



# Présentation du nouveau CRM de FIRENDO: CEDRA

## Centre d'Expertise des Dyslipidémies RARes



Sophie Béliard-Lasserre, AMU, C2VN, Marseille  
CHU de la Conception, Marseille



06 DECEMBRE 2023





# Centres du CRM CRMR CEDRA

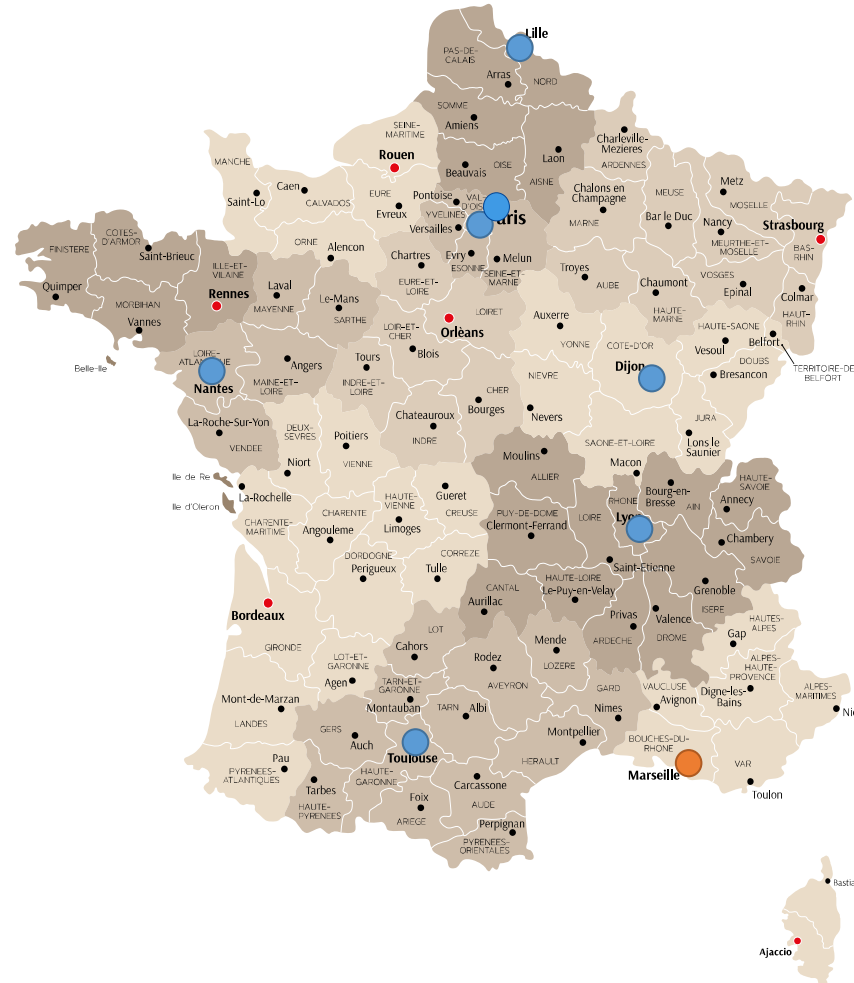
**CRM CRMR : CEDRA**  
**(Centre d'Expertise des**  
**Dyslipidémies RARes)**

**Filière : FIRENDO**

 Coordonnateur

 Constitutif

 Compétences



1 centre coordonnateur :  
APHM, Marseille, S Béliard

8 centres de compétence :

Dijon : B Vergès

Lilles : C Yelnik

Lyon : S Charrières

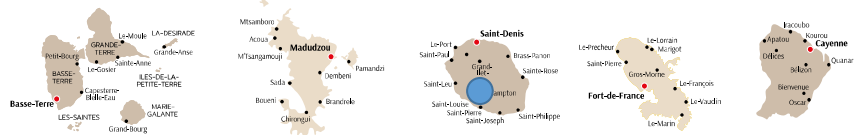
Nantes : B Cariou

Paris la Pitié : A Gallo

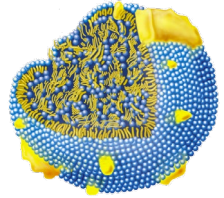
Paris Trousseau : J Lemale

Toulouse : J Ferrières

Réunion : E Nobecourt



# Pathologies prises en charge par CEDRA

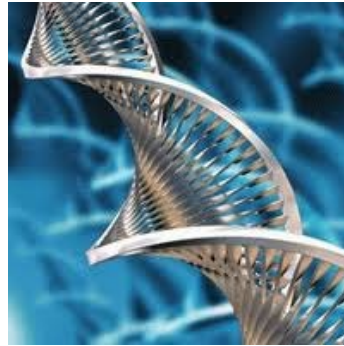


Formes rares		Prévalence	Patients suivis dans les centres spécialistes en lipides
<b>Hypercholestérolémies rares</b>	hoFH	1/300 000	150
	heFH sévères indications de LDL-aphérèses ou avec Lipoprotéine (a) élevée	12% heFH (1/2083)	600
	Sitostérolémies	<1/10 <sup>6</sup>	10
<b>A/Hypobétalipoprotéinémies</b>	Ho/He Maladie d'Anderson Hypolipidémies combinées	1/2 000 (hypoB het) et 1/10 <sup>6</sup> (aB)	500
			30
<b>Hypertriglycéridémies rares</b>	FCS (pancréatites HTG 70%)	1-9/10 <sup>6</sup>	150
	MCS sévères (pancréatites HTG 15%)	1/10 000	500
<b>Dysbétalipoprotéinémies</b>		1/ 10 000	
<b>HypoHDLémies rares</b>	Tangier, Fish eye disease, autres	Variable mais <1/2000	150
<b>TOTAL</b>		<b>≈ 70 000 patients en France</b>	<b>≈ 2 000</b>

# Pourquoi CEDRA ?



Errance diagnostic des patients  
Diagnostic trop tardifs  
Perte de chance



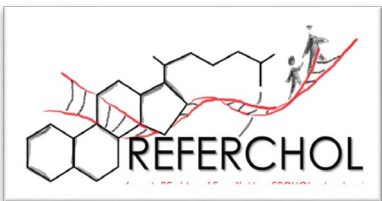
Identifications de nouveaux gènes



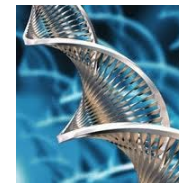
Nombreuses biothérapies disponibles  
et/ou en développement



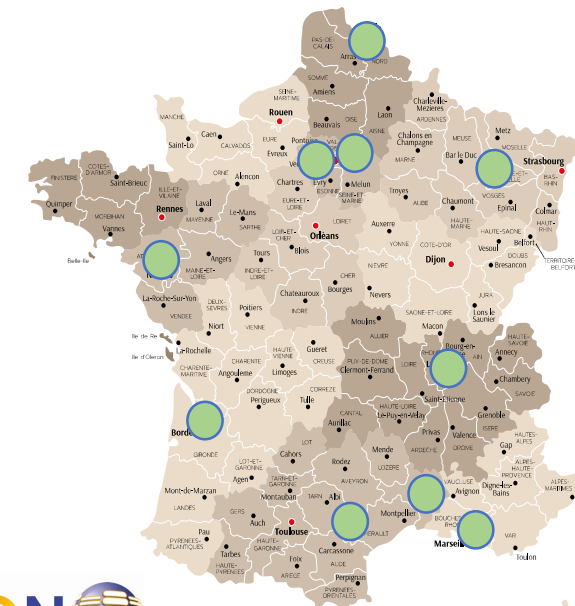
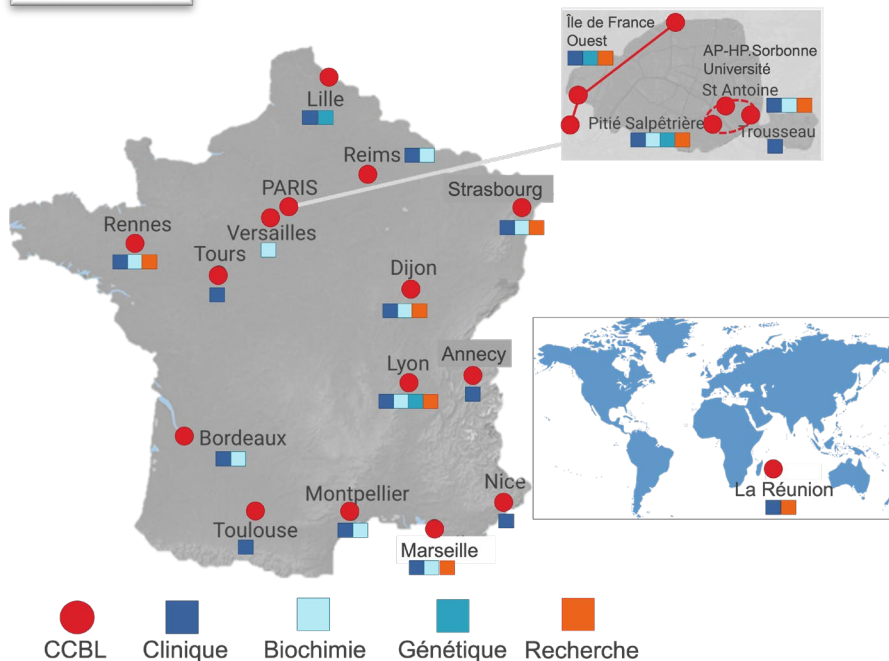
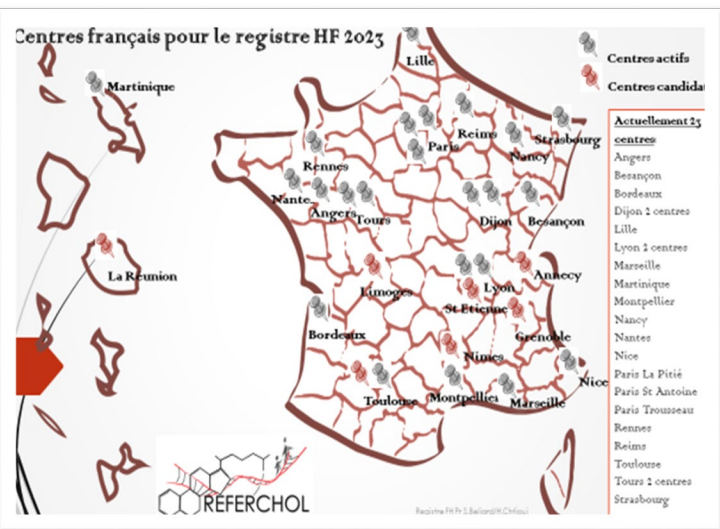
# Structure des réseaux clinico-biologiques des dylipidémies



Centres Clinico-Biologiques des Lipides et de l'Athérosclérose (CCBL)



Sous-réseau national « Dyslipidémies » de généticiens moléculaires coordonné par JP Rabès



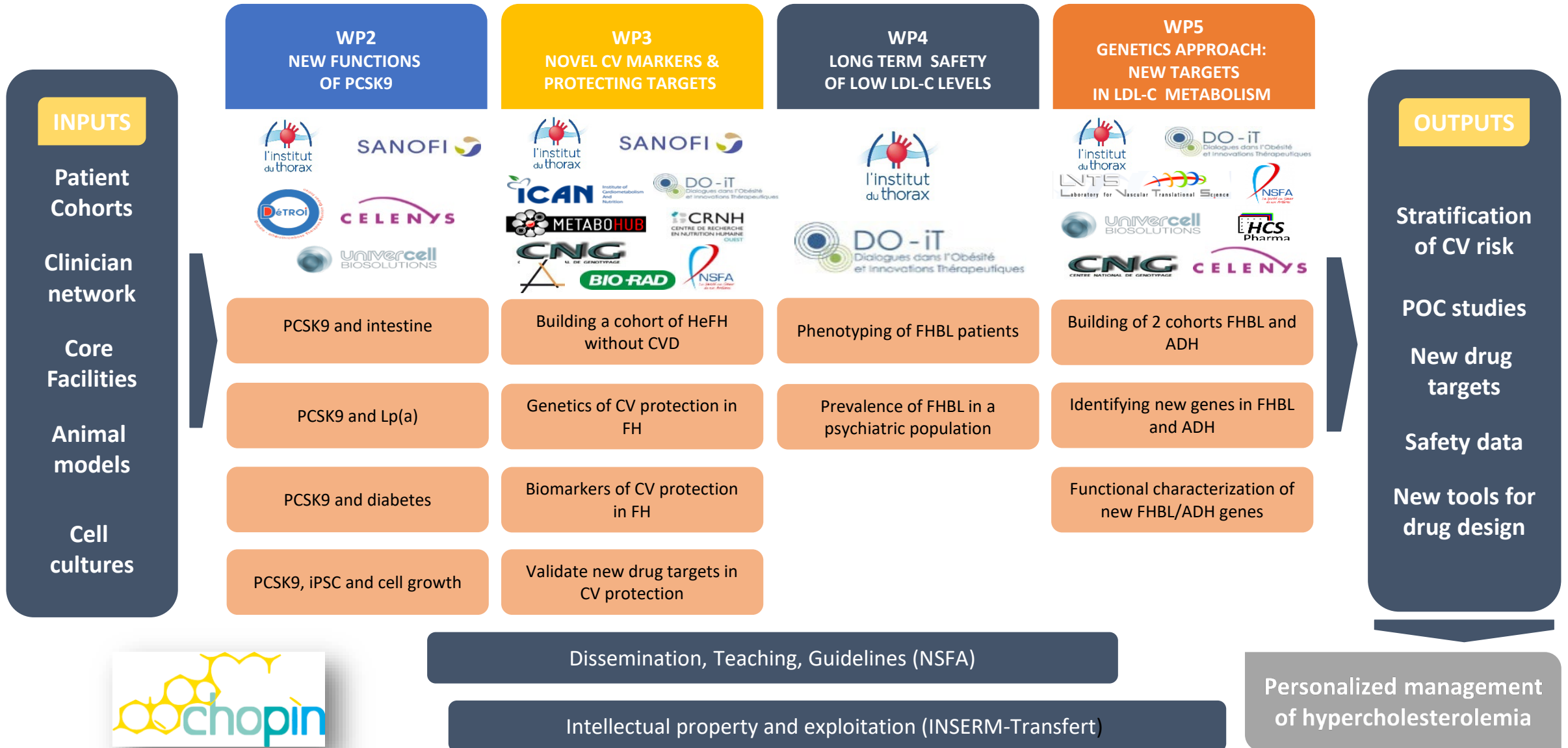
Contrôle de qualité européen pour le diagnostic moléculaire de l'Hypercholestérolémie Familiale organisé par Alain Carrié

En nov23: 10 140 patients, 518 enfants, 187 hoFH

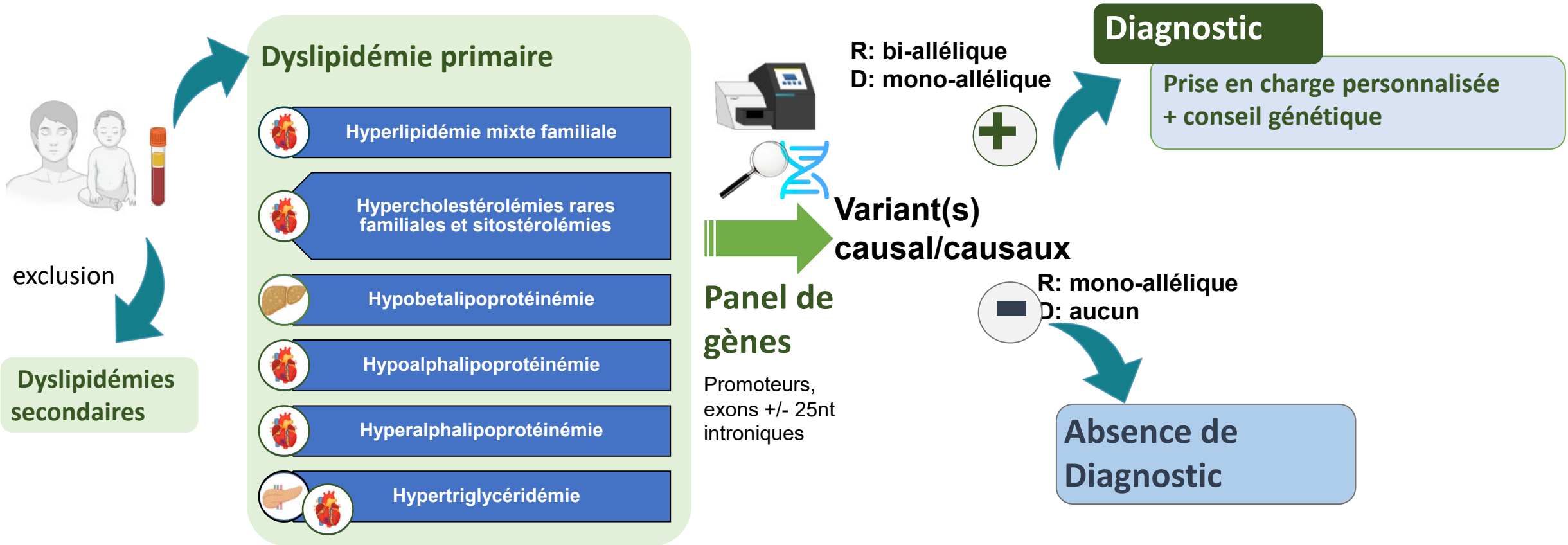


# RHU CHOPIN: ORGANISATION GENERALE DU PROJET (B)

## WP1: PROJECT MANAGEMENT & COORDINATION



# Diagnostic des pathologies prises en charge par CEDRA





# RCP diagnostic et thérapeutique

Nom de la RCP-FMG	Type de la RCP-FMG (nationale, régionale...)	Ville du coordinateur	Nom, prénom et mail du contact
<b>RCP CEDRA</b>	<b>Centre d'Expertise des Dyslipidémies RARes (CEDRA) ; Nationale</b>	<b>Marseille</b>	Béliard Sophie Sophie.BELIARD@ap-hm.fr
Dyslipidémies Marseille	Régionale, diagnostic	Marseille	Béliard Sophie Sophie.BELIARD@ap-hm.fr
Dyslipidémies Lyon	Nationale, Europe, diagnostic	Lyon	Di Filippo Mathilde mathilde.di-filippo@chu-lyon.fr
Dyslipidémies Nantes	Régionale, diagnostic	Nantes	Cariou Bertrand bertrand.cariou@univ-nantes.fr
Dyslipidémies Paris La Pitié	Régionale, diagnostic	Paris	Antonio Gallo antonio.gallo@aphp.fr
RCP HoFH	Nationale, thérapeutique	Paris	Antonio Gallo antonio.gallo@aphp.fr
Marseille Lyon	Nationale, Europe, thérapeutique	Marseille, Lyon	Valéro René rene.valero@ap-hm.fr Moulin Philippe philippe.moulin@chu-lyon.fr
Toulouse	Régionale, thérapeutique	Toulouse	Ferrières Jean jean.ferrieres@univ-tlse3.fr
Dijon	Régionale, thérapeutique	Dijon	Bruno Vergès bruno.verges@chu-dijon.fr



# Hypercholestérolémie familiale homozygote

## Homozygous familial hypercholesterolaemia

**Biochemistry**

Extremely elevated LDL-C ↑↑↑

**Clinical genetics**

Semi-dominant inheritance

**Molecular genetics**

Numerous genes and variants

**Clinical features**

- Xanthomatosis
- Premature atherosclerosis
- Aortic disease

**Early mortality**

- Worse in non-high-income countries
- Worse at higher LDL-C levels

**Event free survival (%)**

Unadjusted HR high vs non-high-income countries 0.53 (95% CI 0.40-0.71)  
p<0.0001

**Treatments**

- Apheresis
- Oral agents
- Biologic therapies

- Screening program creation for early detection
- Use of multi-prong lipid lowering therapy starting at diagnosis
- Management by multidisciplinary team
- Family planning



❖ **Complications CV précoces** (athéromatose diffuse et sévère, sténose supra valvulaire aortique +++ risque majeur de mort subite)

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

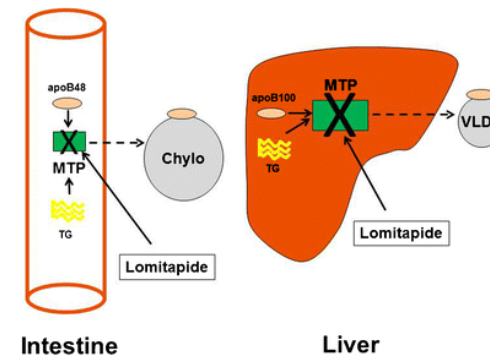
# Hypercholestérolémie familiale homozygote

- Traitement: **aphérèses** (associé à des statines à forte dose, AC anti-PCSK9 peu efficaces) à partir de 5 ans
- EVINACUMAB (EVKEEZA<sup>®</sup>): anticorps ANGPTL3, perfusion mensuelle, baisse de 50% le LDL-C ; excellente tolérance

AP2, RCP nationale

- LOMITAPIDE (LOJUXTA<sup>®</sup>): per-os, 5 à 60 mg/j, inhibiteur de MTP, augmente le risque de stéatose hépatique, de stéatorrhée, régime sans graisses strict+++

RCP nationale



# Hypercholestérolémie familiale homozygote

- **Objectifs de CEDRA:**

- ✓ Rédaction PNDS hoFH (S Béliard/P Moulin), financement FIREENDO

- ✓ Rendre accessible les nouvelles thérapies à tous les patients

- ✓ Travailler avec les associations de patients pour améliorer le dépistage et la PEC



# Syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (ShCF) ou Familial chylomicronemia syndrome (FCS)



Maladie rare, à caractère autosomique récessive, avec une prévalence estimée de 1 à 2 / 1 million<sup>1</sup>



Mutation du gène de la lipoprotéine lipase (LPL), ou mutations des gènes codant d'autres protéines nécessaires à la fonctionnalité de la LPL<sup>2</sup>



Taux de TGs compris entre 10 à 100 fois la normale (normale < 150 mg/dL)<sup>3</sup>.



La principale complication du ShCF est un risque de pancréatite aiguë potentiellement fatal<sup>2</sup>



Retentissement significatif sur la qualité de vie et un impact sur les activités quotidiennes<sup>4</sup>

# Syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (ShCF) ou Familial chylomicronemia syndrome (FCS)

- **Nouvelles thérapies:**

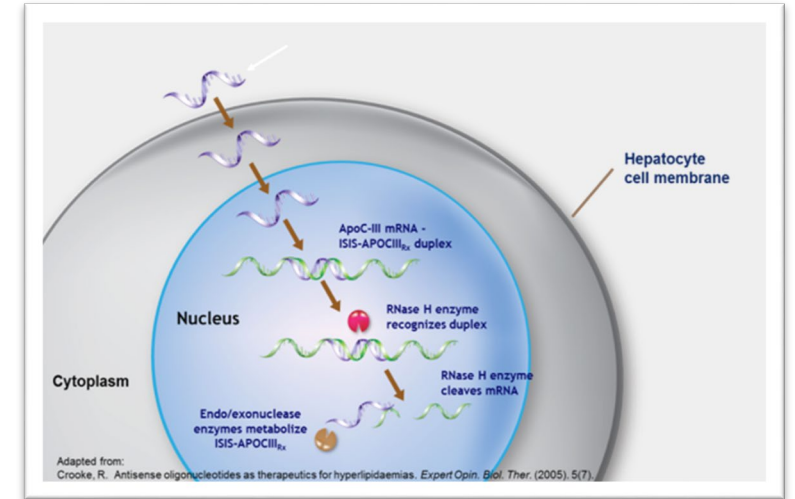
Volanesorsen (ASO antiAPOCIII), RCP nationale

En phase III:

ciblant APOCIII: ASOGalNac, siRNA

antiFGF21

antiANGPTL3...



Crooke R, Expert Opin Biol Ther. 2005 Jul;5(7):907-17.





# Syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (ShCF) ou Familial chylomicronemia syndrome (FCS)

- **Objectifs de CEDRA:**

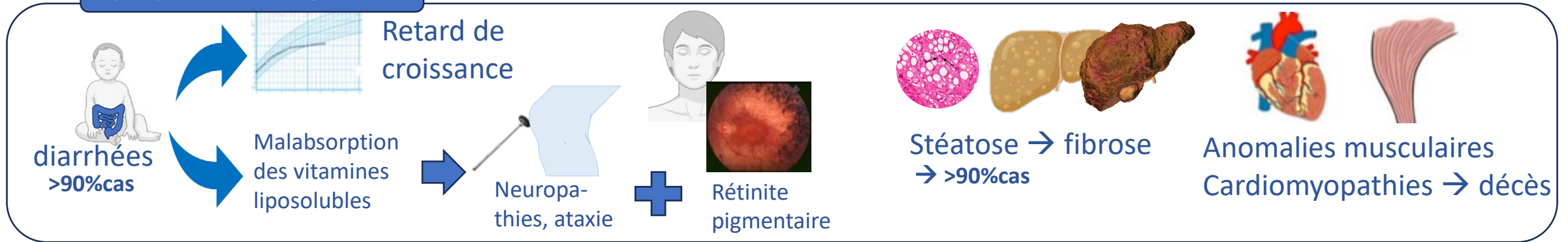
- ✓ Création programme ETP hyperchylomicronémies (S Charrière, HCL) financement FIRENDO
- ✓ Rendre accessible les nouvelles thérapies à tous les patients
- ✓ Rédaction PNDS FCS (2<sup>ème</sup> temps)
- ✓ Travailler avec les associations de patients pour améliorer le dépistage et la PEC





# Hypocholestérolémies avec symptômes digestifs

## Symptomatologie



## Bilan biologique

- LDL < 5<sup>ème</sup> percentile → < limite de quantification
- Diminution de l'HDL
- Charge en graisses négative
- Vitamine E < limite quantification

## Génétique et épidémiologie

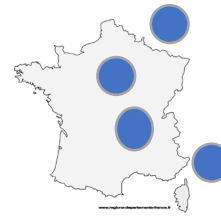
	Gène	transmission	Prévalence/nb cas
Abetalipoprotéinémie	<i>MTTP</i>	AR	<1,000,000 / <200
Hypobetalipoprotéinémie bi-allélique	<i>APOB</i>	A co-dominante	<50
M. Rétention chylomicrons	<i>SAR1B</i>	AR	<80

# Hypocholestérolémies avec symptômes digestifs

Research Article



**EASL** EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY



## Homozygous *MTTP* and *APOB* mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia

Mathilde Di Filippo<sup>1,2,\*</sup>, Philippe Moulin<sup>2,3</sup>, Pascal Roy<sup>4,5</sup>, Marie Elisabeth Samson-Bouma<sup>6</sup>, Sophie Collardeau-Frachon<sup>7</sup>, Sabrina Chebel-Dumont<sup>1</sup>, Noël Peretti<sup>8</sup>, Jérôme Dumortier<sup>9</sup>, Fabien Zoulim<sup>10</sup>, Thierry Fontanges<sup>11</sup>, Rossella Parini<sup>12</sup>, Miriam Rigoldi<sup>12</sup>, Francesca Furlan<sup>12</sup>, Grazia Mancini<sup>13</sup>, Dominique Bonnefont-Rousselot<sup>14,15,16</sup>, Eric Bruckert<sup>17</sup>, Jacques Schmitz<sup>18</sup>, Jean Yves Scoazec<sup>19</sup>, Sybil Charrière<sup>2,3</sup>, Sylvie Villar-Fimbel<sup>3</sup>, Frederic Gottrand<sup>20</sup>, Béatrice Dubern<sup>21,22</sup>, Diane Doummar<sup>23</sup>, Francesca Joly<sup>24</sup>, Marie Elisabeth Liard-Meillon<sup>25</sup>, Alain Lachaux<sup>8,26</sup>, Agnès Sassolas<sup>1,2</sup>

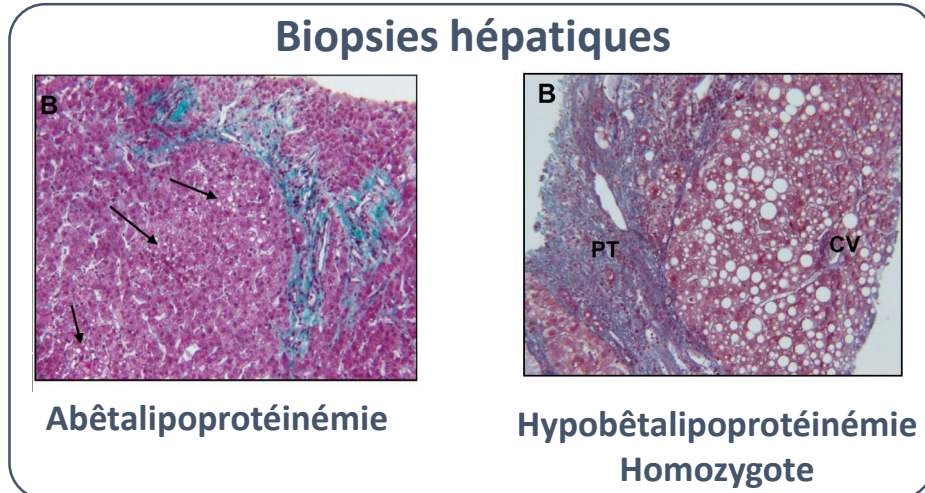
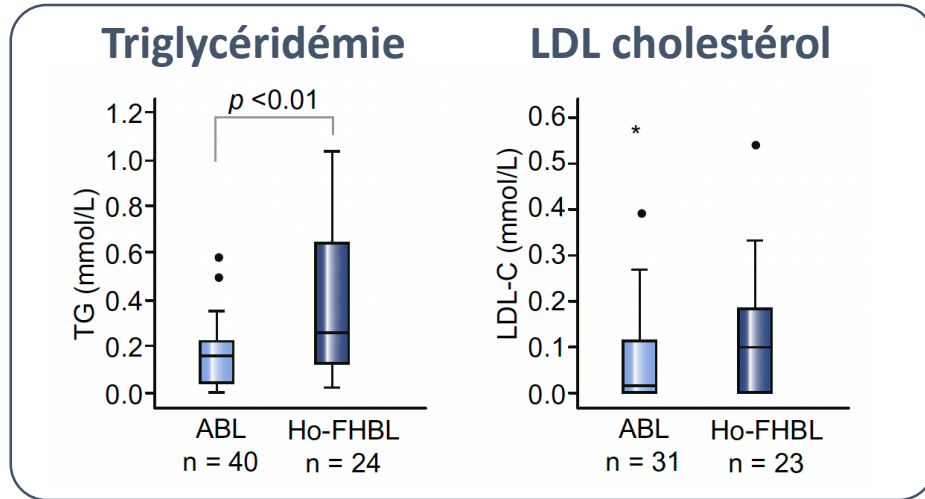
- Comparaison du phénotype des patients
  - Abêtalipoprotéïnémie (n=67)
  - Hypobêtalipoprotéïnémie Homozygote (n=41)
- Décrits pour la 1<sup>ère</sup> fois dans cette étude + revue de la littérature

### ➔ Atteinte hépatique

Stéatose 20/20 ABL et 14/16 HoHBL

Fibrose 4/6 ABL; 6/9HoHBL

Cirrhose : 1/6 ABL; 3/9 HoHBL



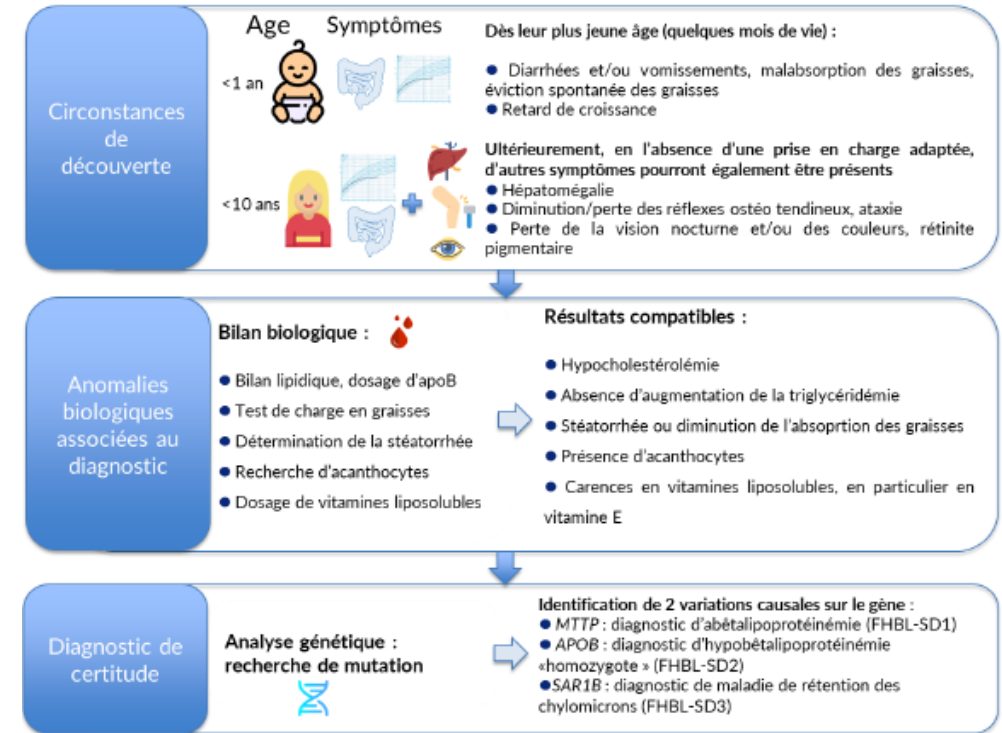
# Prise en charge des Hypcholestérolémies avec symptômes digestifs

## Apports du diagnostic

- Diagnostic de certitude
- Prise en charge spécialisée
  - Supplémentation en vitamines liposolubles
  - Surveillance des complications
    - Ophtalmologiques
    - Neurologiques
    - Musculaires et cardiaques
  - Prise en charge spécifique pendant la grossesse
- Conseil génétique adapté



## Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hypcholestérolémies génétiques et intestinales (N Perreti)



## Participation à des recommandations internationales



# CEDRA

## 1 CRMR APHM et 8 centres de compétences

### Objectifs de CEDRA, remplir ses missions:

1. Mission de coordination
2. Mission de prise en charge (proximité et recours)
3. Mission d'expertise
4. Mission d'enseignement et de formation
5. Mission de recherche

