

NOUVELLES BIOTHÉRAPIES POUR LES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES FAMILIALES

Pr Sybil CHARRIERE
Centre d'expertise des dyslipidémies rares CEDRA de Lyon

Hospices Civils de Lyon
Université Lyon 1
INSERM CarMen U1060



HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

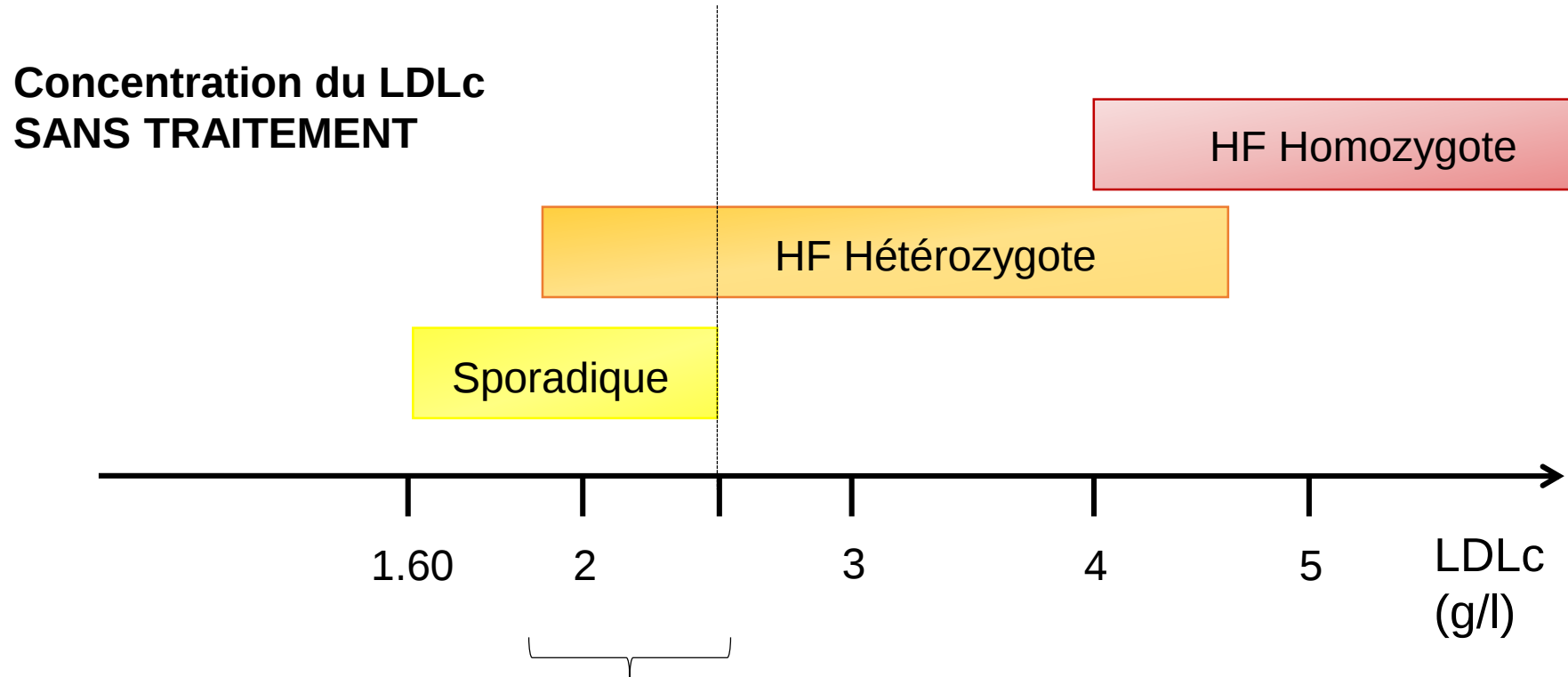
Congrès Société Française d'Hémaphérèse
Lyon - Jeudi 28 janvier 2026

www.chu-lyon.fr

Liens d'intérêt

- Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Ionis, Lilly, MSD, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi.

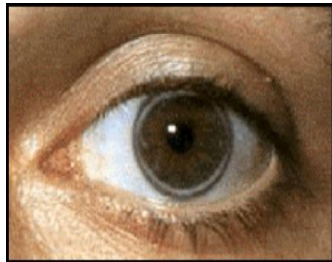
Quand évoquer une hypercholestérolémie familiale/génétique ?



LDLc > 1.90 g/l : suspecter le diagnostic
LDLc > 2.50 g/l : diagnostic probable

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

- Une maladie fréquente : 1/250 à 300 – sous diagnostiquée +++
- LDLc > 1.90 g/l +
- **Hypercholestérolémie à caractère familiale**
 - Bilan lipidique des apparentés si possible
- **Antécédents personnels ou familiaux de maladies cardiovasculaires prématurées**
 - Avant 55 ans chez un homme, 65 ans chez une femme
 - ++ coronaropathie
 - AVC, AOMI
- **Dépôts extravasculaires de cholestérol**
 - Xanthomes tendineux ++
 - Arc cornéen prématuré (avant 45 ans)
 - Xanthelasma



Score clinico-biologique hollandais (Dutch score)

	Critères	Points
Histoire familiale	Apparenté 1 ^{er} degré - Maladie coronaire ou vasculaire prématurée * - Xanthomes et/ou arc cornéen < 45 ans - Adulte avec LDLc > 1.90 g/l - Enfant avec LDLc > 1.60 g/l	(max 2) 1 2 2 2
Histoire personnelle	- Maladie coronaire prématurée * - Autre manifestation vasculaire prématurée *	2 (max 2) 1
Signes cliniques	- Xanthomes - Arc cornéen < 45 ans	6 (max 6) 4
Biologie	- LDLc > 3.30 g/l - 2.5 g/l < LDLc < 3.29 g/l - 1.91 g/l < LDLc < 2.49 g/l - 1.55 g/l < LDLc < 1.90 g/l	8 5 3 1

* < 55 ans hommes, < 65 ans femmes

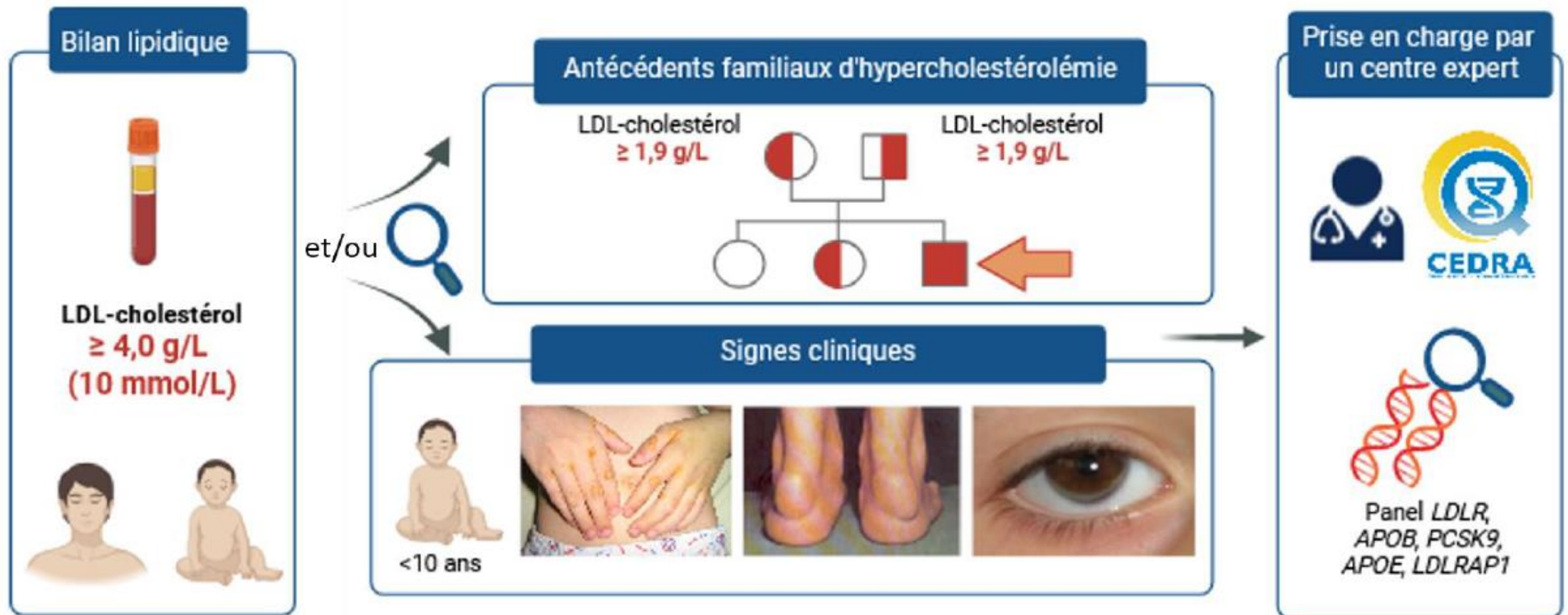
SCORE 3-5 : POSSIBLE

SCORE 5-8 : PROBABLE

SCORE > 8 : CERTAIN

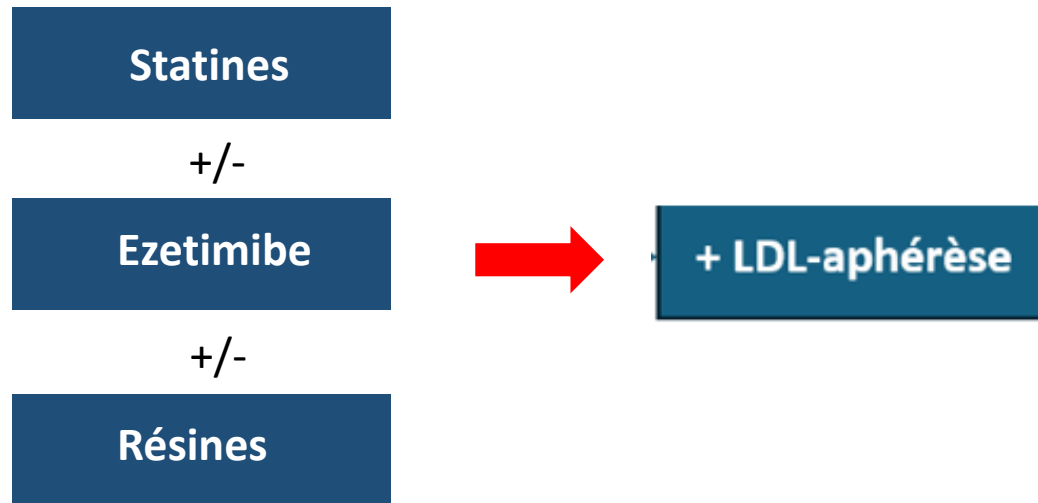
Hypercholestérolémie familiale homozygote

- Une maladie rare mais très sévère : 1/300 000



Des évènements cardiovasculaires avant l'âge de 20 ans

Traitement historique de l'hypercholestérolémie familiale



Si LDLc sous traitement maximal toléré :

- > 2 g/l en prévention CV secondaire
- > 3 g/l en prévention CV primaire

Transplantation hépatique – forme homozygote grave

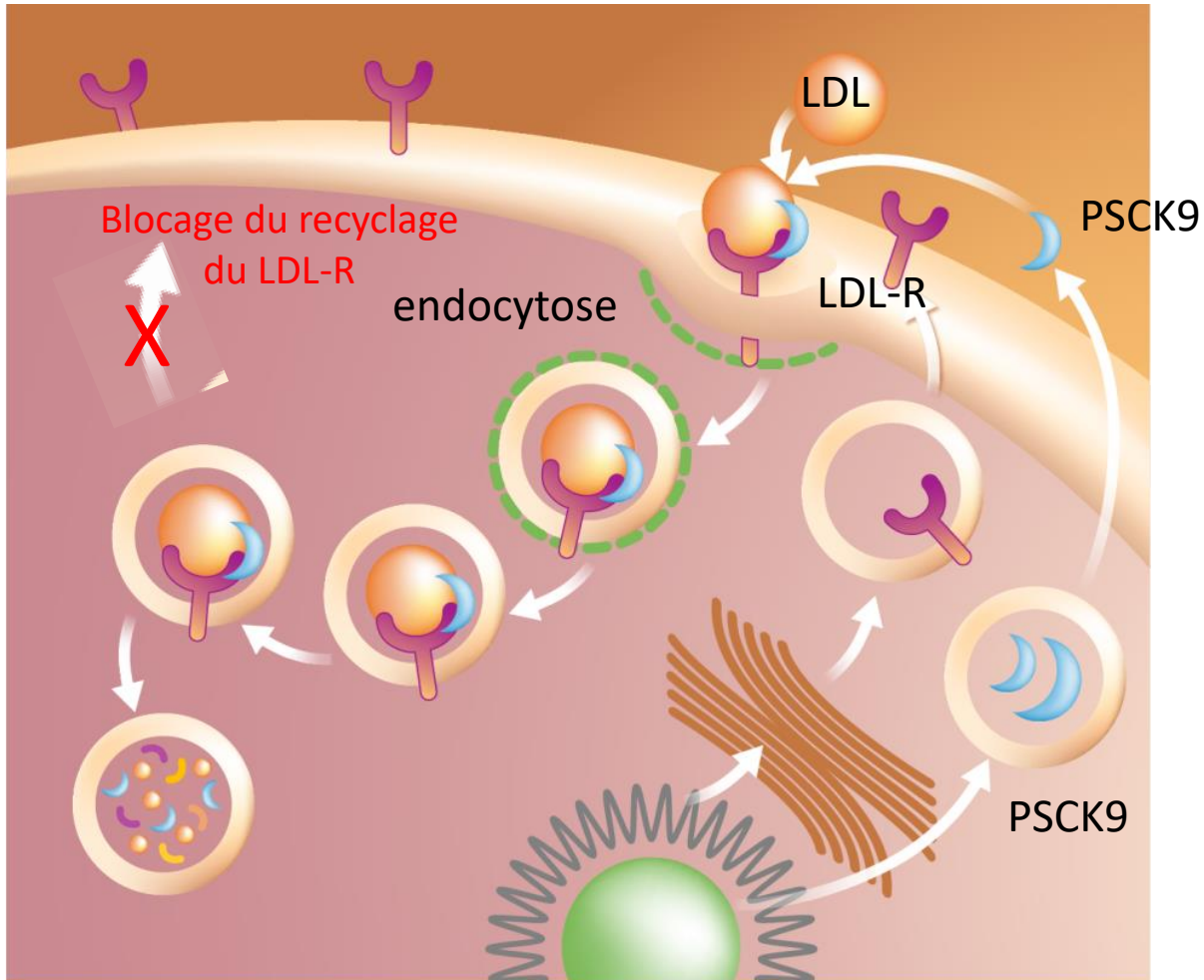
Les nouvelles biothérapies

**Anticorps monoclonaux
anti-PCSK9**

Inhibiteurs de la MTP

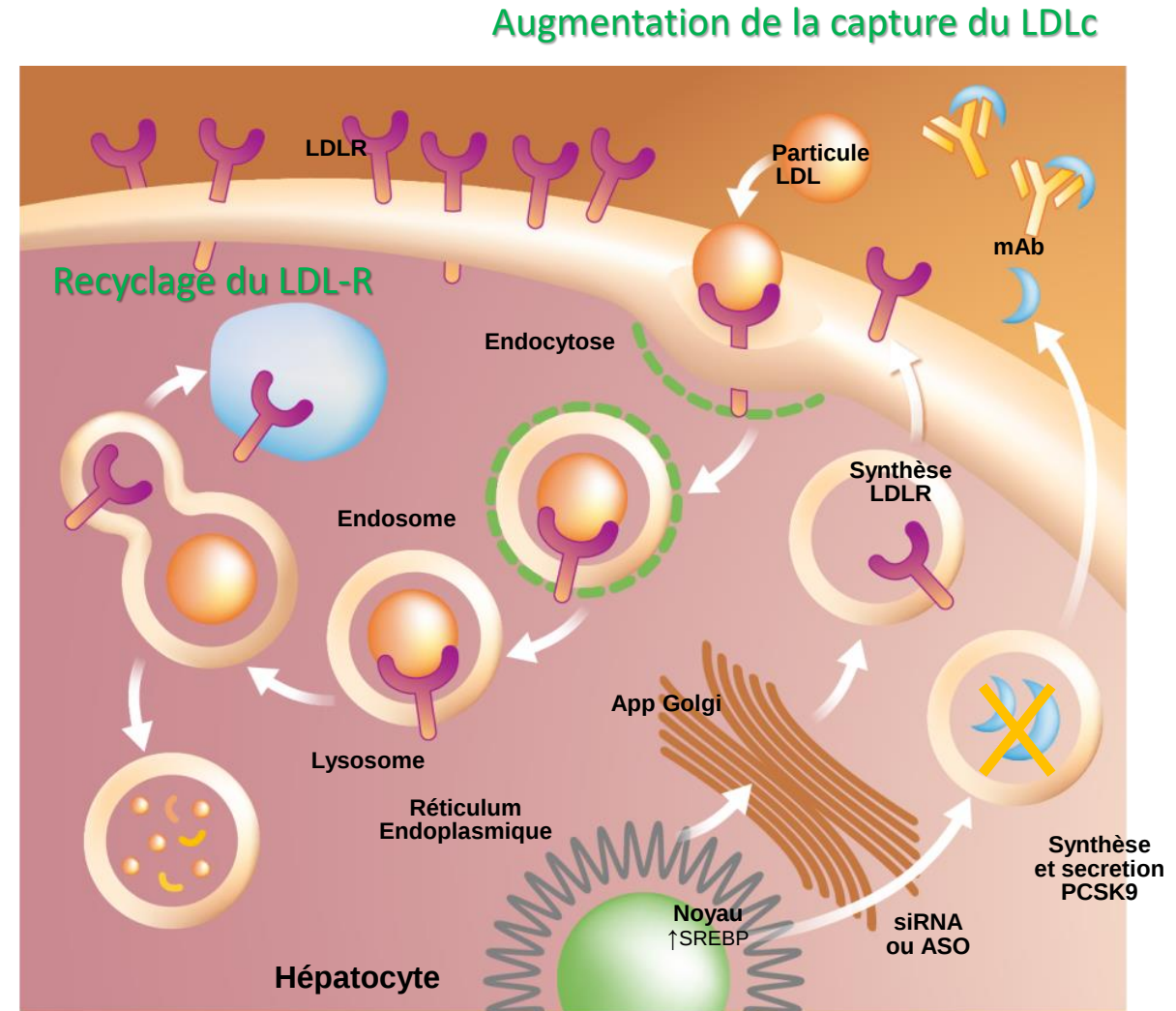
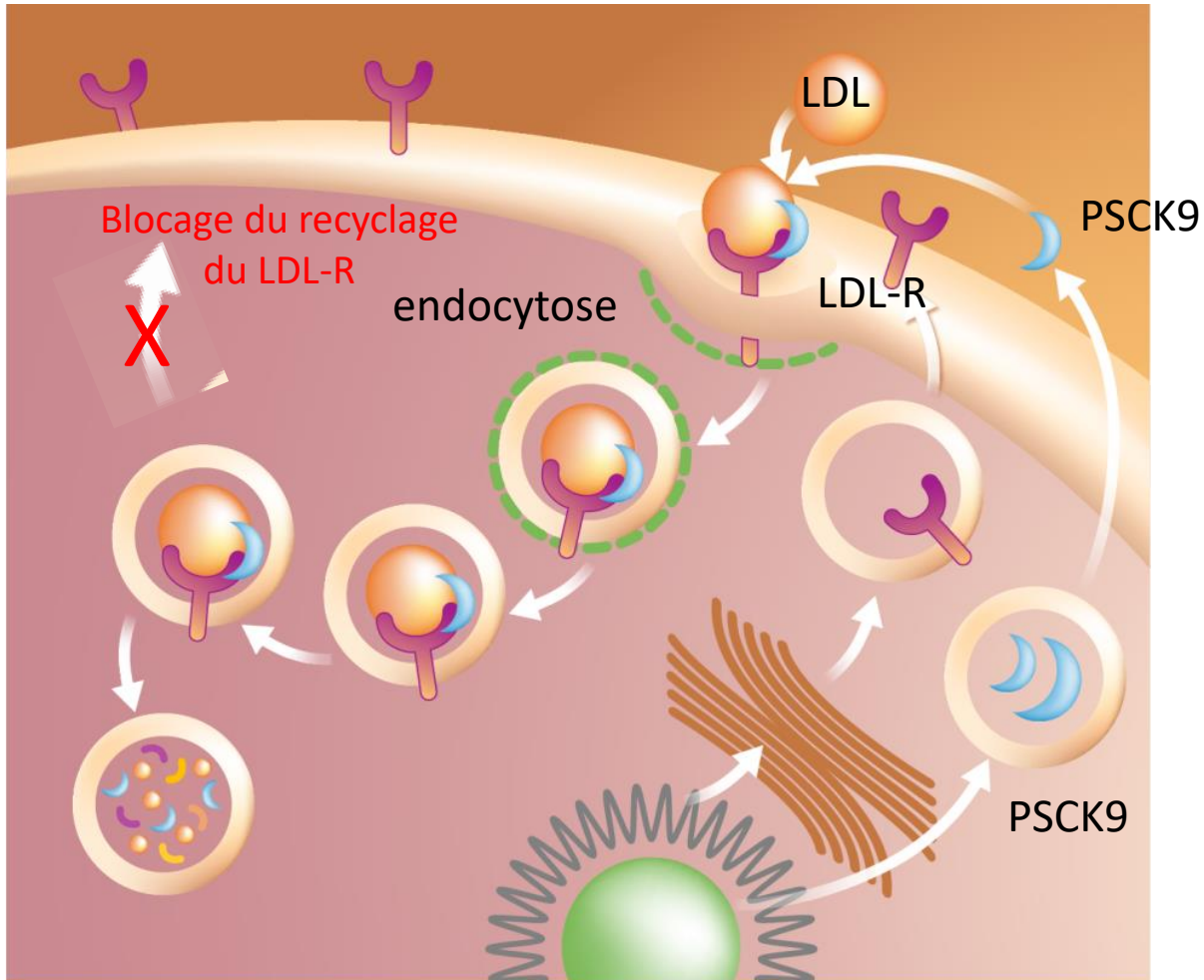
Anticorps anti-ANGPTL3

Anticorps monoclonaux anti-PCSK9



1. Lambert G, et al. *J Lipid Res.* 2012;53:2515-2524. Use of illustration ©2016 The American Society for Biochemistry and Molecular Biology.
2. Dadu RT, et al. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:563-575.

Anticorps monoclonaux anti-PCSK9



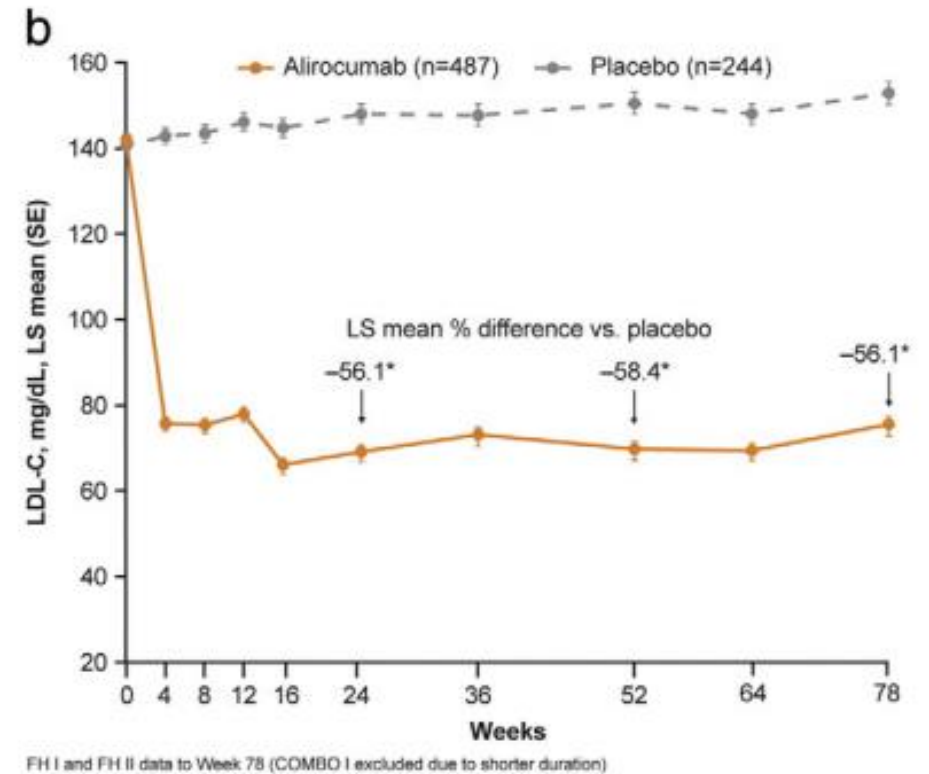
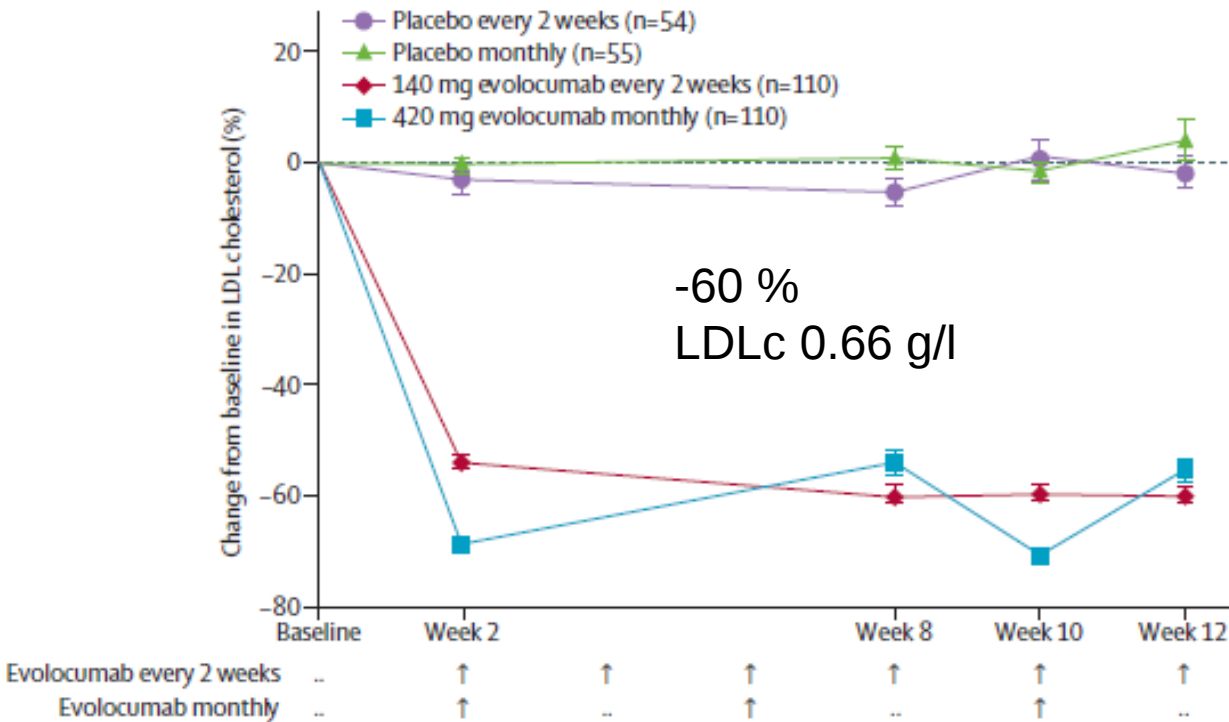
1. Lambert G, et al. *J Lipid Res.* 2012;53:2515-2524. Use of illustration ©2016 The American Society for Biochemistry and Molecular Biology.

2. Dadu RT, et al. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:563-575.

Anti-PCSK9 et HF hétérozygote (HF He)

- Evolocumab (Etude Rutherford-2)
- 331 patients HFHe

- Alirocumab vs placebo
- Pool FH-1 / FH-2 - 735 patients HFHe



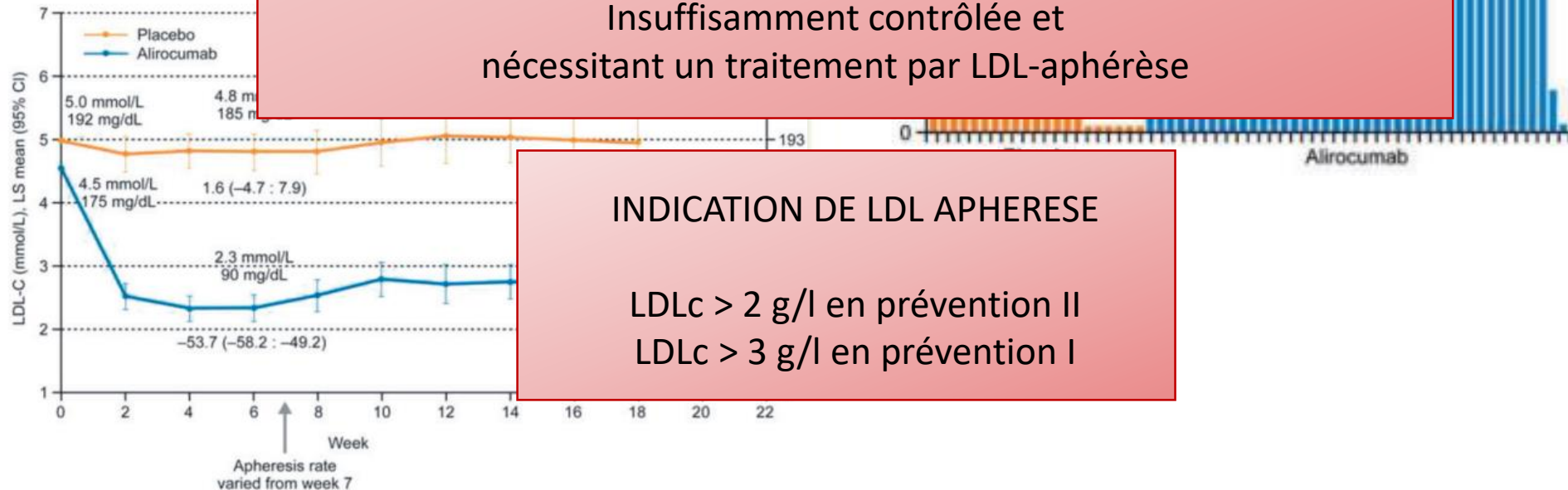
HF HTZ en LDL aphérèse

- 62 patients
- alirocumab vs placebo
- sem

AVIS FAVORABLE
de la commission de transparence JUIN 2017

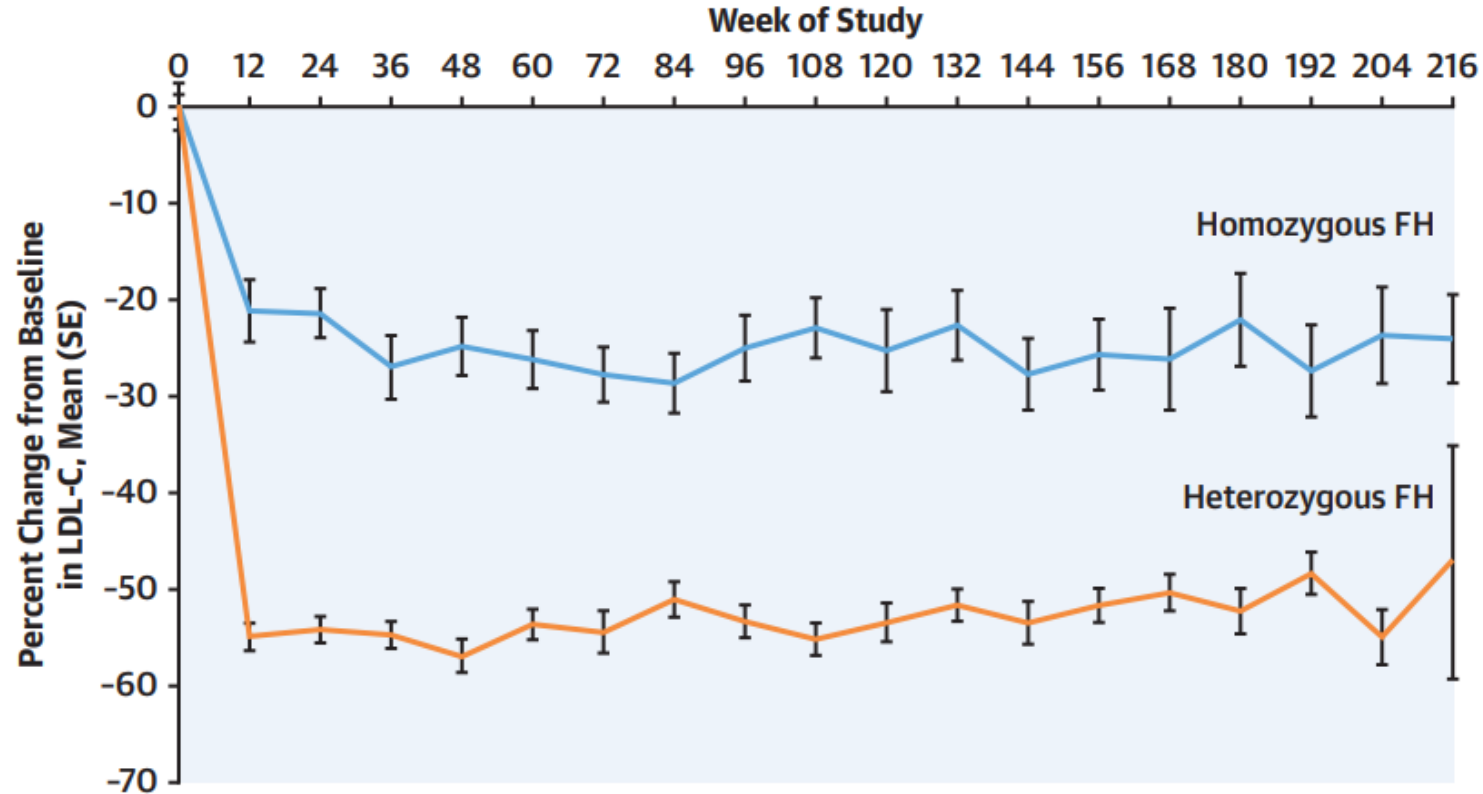
uniquement en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

Insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse



Anti-PCSK9 et HF homozygote (HF Ho)

Evolocumab



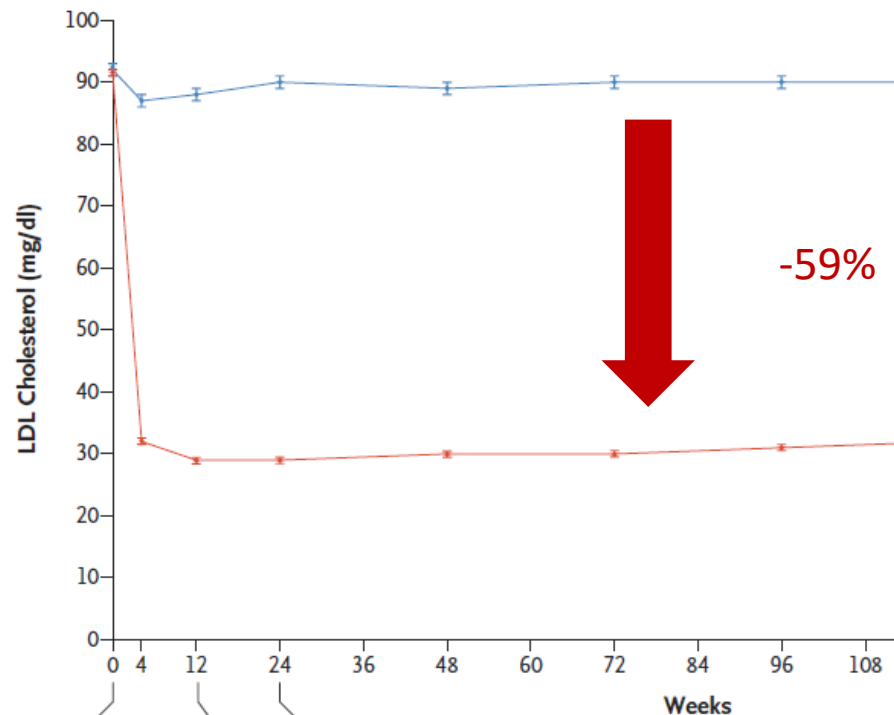
Efficacité restreinte dans hypercholestérolémie familiale HOMOZYGOTE
uniquement si mutations « non-nulles » (=faux-sens) avec une expression résiduel du R-LDL

Essais de prévention CV secondaire avec les anti-PCSK9

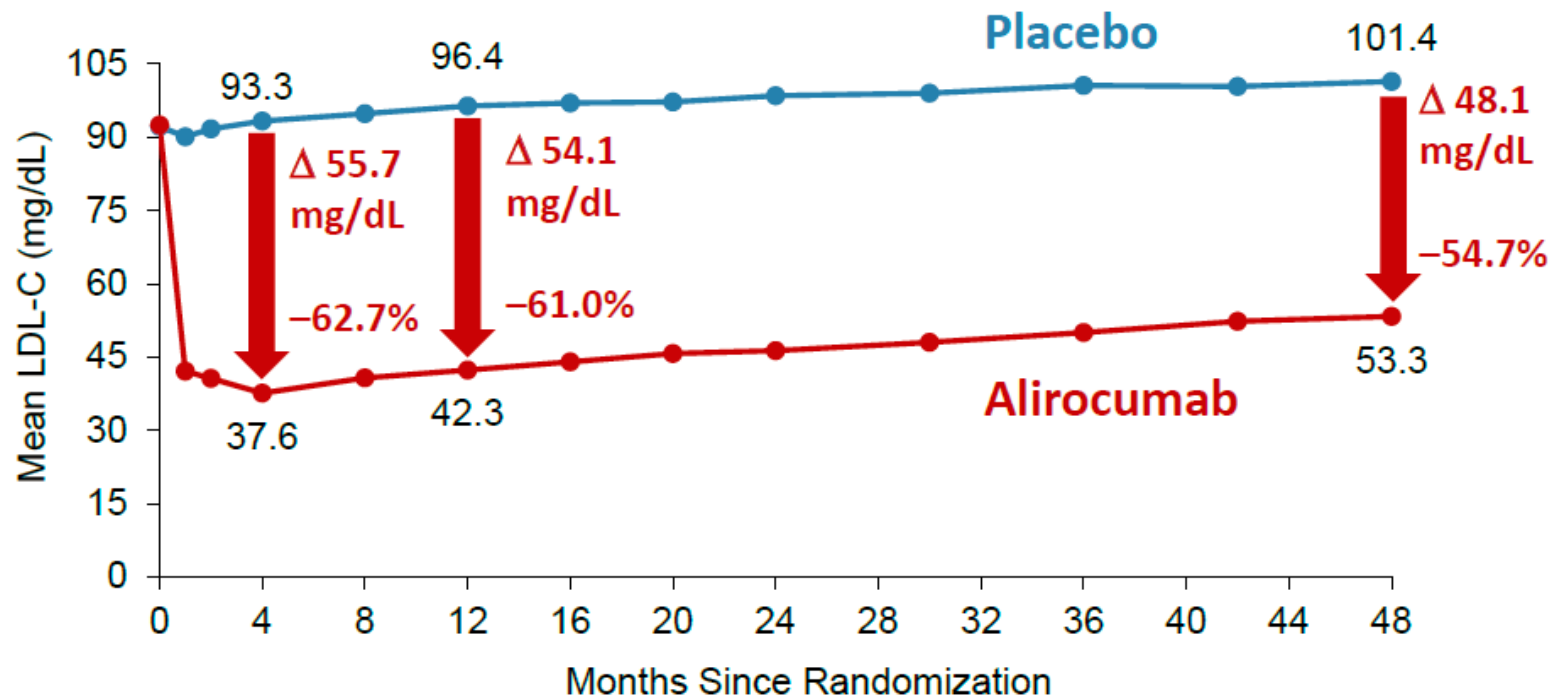
	FOURIER	ODYSSEY-OUTCOMES
Molécule	evolocumab	alirocumab
Publication	NEJM mars 2017	NEJM 2018
Population, n	27 564	18 924
Population type	40-85 ans – en prévention secondaire mIDM, AVC ischémique, AOMI sp	> 40 ans Post-ACS (< 1 an)
Profil lipidique	- LDL $\geq$ 70 mg/dl, or - non-HDL $\geq$ 100 mg/dl,	- LDL $\geq$ 70 mg/dl, or - non-HDL $\geq$ 100 mg/dl, or - ApoB $\geq$ 80 mg/ dl .
Traitement de base	Statine forte dose au minimum atorvastatine 20 mg +/- ezetimibe	Statines fortes doses
Exclusion	Pas d'intolérants aux statines	Pas d'intolérants aux statines

fourier

Baisse du LDL-c



ODYSSEY
OUTCOMES



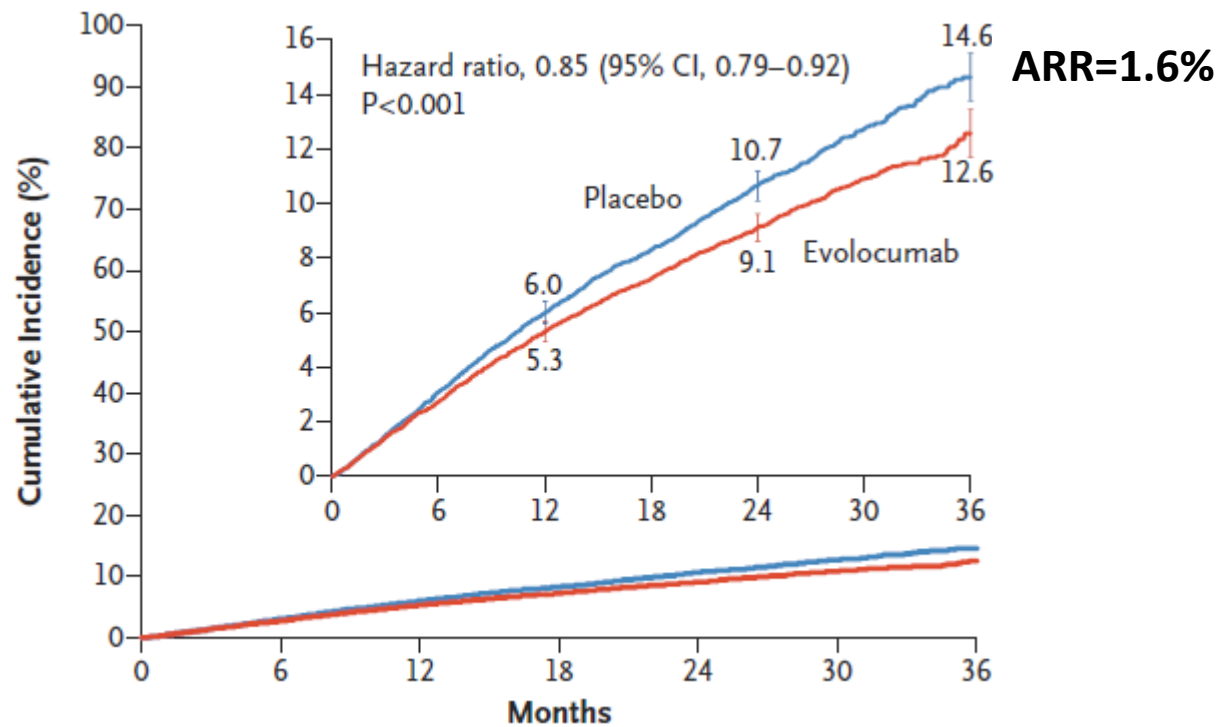
Critère principal

- CV death
- MI
- Stroke

fourier

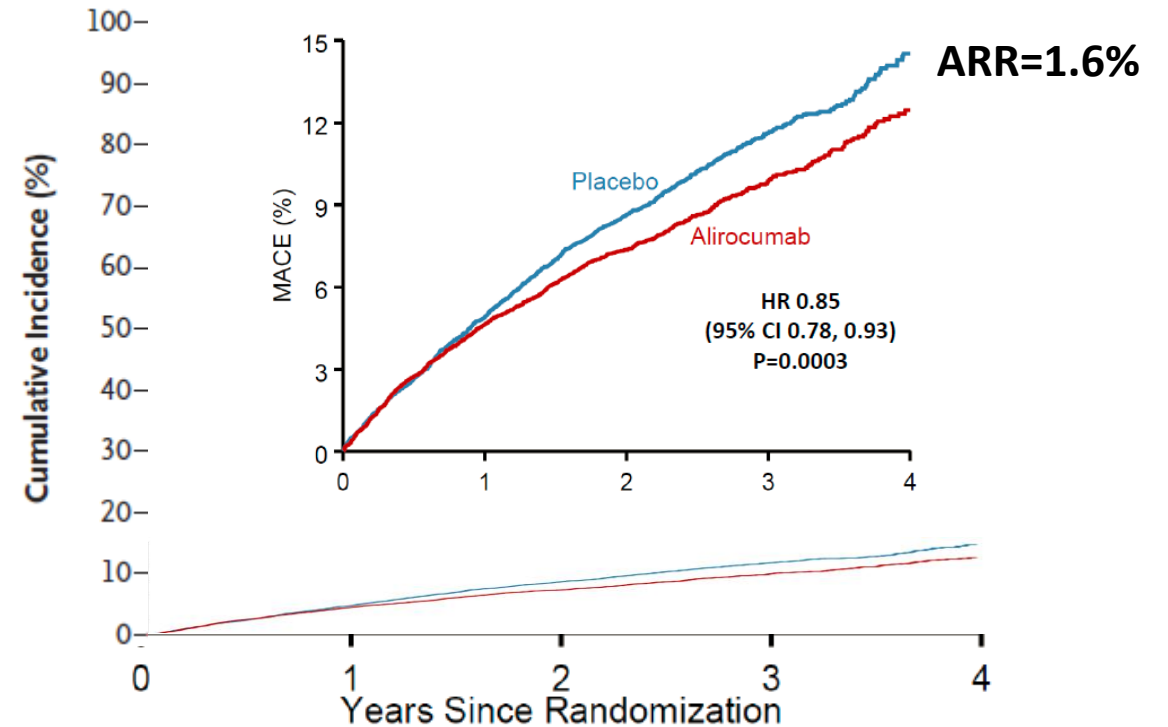
ODYSSEY
OUTCOMES

- CHD death
- Non fatal MI
- Fatal or non fatal isch stroke
- Unstable angina hospitalized



Median follow-up 26 months

NNT = 67



Median follow-up 2.8 years

NNT = 62

Traitement anti PCSK9 en 2026



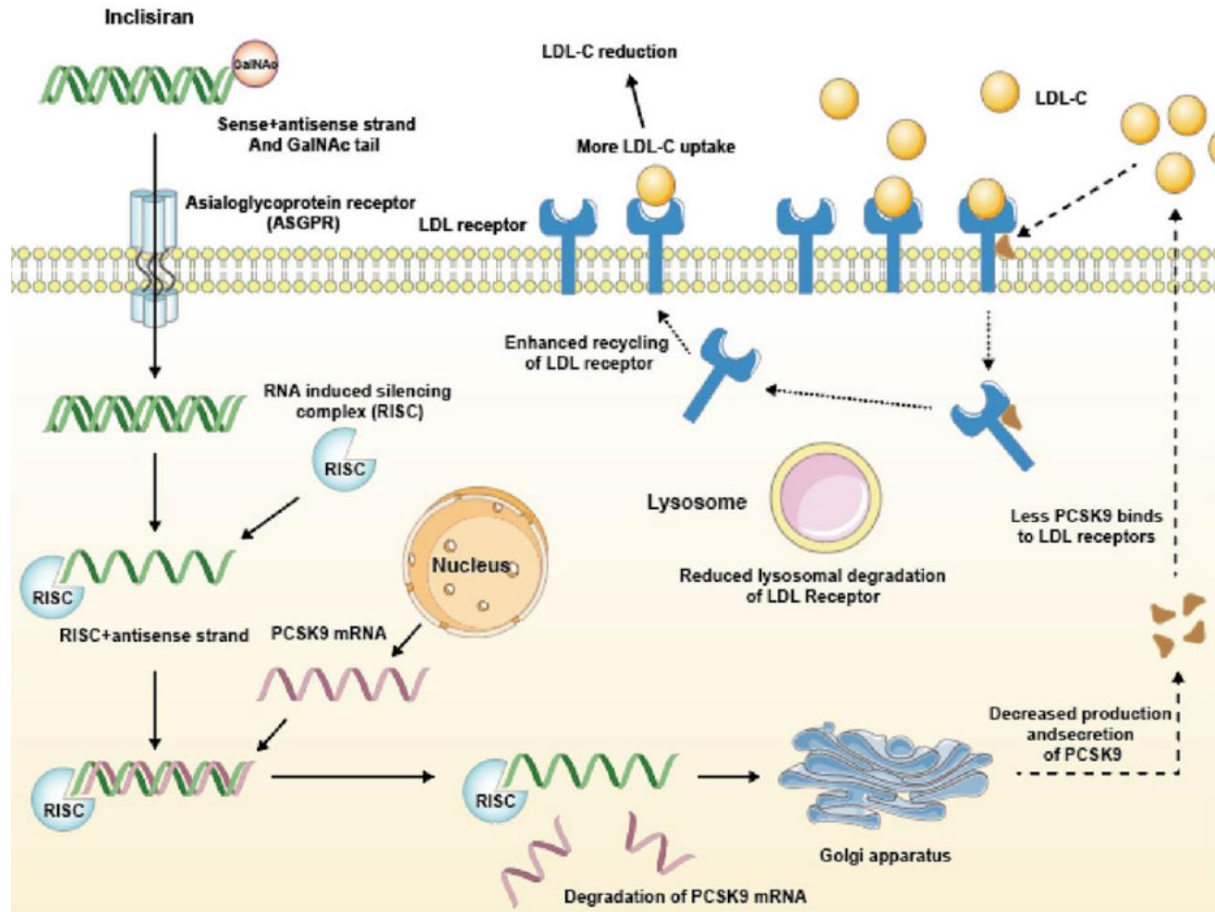
	Evolocumab (REPATHA- Amgen)	Alirocumab (PRALUENT- Sanofi)
Posologie	140 mg tous les 14j Ou 420 mg par mois HMZ 420 mg/14 jours	75 à 150 mg tous les 14j Ou 300 mg par mois
HF homozygote	Enfants ≥ 10 ans et adulte HF homozygote	-
HF hétérozygote	Enfants ≥ 10 ans avec LDLc ≥ 1.30 g/l Adultes en indication de LDL aphérèse : - LDLc > 3 g/l en prévention CV primaire - LDLc > 2 g/l en prévention CV secondaire ↓	- Adultes en indication de LDL aphérèse : - LDLc > 3 g/l en prévention CV primaire - LDLc > 2 g/l en prévention CV secondaire ↓
Hypercholestérolémie « non génétique »	Si LDLc > 0.70 g/l sous traitement maxi toléré En Prévention secondaire post IDM, AVC, AOMI sympto (pas coronaropathie stable)	Si LDLc > 0.70 g/l sous traitement maxi toléré en Prévention secondaire post SCA récent

Anticorps monoclonaux anti-PSCK9

Conditions de prescription

- Prescription spécialisée endocrino / cardio / médecine interne / neurologue vasculaire / médecin vasculaire
- Demande d'entente préalable – Ameli pro ou Formulaire CERFA
- 2 premiers volets envoi CPAM pour accord dans les 15 jours
- 3^{ème} volet sert d'ordonnance pour le patient
- Renouvellement annuel spécialisé
- Problème de disponibilité ++ actuellement

siRNA anti-PCSK9 – Inclisiran LEQVIO®

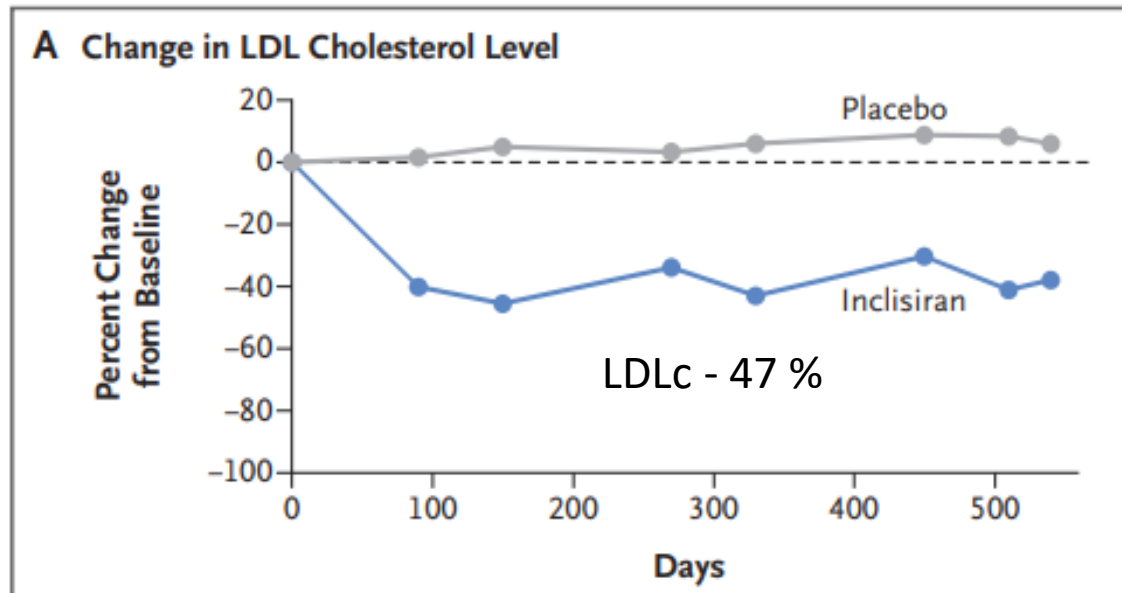


- Inhibition synthèse intra-hépatique de PCSK9
- Traitement en injection sous cutanée
- 2 injections à 3 mois puis tous les 6 mois

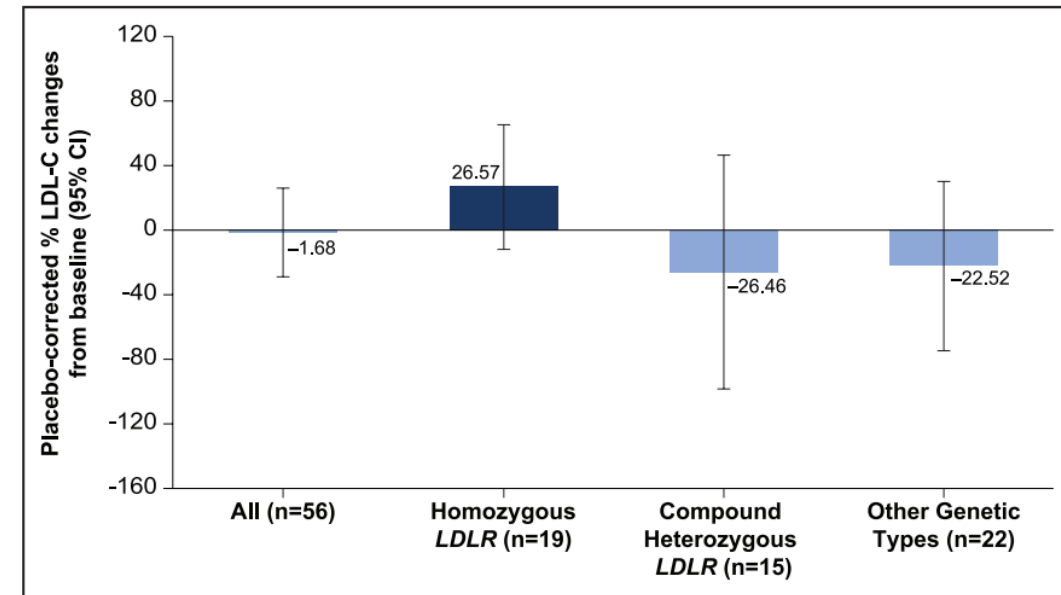
siRNA anti-PCSK9 – Inclisiran LEQVIO®

Efficacité

HF hétérozygote (ORION-9)



HF homozygote (ORION-5)



Raal. N Engl J Med 2020;382:1520-30.

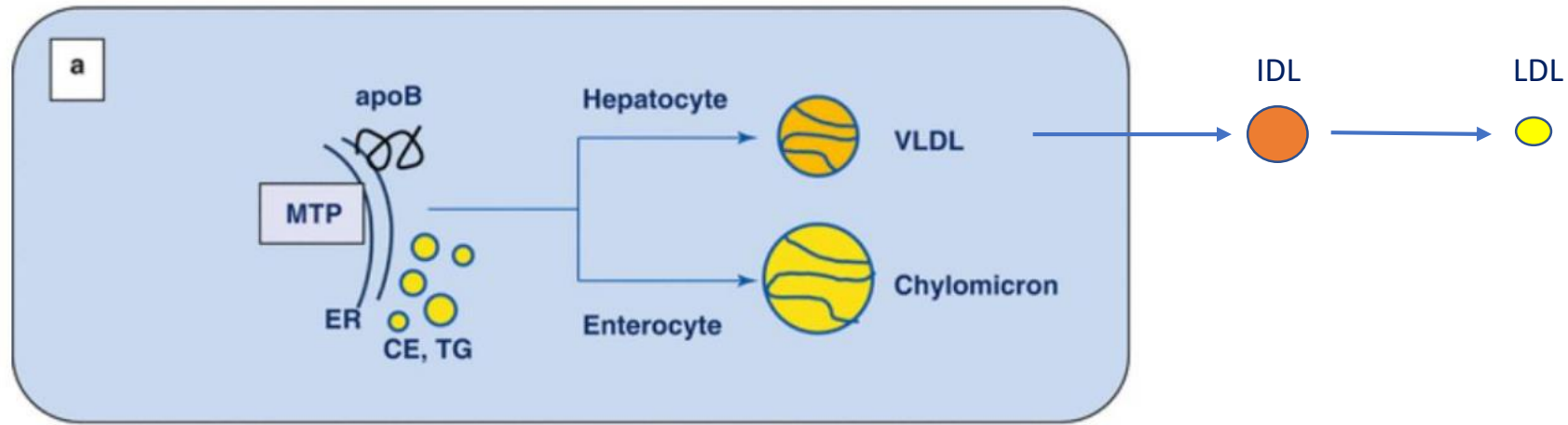
Bonne tolérance

Raal. Circulation. 2024;149:354–362.

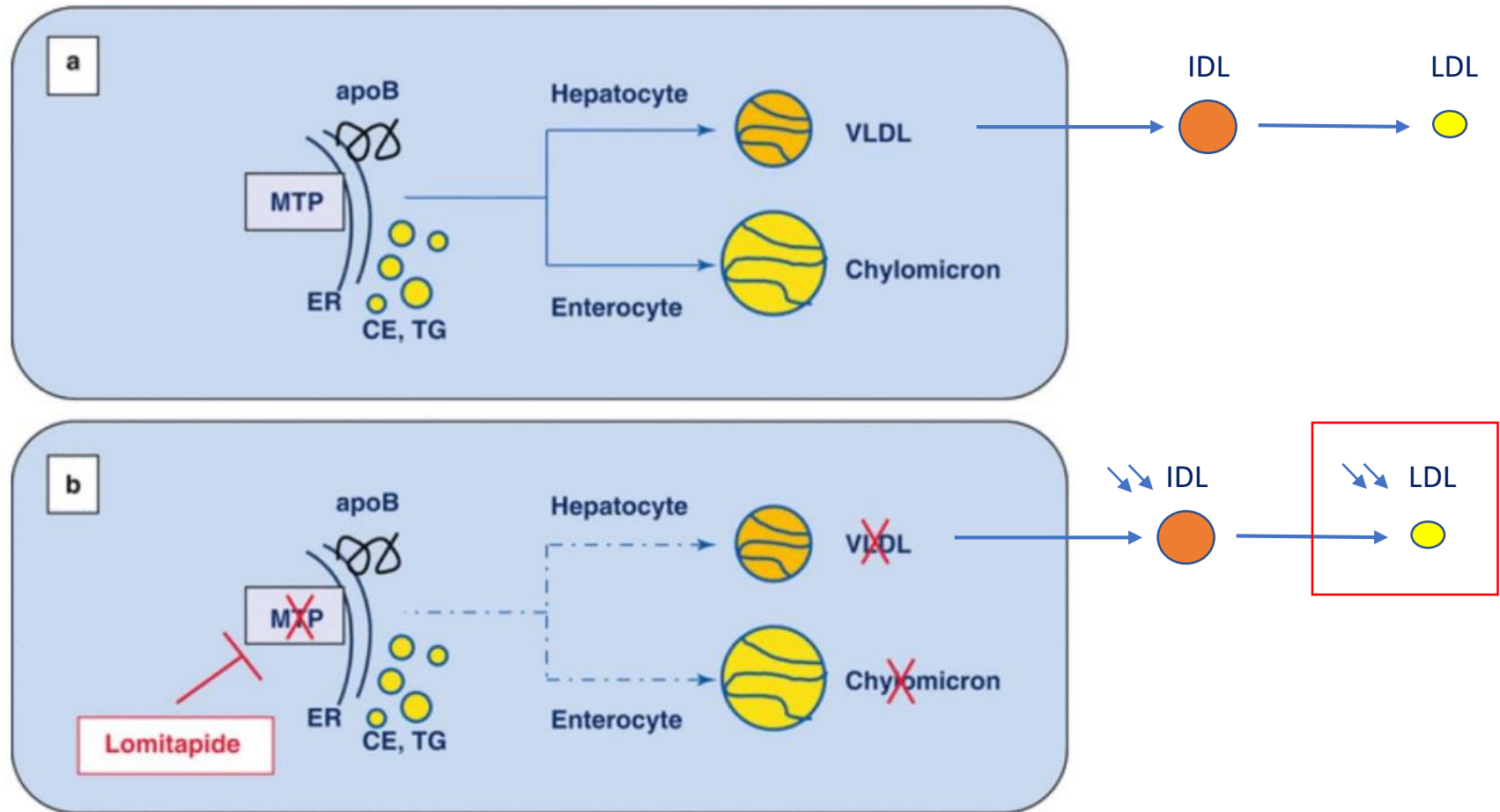
AMM européenne mais non disponible en France

Traitements réservés
aux formes génétiques homozygotes

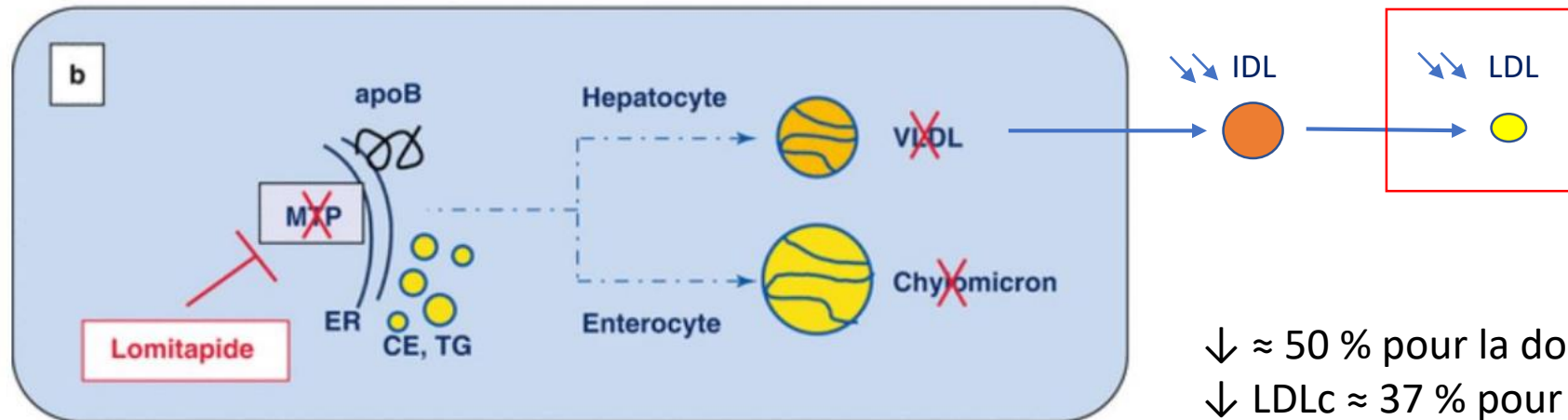
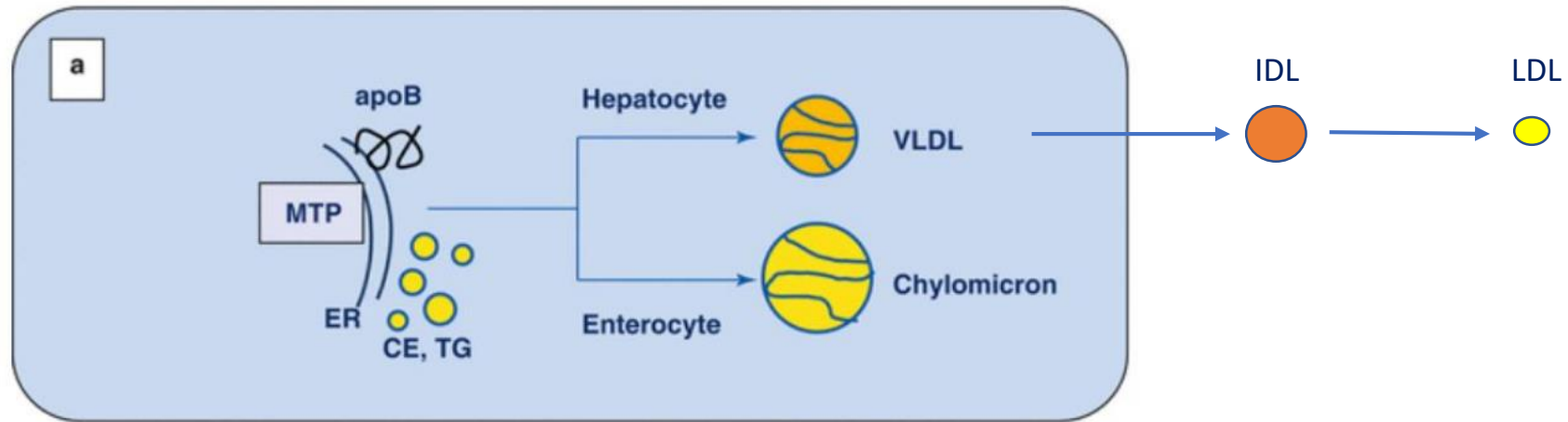
Inhibiteur de la MTP – Lomitapide LOJUXTA®



Inhibiteur de la MTP – Lomitapide LOJUXTA®

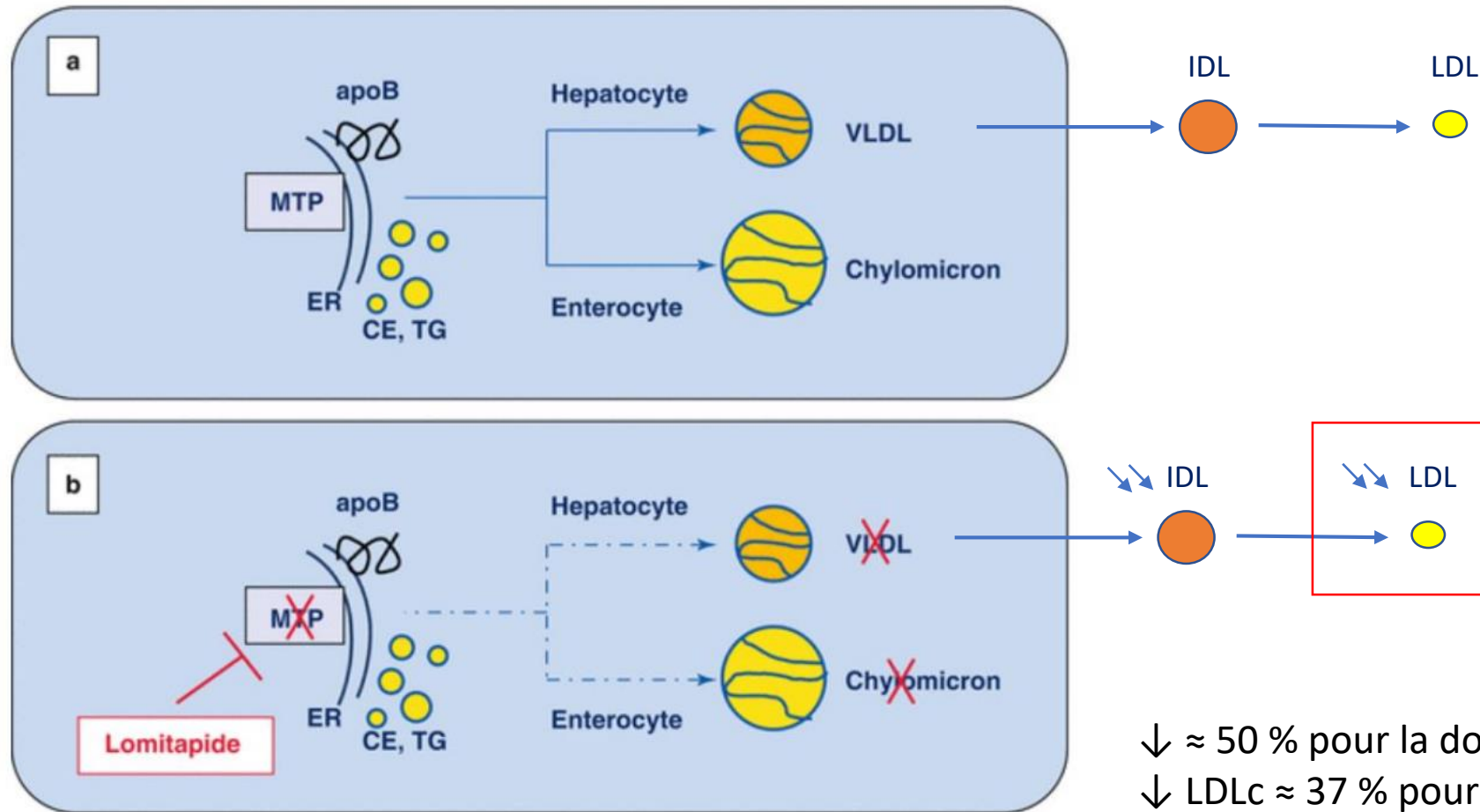


Inhibiteur de la MTP – Lomitapide LOJUXTA®



↓ ≈ 50 % pour la dose de 40 mg/jour
↓ LDLc ≈ 37 % pour la dose de 13 mg/jour à 12 mois
(registre lower)

Inhibiteur de la MTP – Lomitapide LOJUXTA®



!!

risque d'accumulation de graisses
intra-hépatiques
Malabsorption graisse /
Stéatorrhée
Malabsorption des vitamines
liposolubles

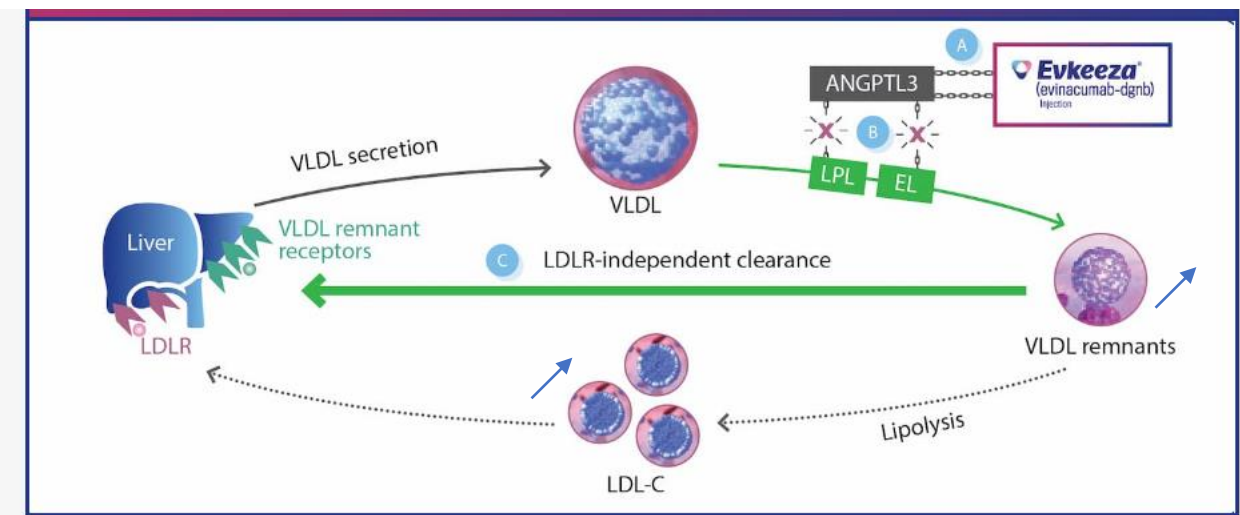
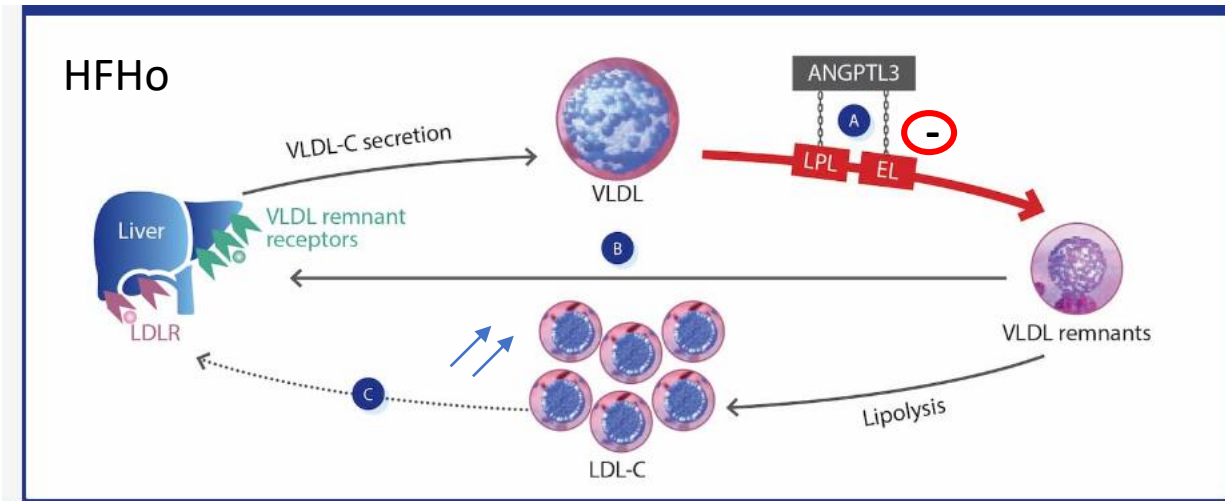
Régime < 20 % graisses
Supplémentation vitaminique D E
et omega 3
surveillance ADE/TP et hépatique

↓ ≈ 50 % pour la dose de 40 mg/jour
↓ LDLc ≈ 37 % pour la dose de 13 mg/jour à 12 mois
(registre lower)

Inhibiteur de la MTP – Lomitapide LOJUXTA®

- Indication adulte HFHo / enfant hors amm à partir de 5 ans
- Traitement oral 1 prise par jour
- Validation conseillée en RCP nationale CEDRA
- 5 à 60 mg/j (dose moyenne 20-30 mg/j)
- **Effets indésirables : 50 % arrêt après initiation**
 - Effets indésirables gastro-intestinaux modérés: 45 % patients
 - Élévation des transaminases 3-5 ×ULN 13.7% and ≥5-10x ULN 4.9%
- **Pas d'études de long terme sur la stéato-fibrose hépatique**
 - Registre italien : sur 28 patients, sur la surveillance échographique : 39.3% stéatose hépatique modérée sur un suivi de 9 ans , 32% d'augmentation de la graisse hépatique durant le suivi / 68 % stable
- **Pas d'études de prévention cardiovasculaire** sur cette maladie très rare mais des signaux positifs
 - Registre pan-européen : diminution de 67% incidence des MACE sur 2 ans comparés aux 2 ans avant la mise sous traitement
 - Registre italien : survie sans MACE plus longue comparée à la cohort historique sous statine, ezetimibe (median MACE-plus-free survival 53 vs 35 patient-years, HR = 0.42, 95% CI, 0.31-0.56, P < .001).

Anticorps anti-ANGPTL3 – evinacumab EVKEEZA®



Blocage d'ANGPTL3

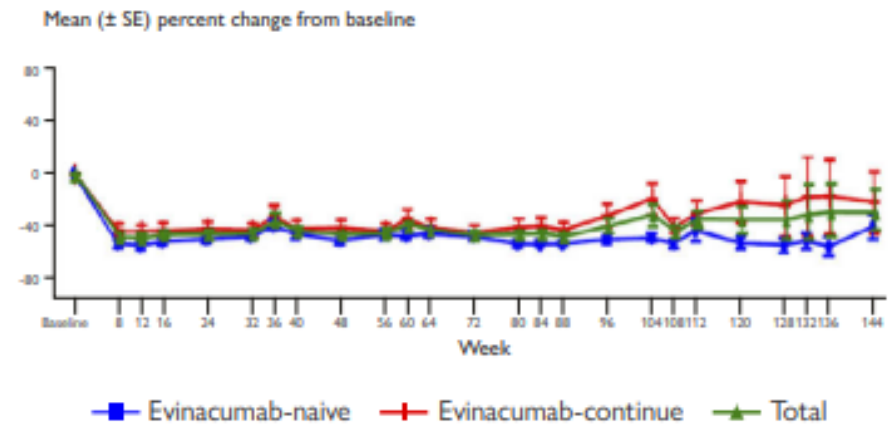
↓
↗ activité LPL / LH

↓
Clairance hépatique des VLDL remnants
via les VLDL-R indépendamment du R-LDL

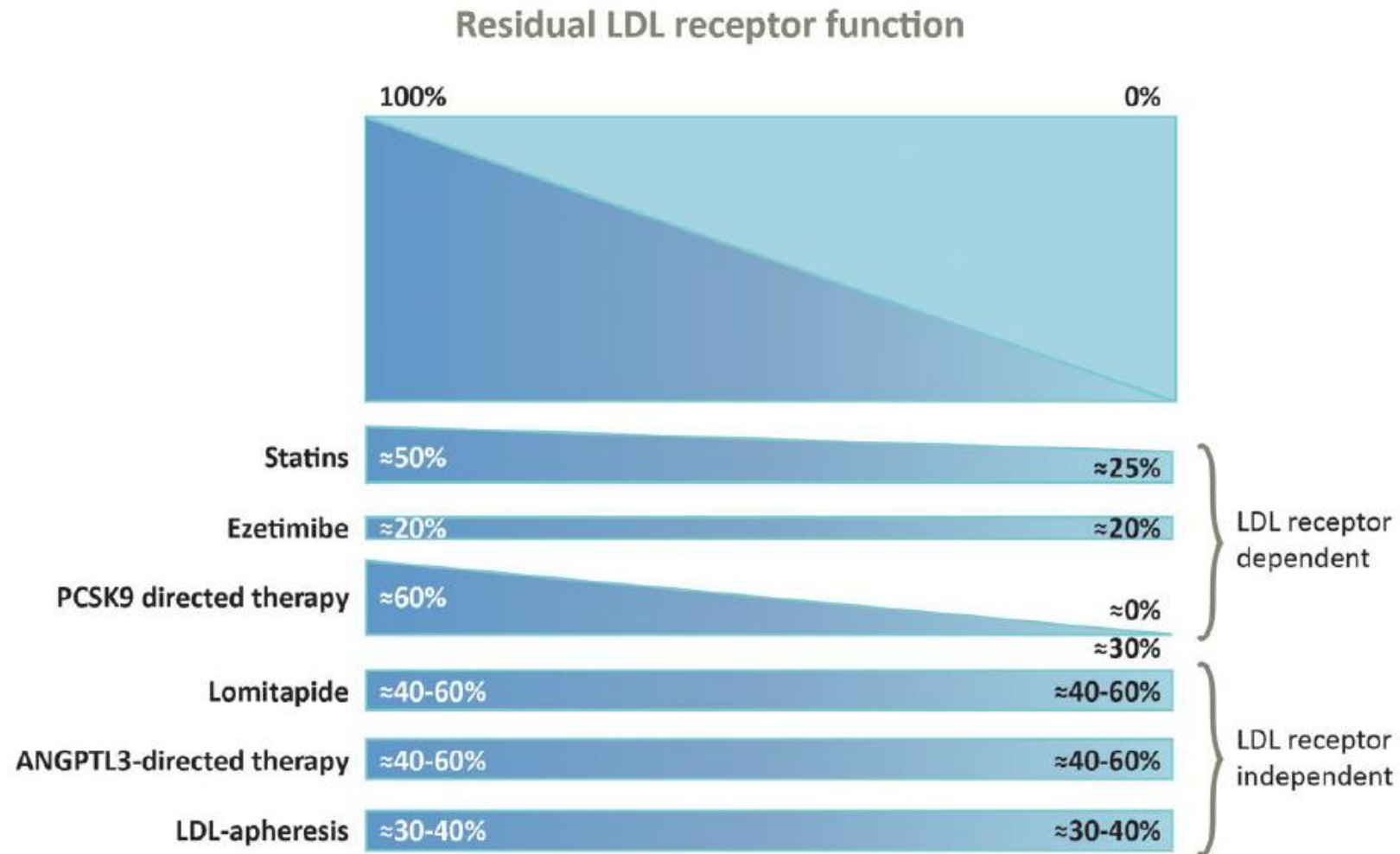
Anticorps anti-ANGPTL3 – evinacumab EVKEEZA®

- Indication : HF homozygote de plus de 6 mois
- Accès précoce 2
- Validation en RCP nationale fortement conseillée
- Voie veineuse, perfusion 1h mensuelle (15 mg/kg)
- Baisse de 45-50% du LDL-c quelle que soit le génotype du patient
- Excellente tolérance :
 - rhinopharyngite (16% vs 24% placebo)
 - syndrome grippal (11% vs 0% placebo)
- Pas de bilan pré-thérapeutique ni de surveillance particulière
- Pas de données d'efficacité cardiovasculaire de suivi pour l'instant

Substantial long-term LDL-C reduction of ~44%



Efficacité des traitements dans les formes homozygotes



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hypercholestérolémie Familiale Homozygote

Centre d'Expertise des Dyslipidémies Rares (CEDRA)



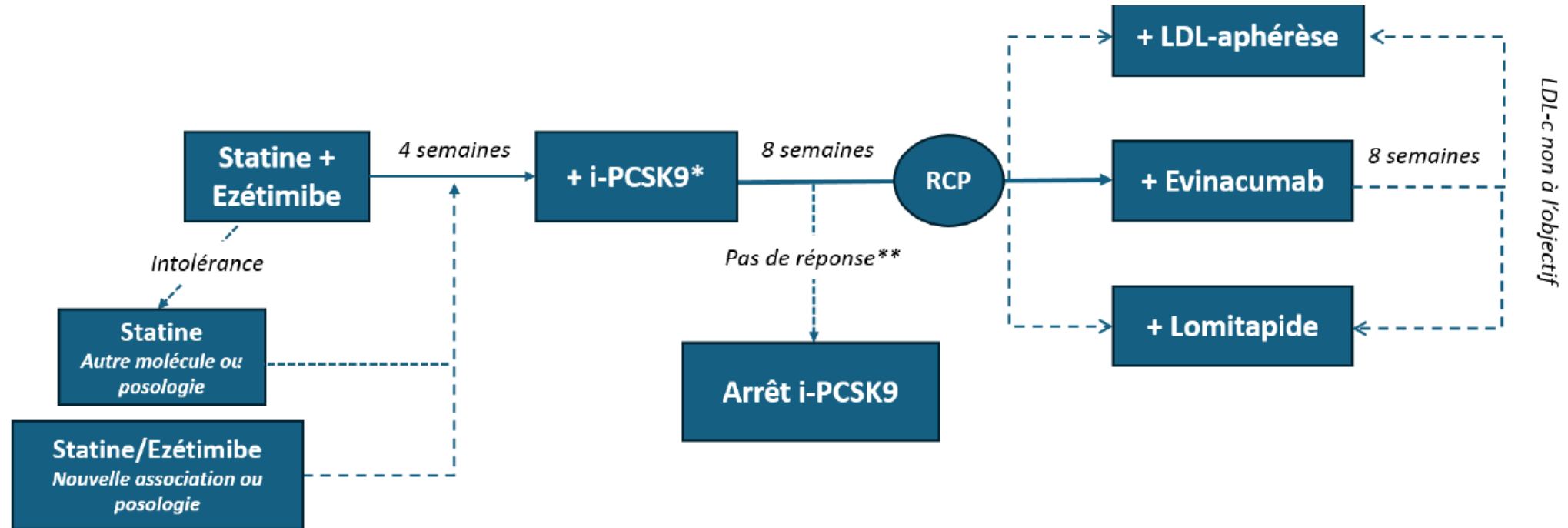
Filière Maladies Rares Endocriniennes FIRENDO



Décembre 2025

Coordonnateurs du PNDS HFHo : Pr Sophie BELIARD et Pr Philippe MOULIN

Logigramme du traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote



Les traits pleins indiquent le choix préférentiel dans la séquence de traitements.

Les traits pointillés indiquent les choix optionnels (en fonction de la tolérance et de la faisabilité du traitement, de l'âge et des préférences du patient).

*En présence de variants nuls/nuls passer directement à l'étape suivante.

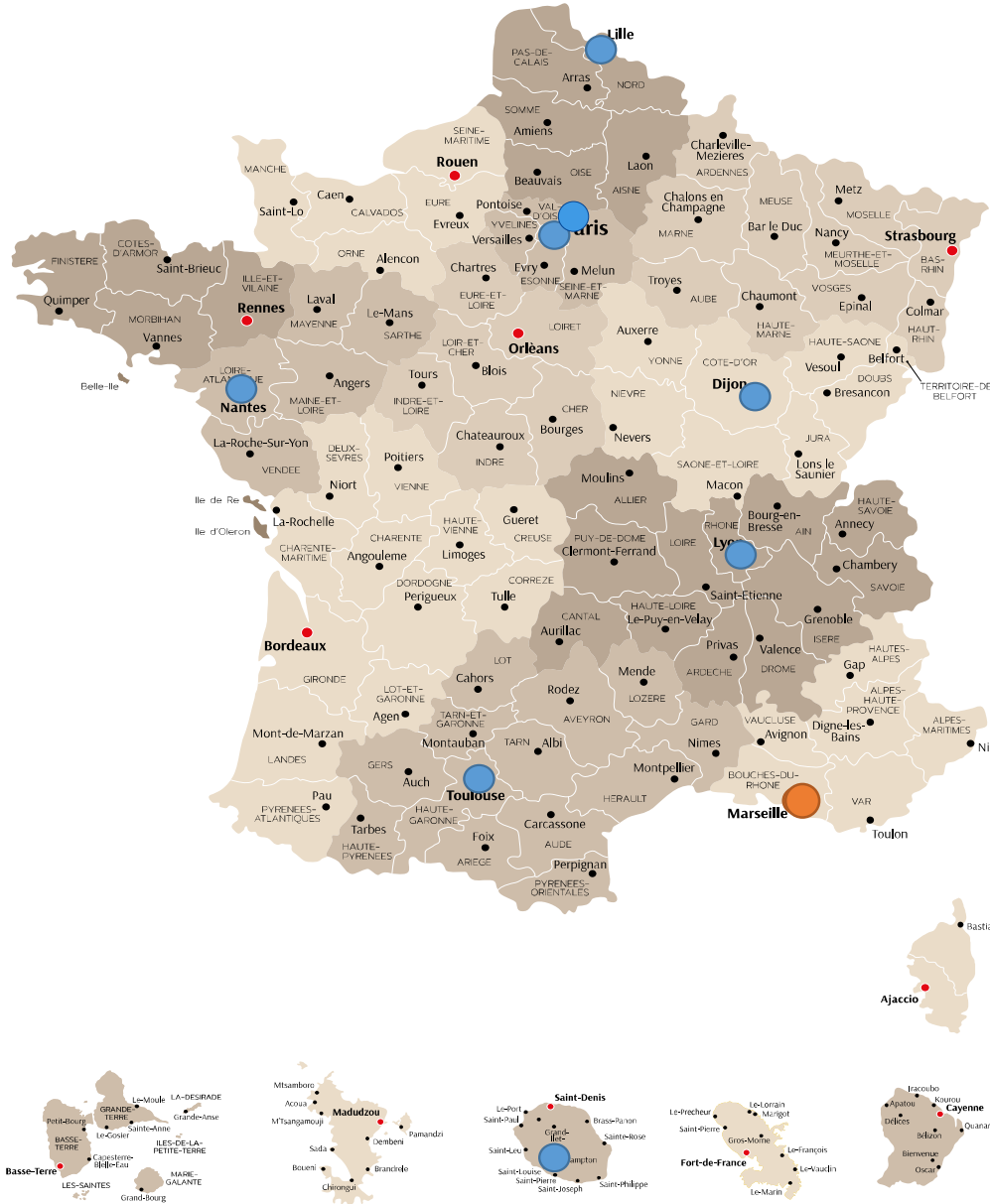
**Absence de réponse si baisse de LDLc < 15% après introduction de l'i-PCSK9.

Centres du CRMR CEDRA



● Coordonnateur

● Compétences



1 centre coordonnateur :
APHM, Marseille, S Béliard

8 centres de compétence :

Dijon : B Vergès

Lilles : C Yelnik

Lyon : S Charrière

Nantes : B Cariou

Paris la Pitié : A Gallo

Paris Trousseau : J Lemale

Toulouse : J Ferrières

Réunion : E Nobecourt

Des questions ?