

*HF Canada*  
*Hypercholestérolémie Familiale*

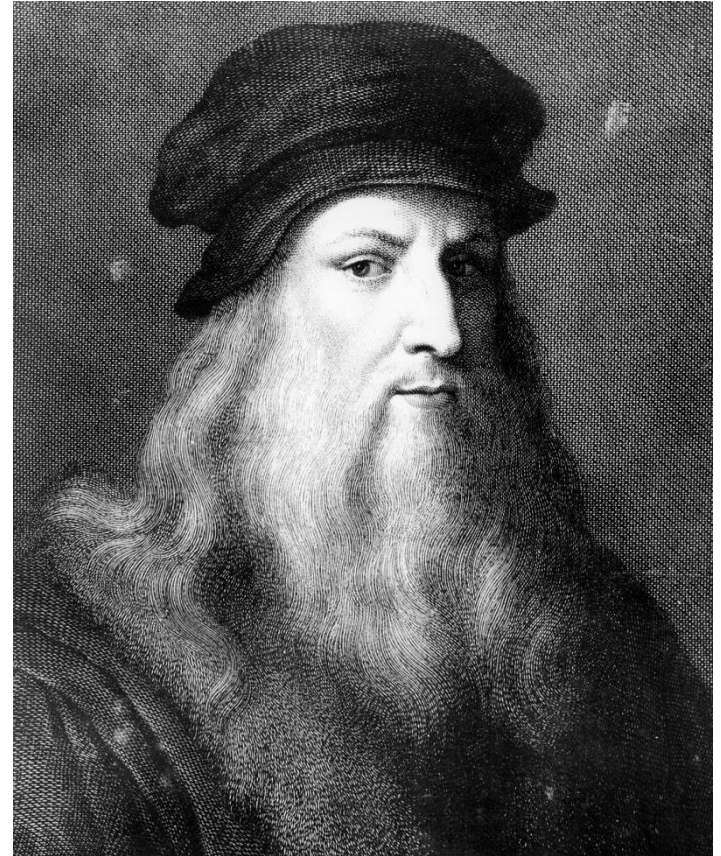


*FH Canada*  
*Familial Hypercholesterolemia*

Introduction à l'HF  
&  
Bref historique

# Léonard de Vinci

- Parmi ses nombreux projets, Léonard de Vinci (1452-1519) a passé une partie de son temps à effectuer de la recherche sur l'athérosclérose.
- Il en conclut que l'obstruction des vaisseaux sanguins n'est pas causée par un épaissement du sang, mais plutôt par un changement dans la structure de ces derniers.

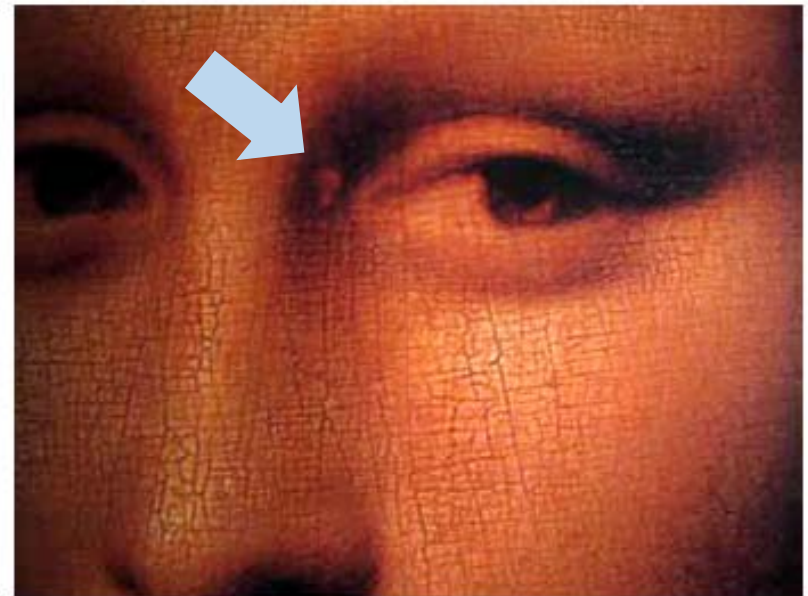


[https://www.google.ca/search?q=da+vinci&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKewj87rb-1v3NAhUr\\_IMKHTgXAroQ\\_AUICCgB&biw=681&bih=642#imgrc=MiguPnweklFxiM%3A](https://www.google.ca/search?q=da+vinci&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKewj87rb-1v3NAhUr_IMKHTgXAroQ_AUICCgB&biw=681&bih=642#imgrc=MiguPnweklFxiM%3A)

Ose L. Curr Cardiol Rev. 2008.

# Mona Lisa

- Peut être la première preuve historique de l'hypercholestérolémie familiale (1507).
- En examinant le chef-d'œuvre de Léonard de Vinci, nous observons des xanthélasmas sur sa paupière supérieure gauche.



Ose L. Curr Cardiol Rev. 2008.

# Portrait of an Elderly Lady

- *The Portrait of an Elderly Lady* peinte en 1633 par Frans Hals.
- Preuve de l'hypercholestérolémie.
- Présence de xanthomes tendineux sur la main gauche.



Ose L. Curr Cardiol Rev. 2008.

# Dr. Carl Müller

- À la fin des années 1930, un médecin norvégien du nom de Carl Müller décrit le phénotype clinique actuellement connu sous le nom de l'hypercholestérolémie.
- Il a décrit des patients présentant des xanthomes et souffrant d'angine.
- Dr Müller a étudié 17 familles dont 68 des 76 sujets ont montré des signes de maladie cardiaque.
- Il a émis la théorie que cette maladie était héréditaire à transmission autosomique dominante.
- Ces patients avaient des niveaux de cholestérol entre 4 et 15mmol/L.



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

Ose L. Curr Cardiol Rev. 2008.

# Dr. Khachadurian

- Au milieu des années 1960, Dr. Khachadurian a étudié plusieurs familles libanaises souffrant d'hypercholestérolémie. Il a ainsi classé les patients en 3 catégories d'hypercholestérolémie:
  - Hypercholestérolémie homozygote
  - Hypercholestérolémie hétérozygote (Dominante) (ADH)
  - Hypercholestérolémie hétérozygote (Récessive) (ARH)

Fellin R et al. Gene. 2015



# Akira Endo

- En 1971, Akira Endo a débuté ses recherches afin de trouver un moyen d'inhiber la HMG-CoA réductase, l'enzyme limitant la vitesse de biosynthèse du cholestérol.
- Il a ainsi découvert des composés actifs dans une souche de *Penicillium citrinum*.
- Mevastatin

Ose L. Curr Cardiol Rev. 2008.



[https://en.wikipedia.org/wiki/Akira\\_Endo\\_\(biochemist\)#/media/File:Jp\\_endo.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Akira_Endo_(biochemist)#/media/File:Jp_endo.jpg)

# Brown & Goldstein

- Ils ont découvert que l'absorption cellulaire des LDL nécessite des récepteurs LDL- R.
- S'ils sont absents, les niveaux plasmatiques de LDL augmenteraient à 20-25mmol/L.
- Il ont également conclu que des mutations dans le gène du *LDL-R* causent l'hypercholestérolémie.
- Ces mutations sont à transmission dominante, ce qui explique leur caractère héréditaire.
- Ils ont reçu le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1985.



Michael S. Brown



Joseph L. Goldstein

[https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1985/](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1985/)



# Découverte de l'APOB

- Dr Scott Grundy et son étudiante Gloria Vega ont découvert une seconde mutation qui affecte le taux de cholestérol dans le plasma.
- Apolipoprotéine B se trouve sur la membrane de la particule de LDL.



Dr. Scott Grundy

# Le PCSK9: Une découverte Canadienne

Mutations in *PCSK9* cause  
autosomal dominant  
hypercholesterolemia

Marianne Abifadel<sup>1,2</sup>, Mathilde Varret<sup>1</sup>, Jean-Pierre Rabès<sup>1,3</sup>,  
Delphine Allard<sup>1</sup>, Khadija Ouguerram<sup>4</sup>, Martine Devillers<sup>1</sup>,  
Corinne Cruaud<sup>5</sup>, Suzanne Benjannet<sup>6</sup>, Louise Wickham<sup>6</sup>,  
Danièle Erlich<sup>1</sup>, Aurélie Derré<sup>1</sup>, Ludovic Villéger<sup>1</sup>, Michel Farnier<sup>7</sup>,  
Isabel Beucler<sup>8</sup>, Eric Bruckert<sup>9</sup>, Jean Chambaz<sup>10</sup>, Bernard Chanu<sup>11</sup>,  
Jean-Michel Lecerf<sup>12</sup>, Gerald Luc<sup>12</sup>, Philippe Moulin<sup>13</sup>,  
Jean Weissenbach<sup>5</sup>, Annick Prat<sup>6</sup>, Michel Krempf<sup>4</sup>,  
Claudine Junien<sup>1,3</sup>, Nabil G Seidah<sup>6</sup> & Catherine Boileau<sup>1,3</sup>

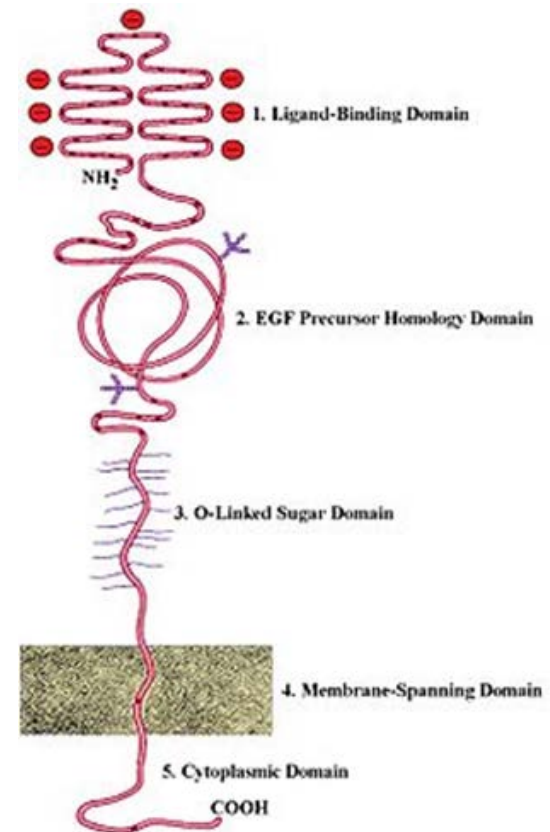
*Nature Genetics* **34**, 154 - 156 (2003)



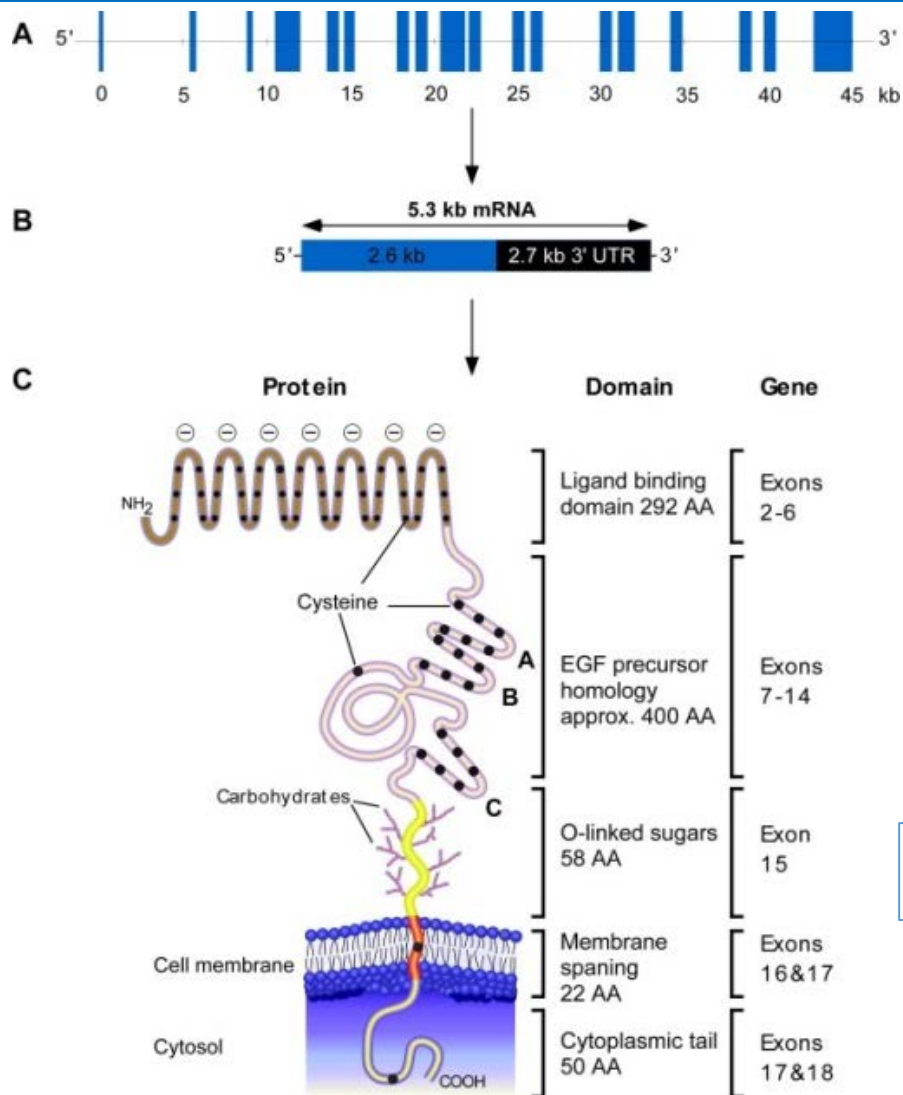
**Dr. Nabil Seidah, IRCM**

# LDL-R

- OMIM: #606945
- Récepteur des lipoprotéines à basse densité (LDL)
- Plus de 1800 mutations
- Les mutations de ce gène perturbent la capacité du LDL-récepteur d'éliminer les lipoprotéines de basse densité du sang.
- Les particules de LDL s'accumulent donc dans les artères ce qui cause l'athérosclérose.



# LDL-R



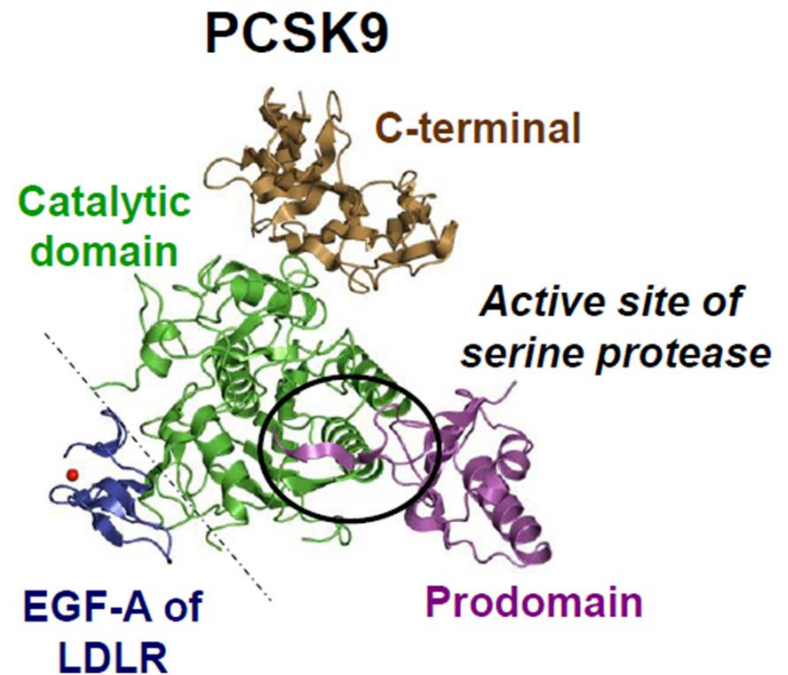
[https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC3016243\\_1755-7682-3-36-1&req=4](https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC3016243_1755-7682-3-36-1&req=4)

# Anomalie familiale de l'APOB

- OMIM: #107730
- Apolipoprotéine B-100
- Au moins 4 mutations (3500 résiduelles)
- Les mutations du gène de l'APOB changent la forme et la longueur de l'APOB qui se trouve sur la particule de LDL.
- L'APOB devient plus difficile à reconnaître pour le LDL-R des cellules périphériques.
- Cause ainsi une augmentation du cholestérol dans le plasma.

# Gain de fonction de la PCSK9

- OMIM: #607786
- Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine type 9
- PCSK9 contrôle le nombre de récepteurs de LDL-R sur la membrane cellulaire.
- Une mutation causant un gain de fonction provoque une diminution des LDL-R sur la membrane cellulaire, entraînant ainsi une augmentation plasmatique des LDL.





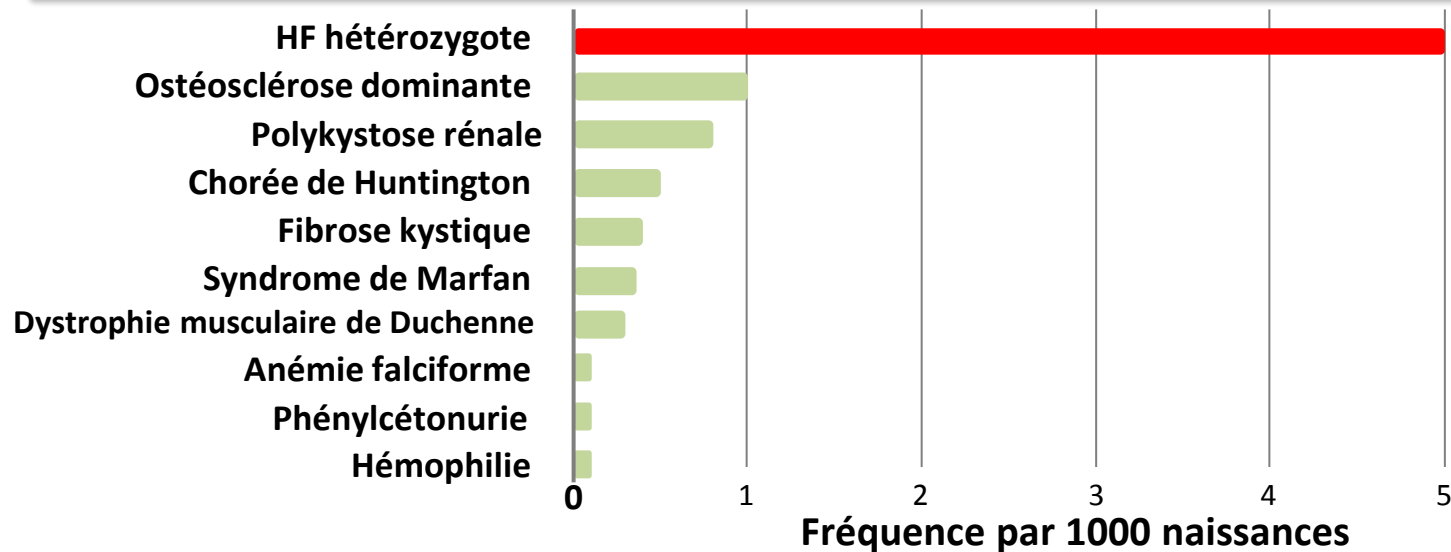
# Hypercholestérolémie Familiale (HF)

- L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un désordre des lipoprotéines qui est génétique et est caractérisé par des taux élevés de LDL-C, des xanthomes tendineux et un risque accru de 10-20 fois de souffrir d'une maladie cardiovasculaire<sup>1,2</sup>. Le diagnostic et le traitement précoces peuvent augmenter l'espérance de vie.
- Au moins 5 gènes sont connus causer un phénotype dominant d'HF: les mutations dans le *LDLR* et l'*APOB* pour la majorité des cas; les mutations dans le *PCSK9*, *APOE* et *STAP1* sont beaucoup plus rares.
- Plusieurs autres gènes, y compris la protéine adaptatrice du LDL-R (*LDLRAP1*) et de la lipase acide lysosomale (*LIPA*) provoquent une forme récessive d'HF<sup>3-8</sup>.

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90.
2. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3):133-140.
3. Awan Z, Alrasadi K, Francis GA, et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(4): 777-85.
4. Alrasadi K, Alwaili K, Awan Z, et al. Aortic calcifications in familial hypercholesterolemia: potential role of the low-density lipoprotein receptor gene. *Am Heart J* 2009; 157(1): 170-6.
5. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232(4746): 34-47.
6. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annual review of genetics* 1990; 24: 133-70.
7. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *Journal of medical genetics* 2006; 43(12): 943-9.
8. Tosi I, Toledo-Leiva P, Neuwirth C, et al. Genetic defects causing familial hypercholesterolaemia: identification of deletions and duplications in the LDL-receptor gene and summary of all mutations found in patients attending the Hammersmith Hospital Lipid Clinic. *Atherosclerosis* 2007; 194(1): 102-11.

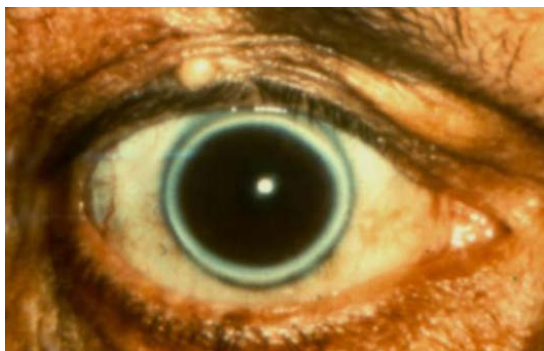
# Hypercholestérolémie Familiale (HF)

L'HF est l'un des désordres génétiques les plus communs



Nordestgaard B G et al. Eur Heart J 2013;34:3478-3490

# Manifestations cliniques



Arc cornéen



Xanthomes dans les tendons d'Achille



Xanthomes au niveau des tendons de l'extenseur des doigts



Xanthelasma bilatéraux

Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, Couture P, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. The Canadian journal of cardiology. 2014;30(12):1471-81.

# Prévalence de l'HF

- La prévalence de l'HF ailleurs au Canada était estimée à 1:500. Toutefois, deux récentes publications ont démontré que la prévalence de l'HF est respectivement de 1:217 et 1:250 au Danemark et aux États-Unis<sup>1-2</sup>
- Transposée au Canada, une prévalence de 1:250 signifierait qu'environ 143 000 individus souffriraient d'HF. Il est important de noter que cette estimation est faible puisque de récentes données provenant du Royaume-Uni suggèrent que plus de 20% des cas d'HF sont le résultat de l'effet cumulatif de mutations dans des gènes qui affectent le LDL-C<sup>3</sup>.

1. Benn M, Watts GF, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016;37:1384-94.

2. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 2016 ;133:1067-72.

3. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381(9874): 1293-301.

# Registres d'HF

- Il y a des registres d'HF bien développés dans ces pays:
  - Pays-Bas
  - Royaume-Uni
  - Espagne
  - France
  - États-Unis
- L'objectif du registre HF Canada est d'améliorer la détection et la prise en charge des individus et des familles souffrant d'HF au Canada. Les maladies rares des lipoprotéines sont également incluses (initiative SMASH).