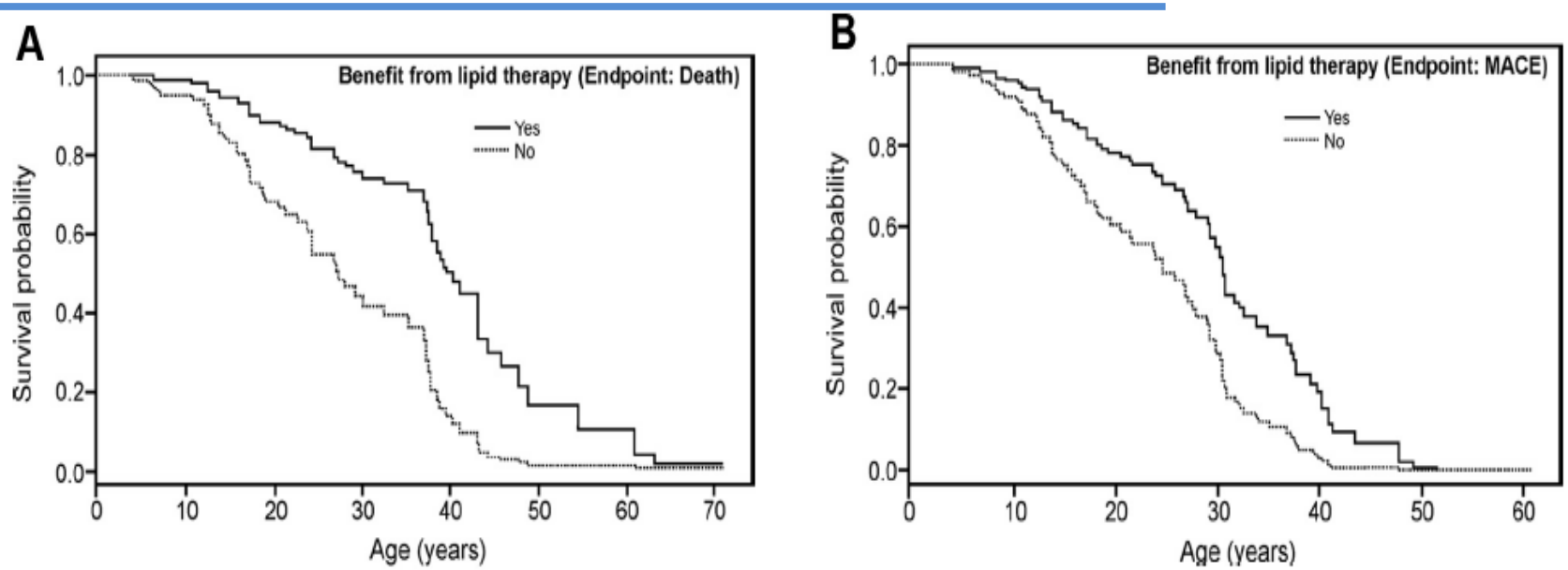
Fardeau du LDL-c



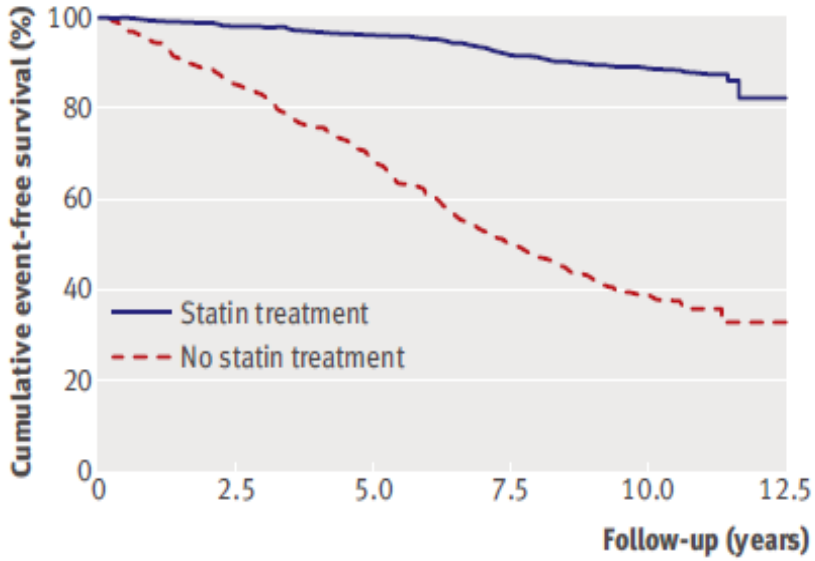
Nordestgaard et al, Eur Heart J 2013.

Effet du traitement sur le RCV

hoHF
n= 149



heHF
n= 2146



Versmissen J et al, BMJ 2008 ; Raal FJ et al, Circulation 2011.

Recommandations de dépistage et prise en charge de l'HF

Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) **chez l'adulte** : recommandations de la NSFA. *La Presse Médicale*, 2013

Prise en charge des hypercholestérolémies de **l'enfant** : recommandations du Comité de la SFP et de la NSFA. *Archives de Pédiatrie*, 2010.

+

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge

RAPPORT D'ÉLABORATION

Février 2017

+ Recommandations des sociétés savantes SFD, SFE, NSFA

Béliard, Valéro et al, Diabetes and Metabolism 2016, Annales d'Endocrinologie 2017.

Dépister tôt
Traiter tôt

Objectifs thérapeutiques du LDL-c

- **Recommandations françaises :**

- ❑ < 1,6 g/l avant 20 ans
- ❑ < 1,3 g/l après 20 ans
- ❑ < 1 g/l voire < 0,7 g/l après 20 ans et :
  - en prévention secondaire

ou

  - 1 FDR additionnel majeur (diabète, tabac, HTA, HDL-C < 0,4 g/l, Lp(a) > 50 mg/dl, ATCD familiaux coronariens précoces)
  - présence xanthomes tendineux
  - absence de traitement jusqu'à 40 ans

Recommandations NSFA. Presse médicale 2013. HAS 2017.

Armes thérapeutiques

Traitement des adultes avec HF hétérozygote

1ère étape ➞ **Mesures hygièno-diététiques et Traitement par statine**

La sévérité de l'hypercholestérolémie requiert le plus souvent l'utilisation des statines les plus puissantes (atorvastatine et rosuvastatine) aux doses maximales tolérées.

2ème étape ➞ **Statine + Ezétimibe**

Si objectif LDL-c non atteint avec statine à dose maximale tolérée

3ème étape ➞ **Triple thérapie : Statine + Ezétimibe + Colestyramine**

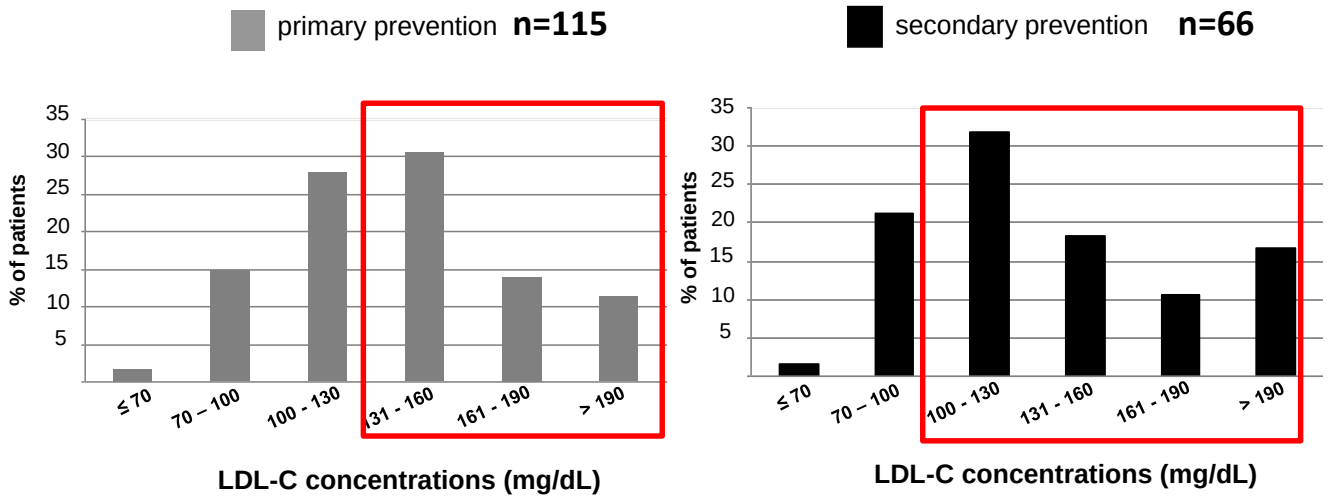
4ème étape ➞ **LDL-aphérèses**

(LDL-C > 2 g/L en prévention 2aire et > 3 g/L en prévention 1aire)

Recommandations NSFA. Farnier et al, Presse Med 2013.
Consensus Européen. Nordestgaard et al, Eur Heart J 2013.

Objectifs atteints sous traitement oral optimal?

181 patients heFH français avec une thérapie orale maximale (statine +autre hypocholestérolémiant)



¾ patients en prévention 2aire et sous tt oral optimal : LDL-C > 1 g/l
¼ patients en prévention 2aire et sous tt oral optimal : LDL-C > 1,6 g/l

Nouvelles thérapies hypocholestérolémiantes +++

S Béliard et al? Atherosclerosis 2014.

Indications (EMA) : Alirocumab & Evolocumab

- Chez l'adulte présentant une **hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale)** ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire :
  - en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-c, sous statine à dose maximale tolérée ou,
  - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées

Indications (EMA) : Evolocumab

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes :

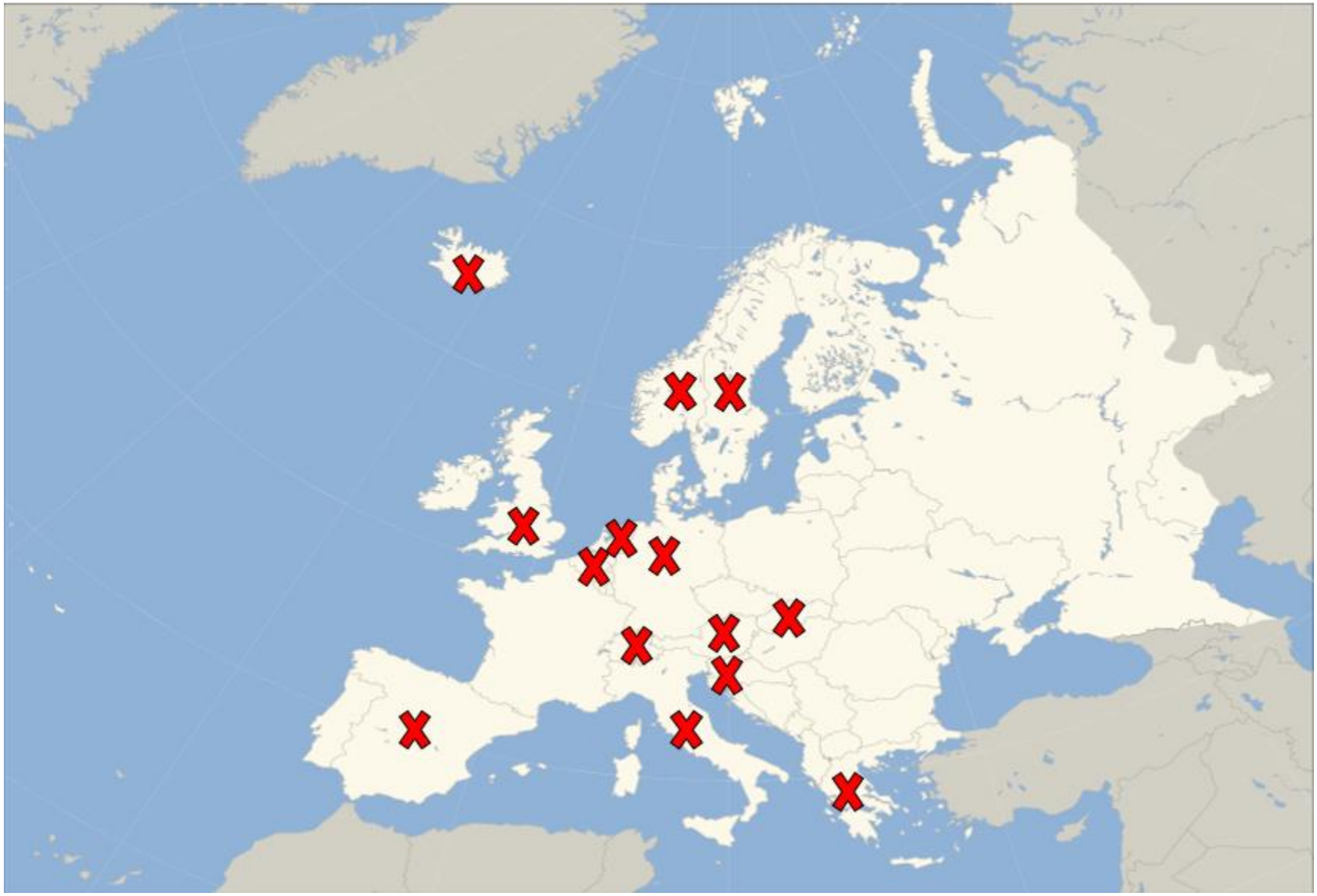
heHF patients, en combinaison avec traitement(s) hypocholestérolémiant(s) :

- - 45-66 % LDL-c

hoHF patients, en combinaison avec traitement(s) hypocholestérolémiant(s) :

- - 32 % LDL-c sauf si LDLR -/-

Commercialisation I-PCSK9



Dépister tôt
Traiter tôt

Un défi de réseau

DéChoL13

Optimisation du parcours de soins dans l'hypercholestérolémie et à haut risque cardiovasculaire

IDE

Repérage clinique et/ou sur bilan biologique

Biologistes

LDL-c > 1,9 g/l sans tt ou > 1,6 g/l avec tt

Pharmaciens

traitements statines à fortes doses ou < 45 ans

Posters, fiches d'informations patients et personnels médicaux

Médecins Traitants

Généraliste, cardiologue endocrinologue, pédiatre, gynécologue etc.

Repérage clinique et/ou sur bilan biologique

Fiches réflexes avec conduite à tenir

Cs dédiées
RDV rapides e-mail ou tel

NOS ACTIONS

- **Avis de médecins experts** Détermination des objectifs thérapeutiques
- **Confirmation du diagnostic** Analyses génétiques
- **Dépistage familial**
- **Consultations** - Conseiller en génétique, - Psychologue - Diététicienne
- **Explorations cardiovasculaires si nécessaire**
- **Promotion de la recherche clinique et fondamentale**

Ce programme expérimental fait l'objet d'une évaluation

Service spécialisé - APHM la Conception, Marseille,

6 mois

1er consultation médecin spécialiste	*HDJ*	*Fiche retour provisoire*	*Fiche retour avec génétique*	*Suivi MT ou spécialiste*

conseiller en génétique, diététicien, psychologue

rendu résultat génétique, conseiller en génétique, consultation spécialisée.

1 fois / an ou 1 fois / 2 ans

Cs de pédiatrie 1x/mois

Rendu rapide de la génétique

Les documents: fiche d'info patients, poster

DéChoL13

Optimisation du parcours de soins dans l'hypercholestérolémie et à haut risque cardiovasculaire

Et si c'était une Hypercholestérolémie Familiale génétique ?

En France, environ 130 000 personnes sont atteintes d'Hypercholestérolémie Familiale génétique ou HF. C'est une **maladie génétique** caractérisée par une forte élévation du LDL-cholestérol dès la naissance. Contrairement aux formes classiques, cette maladie dépend moins de l'alimentation, du poids et des facteurs environnementaux. L'Hypercholestérolémie Familiale **augmente le risque cardiovasculaire de 13 fois** par rapport à la population générale.

Transmission familiale

Les enfants des personnes diagnostiquées ont 50% de risque d'être atteints. Un test de dépistage génétique peut être réalisé afin d'identifier le gène responsable de la maladie.

Xanthomes tendineux

Arc cornéen

Moins de **10%** des personnes atteintes sont **diagnostiquées !**

QUELLE PRISE EN CHARGE ?
Il existe des traitements adaptés pour traiter cette maladie.

Parlez-en à votre médecin !
Il vous informera et assurera votre prise en charge et votre suivi. Il vous orientera vers le centre spécialisé afin de réaliser le diagnostic et une enquête familiale s'il estime que cela est nécessaire.

Quand y penser ?

Xanthélasma

Taux de LDL- cholestérol élevé :
LDL-c >1,9g/l chez l'adulte
LDL-c>1,6g/l chez l'enfant
LDL-c> 1,6g/l chez l'adulte sous traitement hypocholestérolémiant

Histoires personnelles ou familiales :
Maladies cardiovasculaires précoces (angine de poitrine, attaque cérébrale (AVC), infarctus du myocarde) avant 55 ans chez un homme ou avant 60 ans chez une femme

Dépôts visibles de cholestérol (photos ci-dessus)

- Vous avez un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1,9 g/l ?
- Vous avez un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1,6 g/l malgré un traitement ?
- Votre enfant à un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1,6 g/l ?
- Vous avez des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiovasculaire précoce ou d'hypercholestérolémie ?

Parlez-en à votre médecin !

- L'Hypercholestérolémie Familiale Génétique est une maladie répandue mais sous diagnostiquée !
- 9 patients sur 10 s'ignorent.
- 50% de risque de transmission aux enfants*.
- Un risque élevé de maladie cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angine de poitrine, attaque cérébrale…).

Un diagnostic clinique et une confirmation génétique existent !

Des traitements sont disponibles

*Dans les formes hétérozygotes

Centre spécialisé

Nos actions :

Avis de médecins experts
- Détermination des objectifs thérapeutiques

Confirmation du diagnostic
- Analyses génétiques

Dépistage familial

Consultations
- Conseiller en génétique,
- Psychologue
- Diététicienne

Explorations cardiovasculaires si nécessaire

Promotion de la recherche clinique et fondamentale

Avec le soutien institutionnel AMGEN

FICHE DE LIAISON

NOM : ..... Prénom : .....

Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|

Médecin traitant : .....

E-mail Médecin traitant : .....

Antécédents personnels ou familiaux d'événements cardiovasculaires prématurés (< 55 ans chez l'homme, < 60 ans chez la femme) ☐

Antécédents familiaux d'hypercholestérolémie ☐

Signes cliniques :

Xanthomes ☐

Xanthélasmas ☐

Arc cornéen ☐

Taux de LDL- Cholestérol

Maximal .....

Dernier bilan .....
sous traitement hypocholestérolémiant : ☐ *oui* ☐ *non*

Penser à venir à la consultation au centre spécialisé avec :

- **Bilan lipidique** *(avant la mise sous traitement)*
- **Bilan lipidique le plus récent**
- **Bilan cardiovasculaire (si réalisé)**
- **Ordonnance de tous vos traitements**

CENTRE SPÉCIALISÉ

Service Nutrition, Maladies Métaboliques, Endocrinologie
Hôpital de la Conception
Tél. : 04 91 38 36 50 - **Fax :** 04 91 38 41 32
Email : depistagecholesterol@ap-hm.fr

Service de Pédiatrie, Hôpital de la Timone
Tél. : 04 91 38 80 40 - **Fax :** 04 91 38 67 56
Email : rdv.consult.ped.multidiscip@ap-hm.fr

Médecins Traitants

Généraliste, cardiologue endocrinologue, pédiatre, gynécologue etc.

↓

Centre spécialisé

Cs dédiées
RDV rapides mail ou tel

SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE, MALADIES METABOLIQUES
ET DE LA NUTRITION

Chef de service : Professeur René VALERO

Hypercholestérolémie familiale génétique

Fiche retour

+ résultats génétiques

Médecin adressant :

Coordonnées patient :

Histoire de la maladie :

- Cholestérol total maximal (g/L) : LDL-C maximal (g/L) :
- Age du diagnostic de l'hypercholestérolémie : Année de début des statines :
- Antécédents cardiovasculaires (CV) personnels : âge :
  Familiaux : âge :
- Antécédent hypercholestérolémie dans la famille (HF) :
- Dépôts lipidiques extravasculaires :

  Non ☐ Xanthomes tendineux ☐ Xanthomes tubéreux ☐ Xanthomes plans ☐ Xanthélasma ☐ Arc cornéen ☐

Score clinico-biologique (Dutch Lipid Clinic Network Score) :

Probabilité d'un diagnostic d'HF en fonction des données clinico-biologique et de l'histoire familiale du patient

Score	Diagnostic
>8 points	*HF avéré*
6-8 points	*HF probable*
3-5 points	*HF possible*
0-2 points	*HF peu probable*

Arbre généalogique ci-joint : ☐ oui ☐ non

Dépistage génétique réalisé : ☐ oui ☐ non **Cas index :** ☐ oui ☐ non

Résultats génétiques :

- mutation retrouvée ☐ Oui ☐ Non
  ☐ Hétérozygote ☐ Homozygote

SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE, MALADIES METABOLIQUES
ET DE LA NUTRITION

Chef de service : Professeur René VALERO

Traitements hypolipémiants à l'entrée :

Bilan lipidique dans le service :

Date	CT	TG	HDL-C	LDL-C	ApoB	Lp(a)	Homocystéine

Examens paracliniques CV (si réalisés) :

Avis spécialisé

- **Diagnostic HF confirmé :** ☐ oui ☐ non Commentaire :
- **LDL cible :**
- **Diététique et activité physique :**
- **Modifications thérapeutiques préconisées :**
- **Conseils/suivi :**
- **Conseils/dépistage en cascade :**

Pr VALERO Rene Dr BELIARD Sophie

Dr MONCLAR Marion CHTIOUI Hedi
Conseiller en génétique

Centre spécialisé → **Médecins Traitants**

Généraliste, cardiologue endocrinologue, pédiatre, gynécologue etc.

Evaluation du programme

Evaluation externe du programme :
Dr Martin Blachier, médecin spécialiste en santé publique (Société Public Health Expertise)

- Impact du programme sur :
  - L'incidence **diagnostique** (taux de diagnostic de l'HF)
  - Le **dépistage familial** (dont délai de remise des tests génétiques)
  - Le **parcours du patient** (dont délai de prise en charge, professionnels de santé consultés)
  - La prise en charge de la maladie (dont LDL-c, événements et suivi des recommandations de prise en charge de la maladie)

- Méthodes d'analyse :
  - Analyse du registre national de l'HF
    - Comparaison des données avant-après et ici-ailleurs (reste de la France)
  - Enquête auprès des **tous les professionnels de santé sollicités**
    - Questionnaires envoyés par l'évaluateur par e-mail
    - Collecter les adresses e-mail pour optimiser l'évaluation +++
  - Enquête auprès des patients pendant les visites avec le conseiller en génétique
    - Analyser le parcours des patients
  - Etude économique

ÉTÉ 2018 : Réunion de restitution des résultats pour définir l'utilité du parcours de soin

Merci de votre écoute

Avec le soutien institutionnel