

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HOMOZYGOTE: APPROCHE CLINIQUE

Patrick Couture MD, FRCP(C), PhD
Centre de recherche sur les maladies lipidiques

Université Laval
Québec



1

Plan

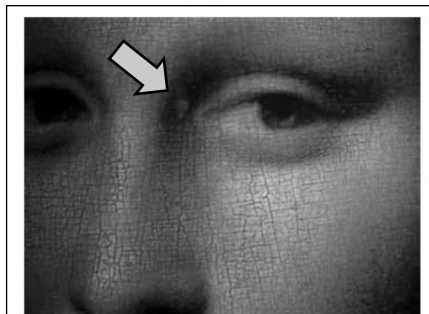
- **Historique**
- **Définition**
- **Génétique**
- **Manifestations cliniques**
- **Approche thérapeutique**
 - **Aphérèse sélective des lipides**
 - **Agents pharmacologiques**



2

Mona Lisa

- Possiblement la première évidence historique d'hypercholestérolémie familiale (1503-6).
- Examen du chef d'œuvre de Leonard da Vinci montre la présence de xanthélasma sur la paupière supérieure G



Dr Carl Müller

- En 1939, l'interniste Norvégien Carl Müller a décrit plusieurs patients provenant de 17 familles. Des patients avec des xanthomes tendineux et de l'angine de poitrine.
- Il a émis l'hypothèse que cette condition est familiale avec une transmission autosomique dominante.
- Cholestérol total entre 4 et 15 mmol/L



Dr Khachadurian

- Au milieu des années 60, Dr Khachadurian a analysé plusieurs familles libanaises avec hypercholestérolémie pour conclure qu'il existe 3 catégories d'hypercholestérolémie familiale:
 - Hypercholestérolémie familiale homozygote
 - Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (autosomique co-dominante-ADH)
 - Hypercholestérolémie familiale (autosomique récessive-ARH)

Cas clinique

Histoire	Examen physique	Laboratoire
Garçon de 7 ans	50ième poids/taille	CT: 17,4 mmol/L
Père 39 ans HC-Atorva	TA: 104/68	TG: 2,85
Mère 38 ans HC-Rosu	Examen CV normal	HDL-C: 1,23
GPP dcd subitement à 52 ans	Xanthélasmas	LDL-C: 14,9
	Xanthomes cutanés	ApoB: 2,75 g/L
		Causes secondaires -
Aucun médicament		



CAUSES SECONDAIRES

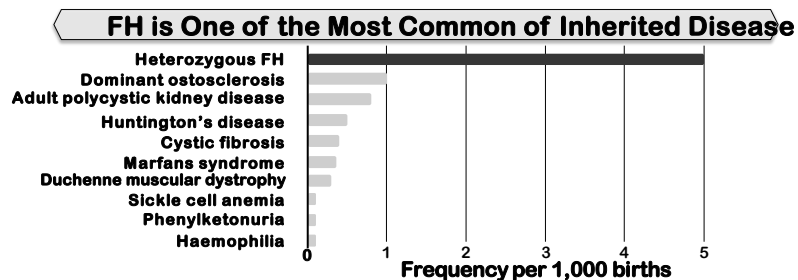
Causes	VLDL (TG)	HDL	LDL (C)
Insulino-résistance	↑	↓	Petites et denses
Hypothyroïdie	-	-	↑
Cholestase	↑	↓	↑
IRC	↑	↓	Petites et denses
Syndrome néphrotique	↑	↓	↑
Estrogènes	↑	↑	-
Progestatifs	-	↓	↑
Corticostéroïdes	↑	↓	Petites et denses
Androgènes	-	↓↓	↑
Thiazides	↑	↓	Petites et denses
B-Bloqueurs	↑	↓	Petites et denses
Anti-protéases	↑	↓	↑

Hypercholestérolémie familiale (HF)

- HF est une maladie génétique du métabolisme des lipoprotéines caractérisée par une élévation importante du C-LDL, des xanthomes tendineux et un **risque élevé de MCV (10-20 X)**.^{1,2} Un diagnostic et un traitement précoce normalise l'espérance de vie chez les hétérozygotes.
- Au moins 5 gènes sont associés à l'HF: le *LDLR* et *APOB* représentent la majorité des cas; des mutations dans *PCSK9*, *APOE* and *STAP1* causent aussi l'HF.
- Autres gènes impliqués dans une forme récessive: LDL-R adaptor protein (*LDLRAP1*) et lysosomal acid lipase (*LIPA*)³⁻⁸.

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 hypercholesterolemia: 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.

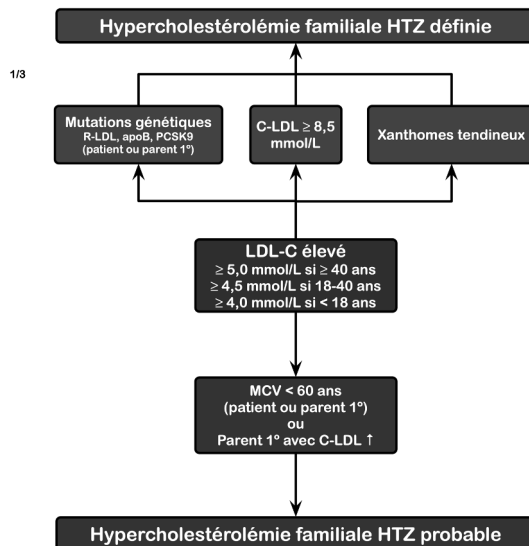
Hypercholestérolémie familiale HTZ



Hypercholestérolémie familiale HMO

- Prévalence variable entre 1:160 000 – 1:400 000
- Prévalence au Québec: 1:200 000 à cause de l'effet fondateur
- Prévalence plus élevée dans certaines populations
 - Libanais chrétiens
 - Afrikaners d'Afrique du Sud
 - Finlandais
 - Sud de l'Europe (Espagne, Sardaigne)
 - Turquie

Diagnostic



Hypercholesterolemie familiale HMO

- Critères diagnostiques cliniques/biochimiques
 - C-LDL non-traité > 10 mmol/L (400 mg/dl)
 - Plus un des critères suivants:
 - Xanthomes cutanés ou tendineux < 10 ans
 - 2 parents avec C-LDL compatible avec HF HTZ
 - Facteurs appuyant le diagnostic
 - Évidence d'athérosclérose/atteinte valve aortique dans l'enfance ou l'adolescence
 - MCAS précoce dans la famille

Hypercholestérolémie familiale HMO

- **Critères génétiques: présence de variants bi-alléliques pathogéniques**
 - R-LDL (le plus fréquent)
 - ApoB
 - PCSK9
 - LDLRAP1 (forme autosomique récessive)
- **Homozygotes (ex.: mutation identique sur les 2 allèles du R-LDL)**
- **Hétérozygotes composés (mutations différentes sur les 2 allèles du R-LDL)**
- **Double hétérozygote (HTZ pour une mutation dans R-LDL et PCSK9)**

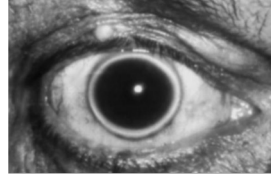
Manifestations cliniques

Caractéristiques	Hétérozygotes	Homozygotes
LDL-C	4-12 mmol/l	12-25 mmol/l
Arcs cornéens	+	+
Xanthélasma	+	++
Xanthomes tendineux	+ (> 20 ans)	++
Autres xanthomes	-	+
MCAS	+ (> 30 ans)	++ Enfance Adolescence
Maladie valvulaire Ao	-	+
Calcification Ao	+	++
Arthropathie	+	++

Manifestations cliniques HF HTZ



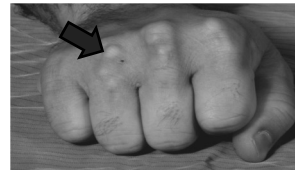
Xanthélasmas



Arcus Cornea



Xanthomes achilléens



Xanthomes – tendons extenseurs



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

15

HF homozygote



16

HF homozygote



UNIVERSITÉ
LAVAL

17

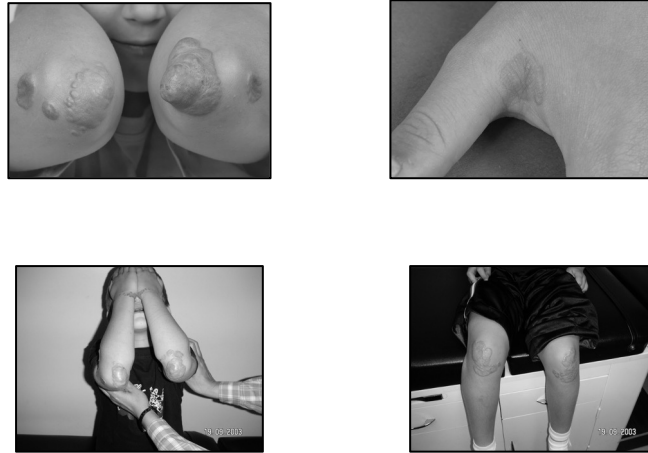
HF homozygote



UNIVERSITÉ
LAVAL

18

HF homozygote

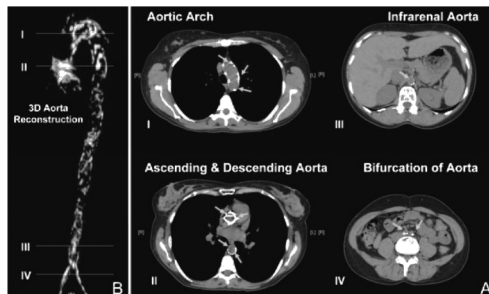


UNIVERSITÉ
LAVAL

19

Vascular Calcifications in Homozygote Familial Hypercholesterolemia

Z. Awan, K. Alrasadi, G.A. Francis, R.A. Hegele, R. McPherson, J. Frohlich, D. Valenti,
B. de Varennes, M. Marcil, C. Gagne, J. Genest, P. Couture



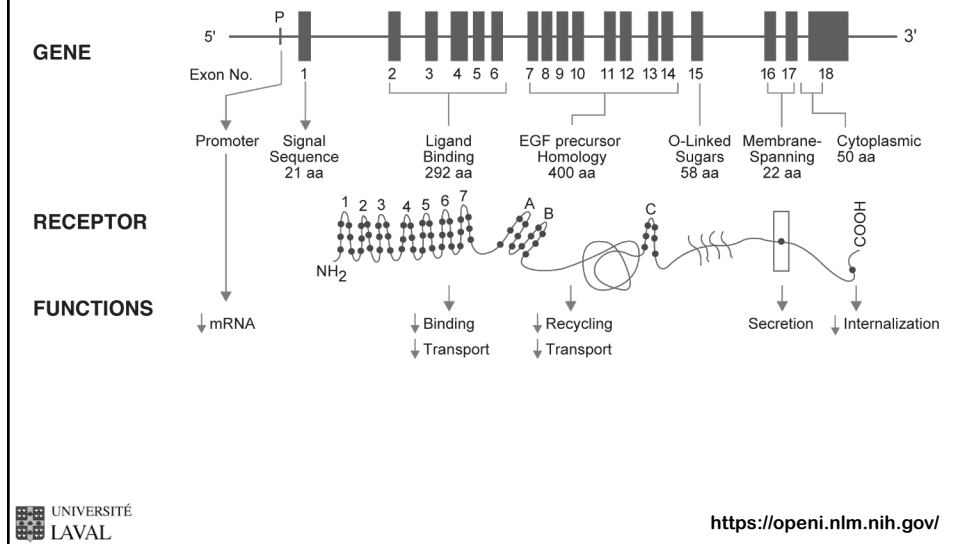
- Calcifications valve Ao + Aorte
- 25 HMO (12F/13H)
- Âge moyen: 32 ans
- 15/25 sous aphérèse
- C-LDL moyen: 17 mmol/L
- 20/25 avec MCAS
- 6 RVA

UNIVERSITÉ
LAVAL

ATVB 2008;28:777-785

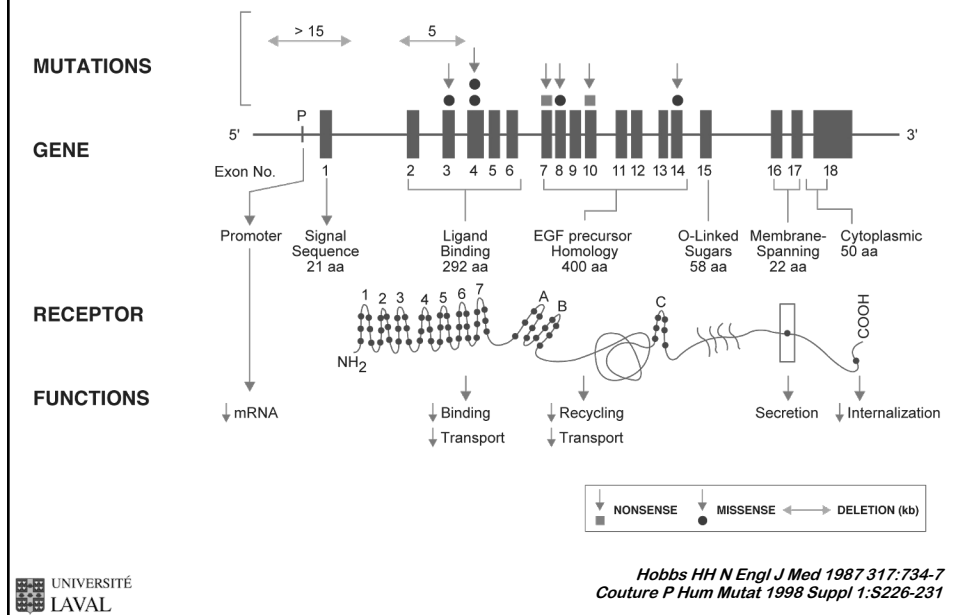
20

Gène du récepteur LDL



21

Mutations C-F dans le gène du R-LDL



22

Analyses génétiques

- **CHU de Québec**
 - Panel des 10 mutations les plus fréquentes dans le gène du R-LDL – PCR
 - Environ 50\$
- **Labos externes**
 - Next Generation Sequencing (NGS) 500-800\$
 - Détection de mutations ponctuelles, petites insertions/délétions, Copy Number Variations (CNV) pour les délétions/duplications exoniques
 - R-LDL, ApoB, PCSK9, LDLRAP1



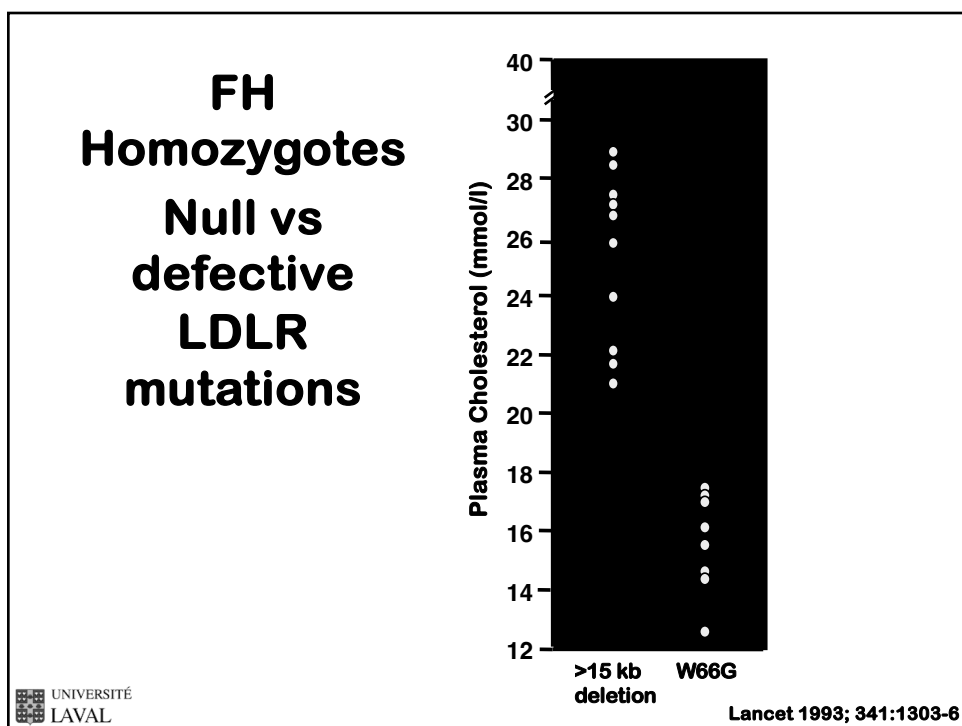
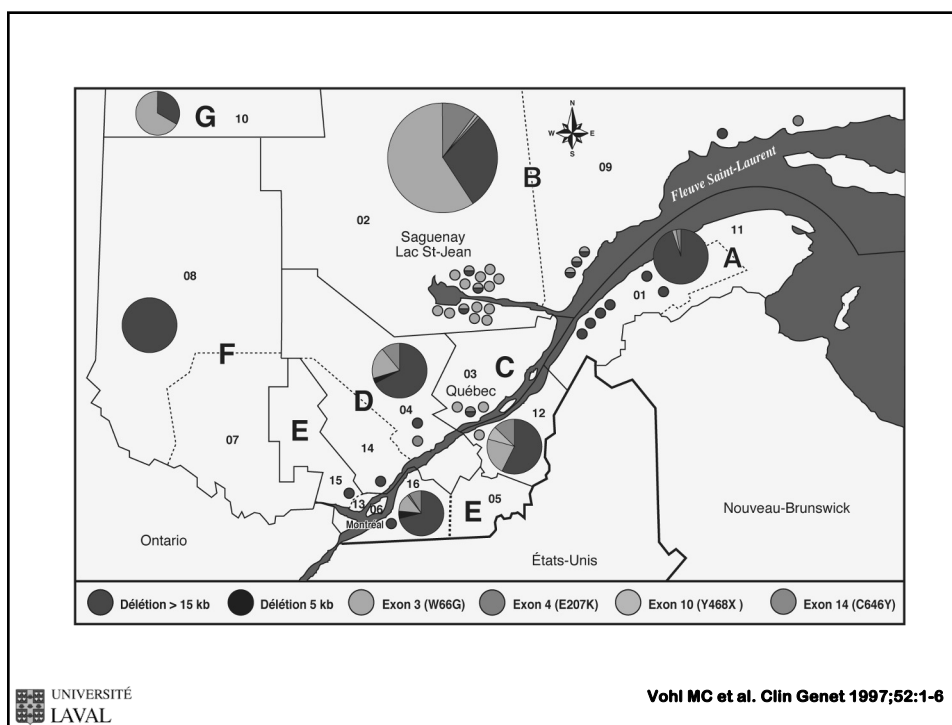
23

Relative frequencies of the FC mutations in the LDLR gene in 343 FC FH heterozygous children.

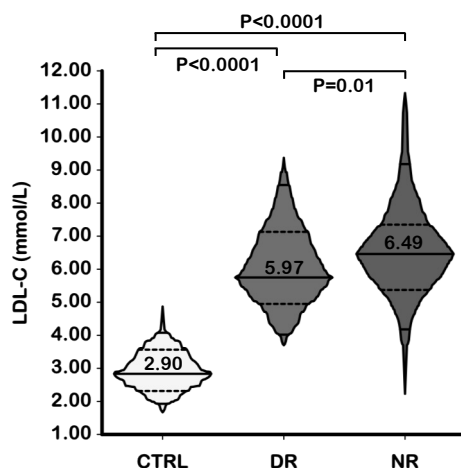
LDL receptor gene mutations	Mutant alleles	
	Number	Percent
FC-1 ($\Delta >15$ kb)	192	56.0
FC-2 (C646Y)	22	6.4
FC-3 (E207K)	2	0.6
FC-4 (W66G)	61	17.8
FC-5 (Δ 5 kb)	0	0
FC-6 (stop 468)	14	4.1
FC-7 (C152W)	3	0.9
FC-8 (R329X)	2	0.6
FC-9 (C347R)	3	0.9
None of these mutations	44	12.8
Total	343	100.1

Couture P *et al.* Hum Mut 1998; 1:S226-31

24



LDL-C in 292 FH heterozygotes

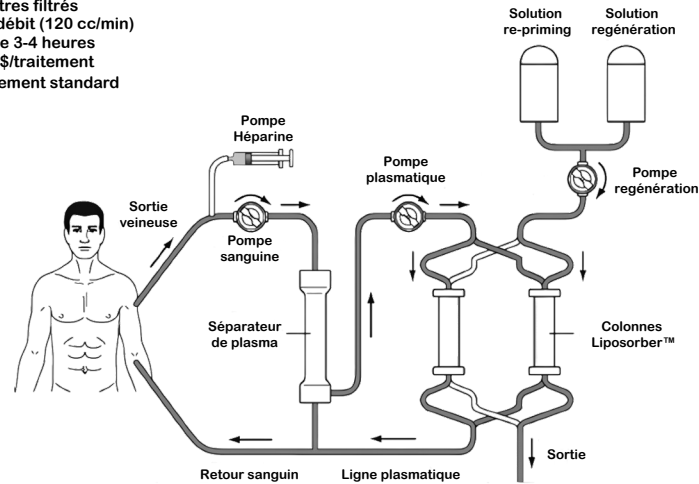


Approche thérapeutique de l'HF HMO

- Nutrition
- Contrôle des facteurs de risque associés
- Aphérèse sélective des LDL
- Statines + Ezetimibe
- Inhibiteurs PCSK9
- Inhibiteur MTP – Lomitapide (Juxtapid©)
- Inhibiteur ANGPTL3 – Evinacumab (Evkeeza©)

Aphérèse sélective des lipides

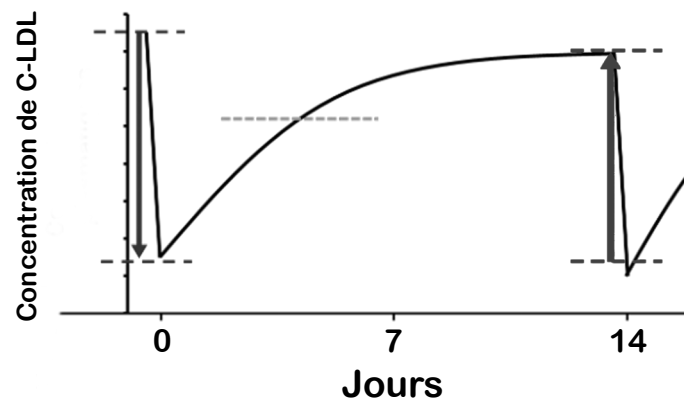
- 4-5 litres filtrés
- Bas débit (120 cc/min)
- Durée 3-4 heures
- 1800\$/traitement
- Traitement standard



UNIVERSITÉ
LAVAL

29

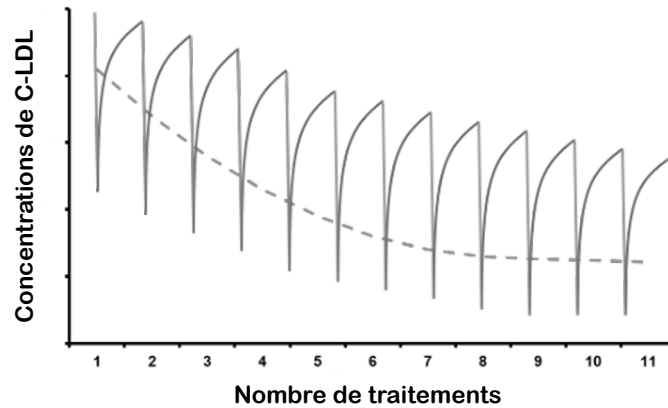
Aphérèse sélective des lipides



UNIVERSITÉ
LAVAL

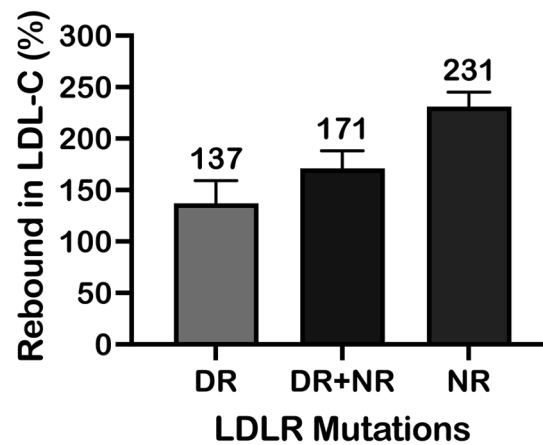
30

Aphérèse sélective des lipides



31

Rebond du C-LDL ajusté pour l'intervalle



32

Traitements pharmacologiques

Mécanisme d'action dépendant du R-LDL

- Statines
- Ezetimibe
- Inhibiteurs de PCSK9

Mécanisme d'action indépendant du R-LDL

- Lomitapide (inhibiteur de MTP)
- Evinacumab (inhibiteur d'ANGPTL3)

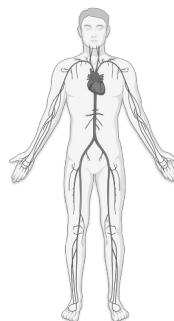
Autres

- Inhibiteurs de la production de l'apo(a)

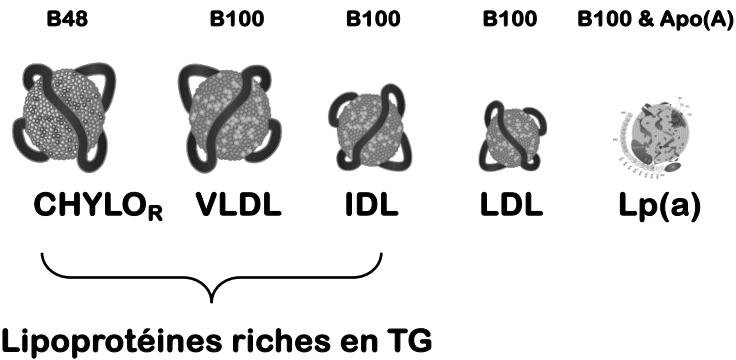
Objectifs thérapeutiques

Diminution du risque CV

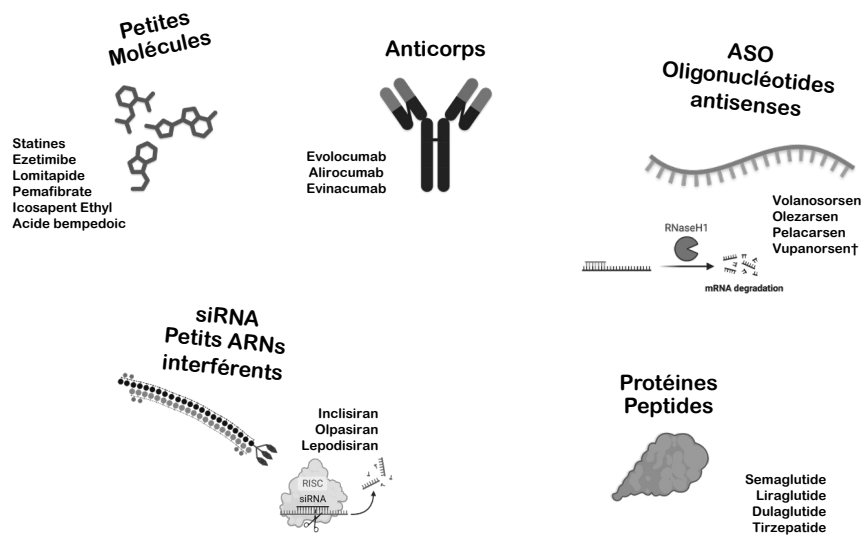
Diminution des lipoprotéines athérogènes

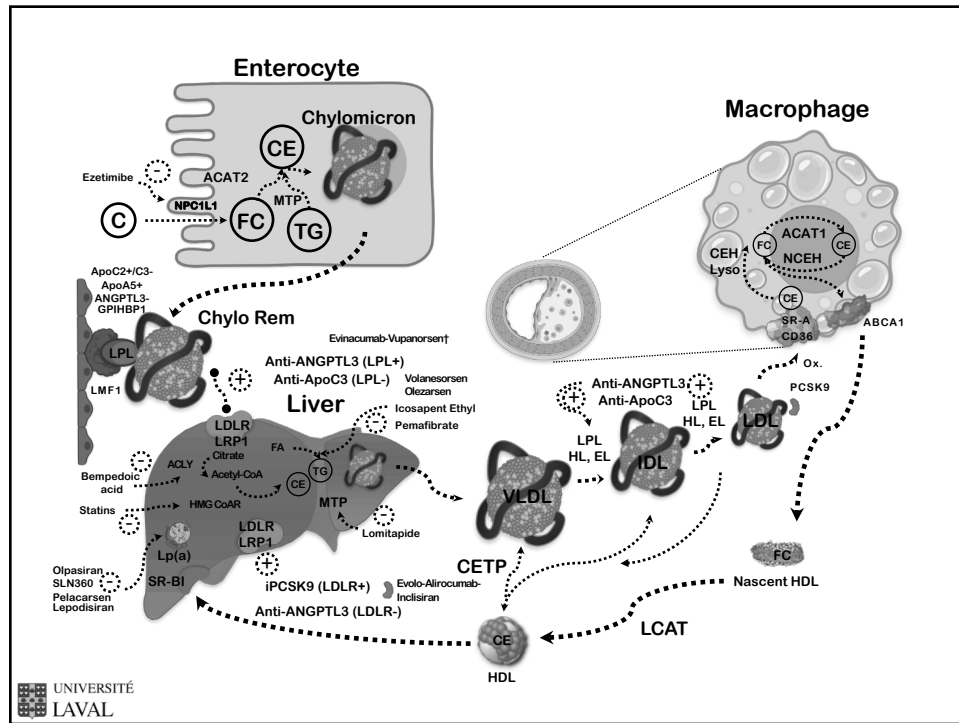


Lipoprotéines athérogènes

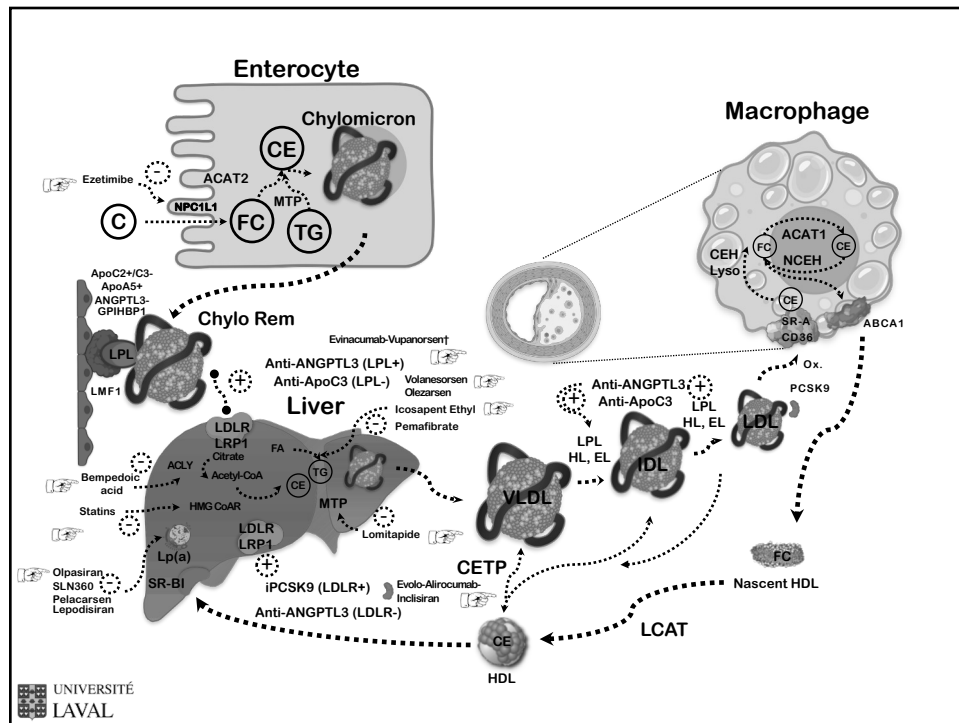


Classes d'hypolipémiants

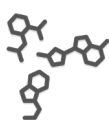




37



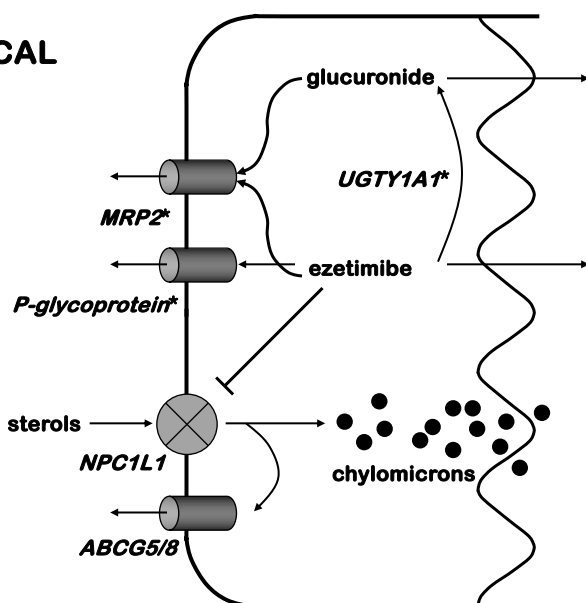
38



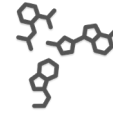
Efficacité des statines

- Rosu (50%) > Atorva > Simva > Prava = Lova > Fluva (20%)
- Augmenter la dose progressivement et évaluer la tolérance – viser la dose optimale (maximale tolérée) –
- Surveiller fct rénale et protéinurie (rosu)
- Mécanismes d'action: ↓ sécrétion hépatique des lipoprotéines et ↑ de la clairance des LDL et stimulant l'expression du R-LDL

APICAL



Ezetimibe



- ↓ l'absorption intestinale du cholestérol
- ↓ le transfert de cholestérol de l'intestin vers le foie
- ↑ expression du R-LDL au foie avec ↑ de la clairance des LDL
- Ezetimibe abaisse le C-LDL de 15-20%

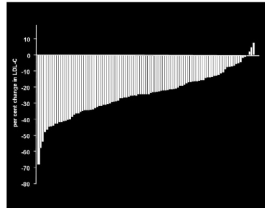
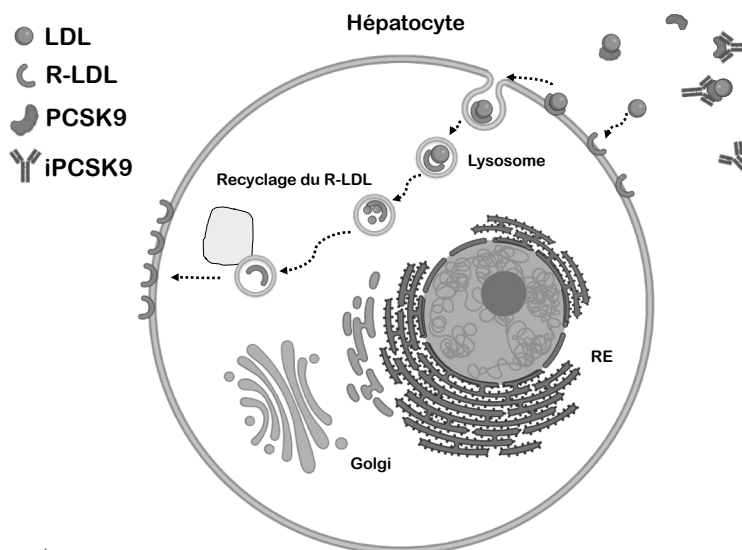


Figure 1
Individual LDL-cholesterol response to ezetimibe 10 mg. Each bar represents the percent change in LDL-cholesterol from baseline for one study subject; these data are arranged in rank order to show the range of responses.

NPC1L1 haplotype is associated with inter-individual variation in plasma low-density lipoprotein response to ezetimibe

Anticorps monoclonaux inhibant PCSK9



Deux Ac inhibiteurs de PCSK9

Anticorps



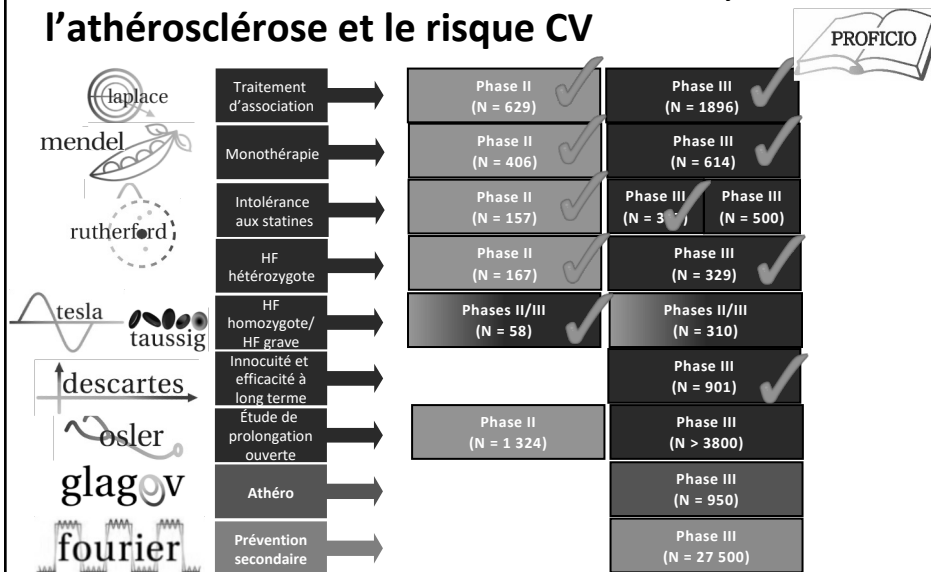
- **Evolocumab – Repatha – Amgen**

- 140 mg sc aux 2 sem
- 420 mg sc aux 4 sem
- 420 mg sc aux 2 sem (HFHo)

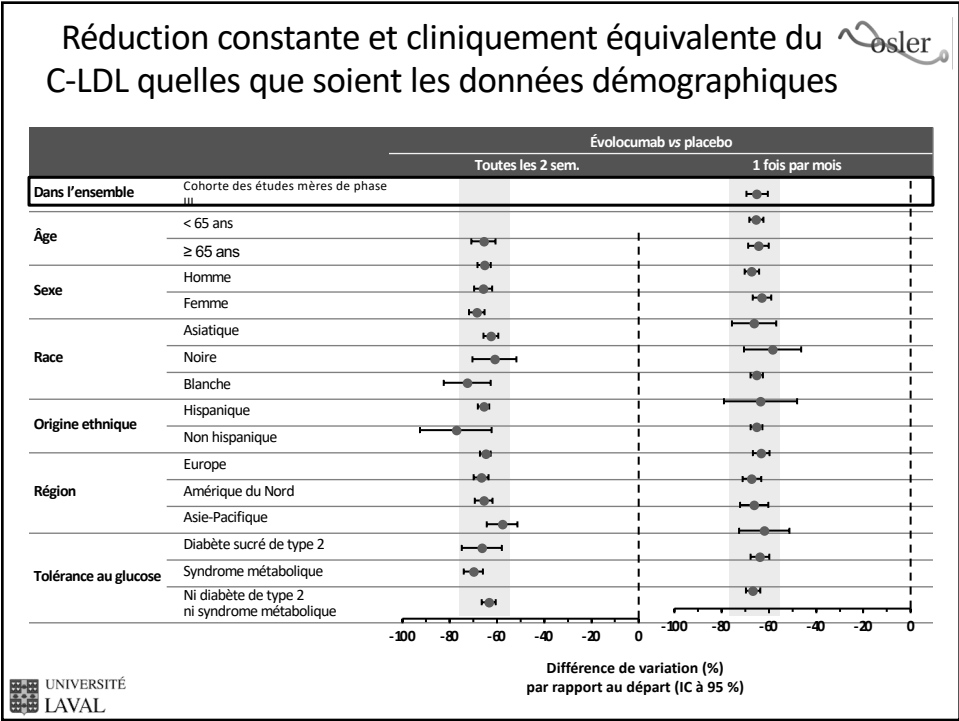
- **Alirocumab – Praluent – Sanofi**

- 75 mg sc aux 2 sem
- 150 mg sc aux 2 sem
- 300 mg sc aux 4 sem

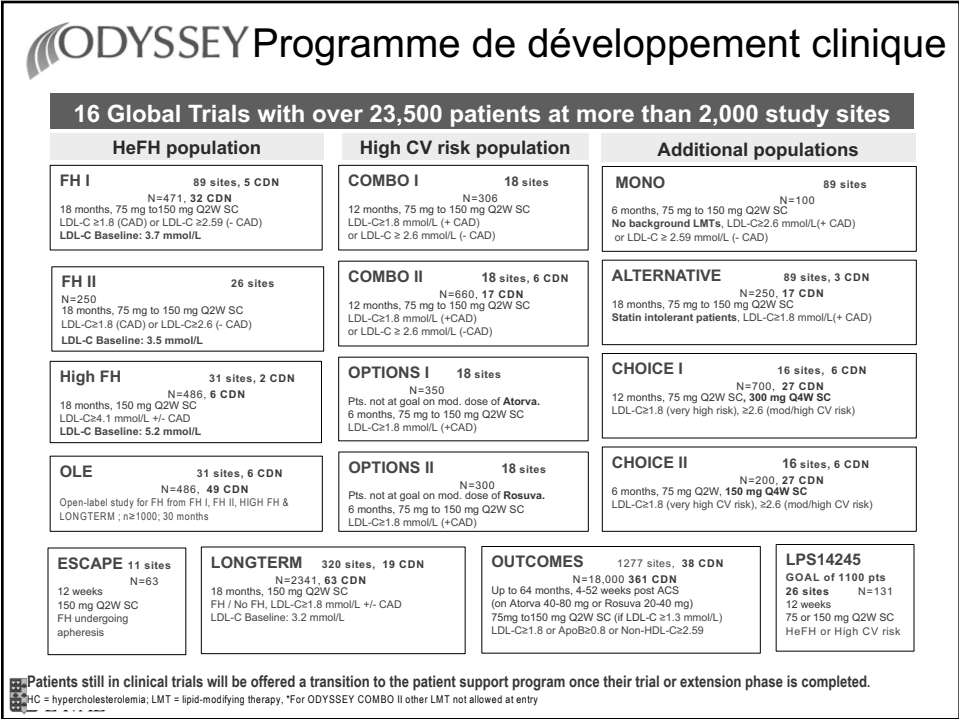
PROFICIO évalue la réduction du C-LDL, l'athérosclérose et le risque CV



Vaste programme englobant actuellement environ 35 000 sujets



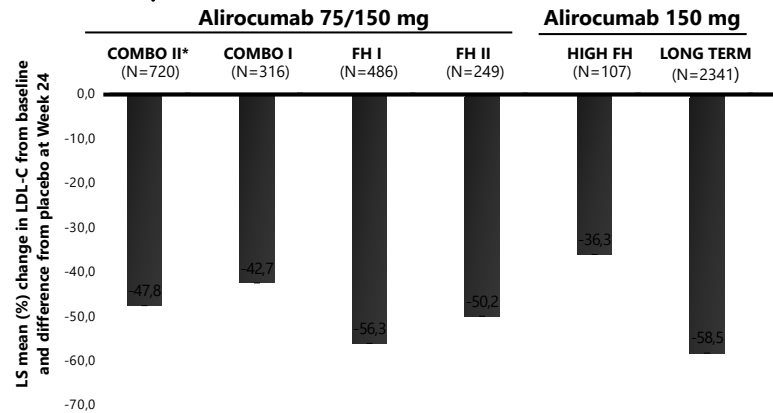
45



46

Programme de développement clinique de phase III ODYSSEY

Mean % Change from Baseline and Difference from Placebo* in Lipid Parameters at Week 24 Across Studies

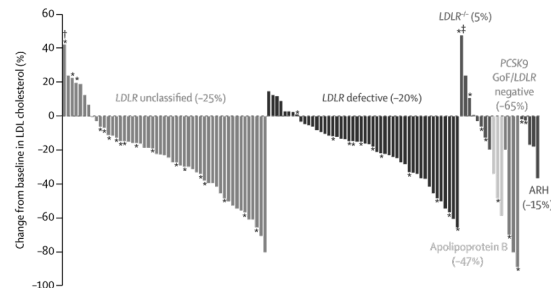


*All trials were placebo-controlled except for COMBO II which was ezetimibe controlled.
COMBO II: At week 24, the mean percent change from baseline in LDL-C was -47.8% with alirocumab and -20.1% with ezetimibe; the mean treatment difference from ezetimibe in LDL-C percent change from baseline was -27.7% (95% CI: -32.5%, -22.9%, ; p-value: < 0.0001).

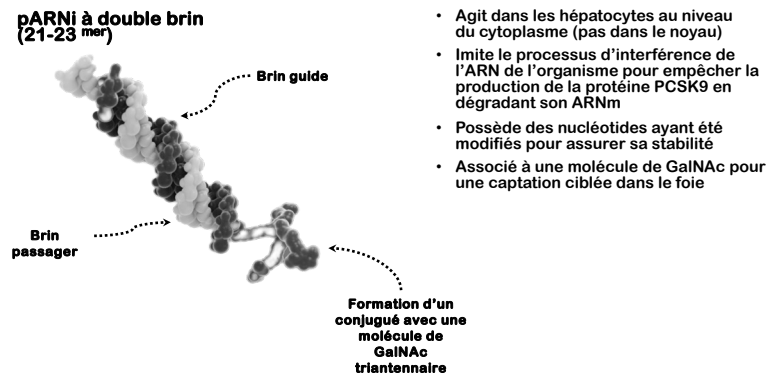


Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study

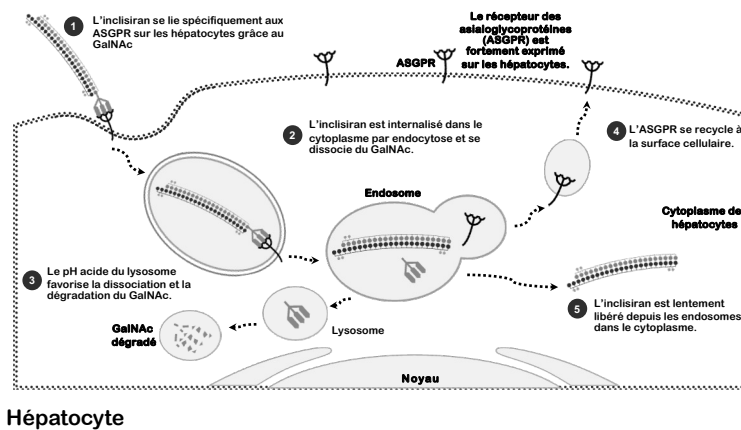
Frederick J Raal, G Kees Hovingh, Dirk Blom, Raul D Santos, Mariko Harada-Shiba, Eric Bruckert, Patrick Couture, Handrean Soran, Gerald F Watts, Christopher Kurtz, Nariman Honarpour, Lihua Tang, Sree Kasichayanula, Scott M Wasserman, Evan A Stein



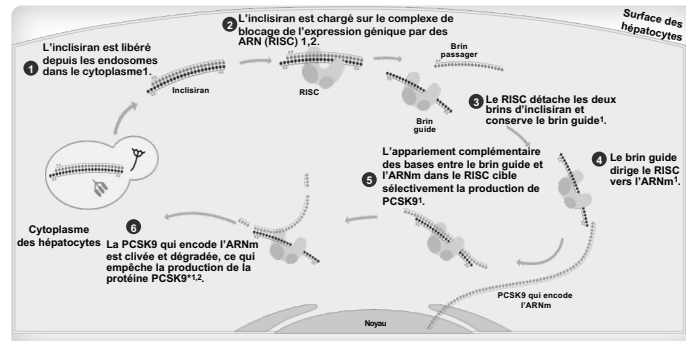
Le pARNi inclisiran imite le processus d'interférence de l'ARN de l'organisme pour augmenter le nombre de R-LDL hépatiques



La conjugaison GalNAc permet l'absorption rapide de l'inclisiran dans les hépatocytes par l'intermédiaire des ASGPR



L'inclisiran ordonne au RISC de cliver l'ARN messager de la PCSK9, empêchant la production de protéines PCSK9



Hépatocyte



* Les nucléotides entrent à nouveau dans le bassin hépatique ou sont éliminés dans la bile.
 1. Tsouka AN, et al. Curr Pharm Des. 2018;24:3622-3633; 2. Khvorova A, et al. N Engl J Med. 2017;376:4-7
 3. Données internes. Inclisiran. Dépliant de l'investigateur. Novartis Pharma Inc. (2018); 4. Rand TA, et al. Cell. 2005;123:621-629

51

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

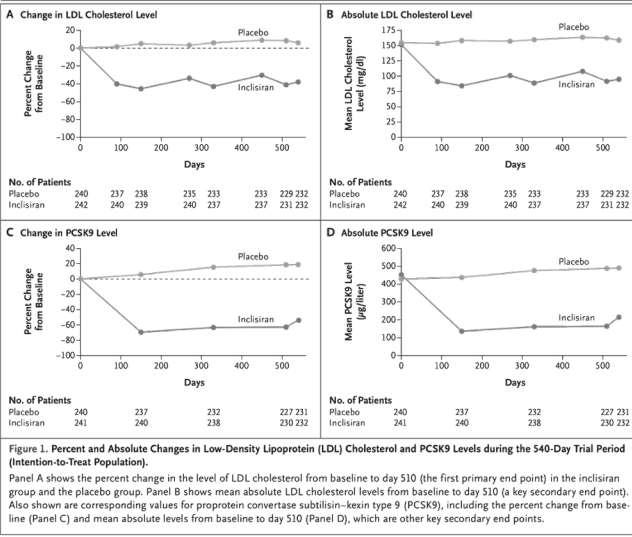
Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., David Kallend, M.B., B.S.,
 Kausik K. Ray, M.D., M.Phil., Traci Turner, M.D., Wolfgang Koenig, M.D.,
 R. Scott Wright, M.D., Peter L.J. Wijngaard, Ph.D., Danielle Curcio, M.B.A.,
 Mark J. Jaros, Ph.D., Lawrence A. Leiter, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.,
 for the ORION-9 Investigators*



NEJM 2020;382:1520-1530

52

Percent and Absolute Changes in LDL-C and PCSK9 Levels during the 540-Day Trial Period (Intention-to-Treat Population) in HeFH



UNIVERSITÉ
LAVAL

NEJM 2020;382:1520-1530

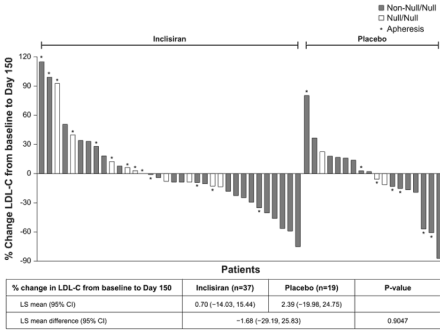
Circulation

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Efficacy, Safety, and Tolerability of Inclisiran in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 Randomized Clinical Trial

Frederick Raal¹, MMED, PhD; Ronen Durst², MD; Ran B³, PhD; Zsolt Tallocczy, PhD; Pierre Maheux, MD; Anastasia Lesogor, MD; John J.P. Kastelein⁴, MD, PhD; on behalf of the ORION-5 Study Investigators



UNIVERSITÉ
LAVAL

Circulation 2024;149:354-362

Atherosclerosis 310 (2020) 54–63

Contents lists available at ScienceDirect

Atherosclerosis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

atherosclerosis
EAS

**Lomitapide for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia:
The Québec experience**

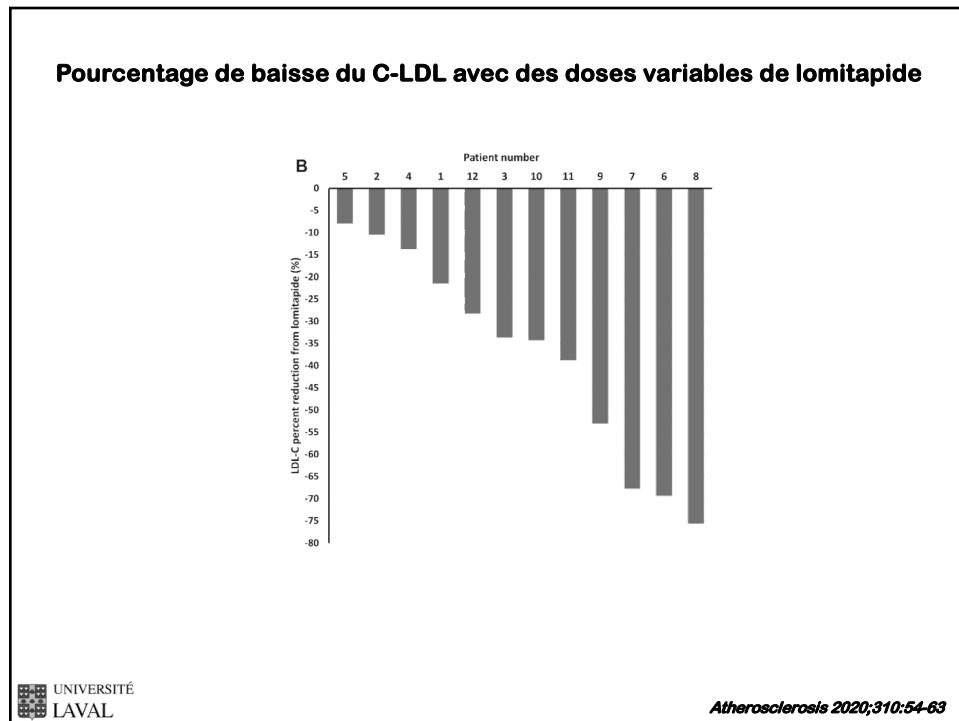
Sumayah Aljenedil^{a,b}, Latifah Alothman^a, Alexandre M. Bélanger^a, Leslie Brown^a,
Zubin Lahijanian^a, Jean Bergeron^c, Patrick Couture^c, Alexis Baass^{d,e}, Isabelle Ruel^a,
Diane Brisson^f, Etienne Khoury^f, Daniel Gaudet^f, Jacques Genest^{a,g}

^a Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Québec, Canada
^b Department of Pathology and Laboratory Medicine, King Faisal Specialist Hospital, Riyadh, Saudi Arabia
^c Endocrinology and Nephrology Unit, CHU de Québec, Université Laval Research Center, Québec City, Québec, Canada
^d Division of Experimental Medicine and Medical Biochemistry, Department of Medicine, McGill University, Québec, Canada
^e Nutrition, Metabolism, and Atherosclerosis Clinic, Institut de Recherches Cliniques de Montréal, Québec, Canada
^f Lipidology Unit, Community Genomic Medicine Center, Department of Medicine, Université de Montréal, ECOGENE-21 Clinical and Translational Research Center, Chicoutimi, Québec, Canada
^g Chicoutimi, Québec, Canada

UNIVERSITÉ LAVAL

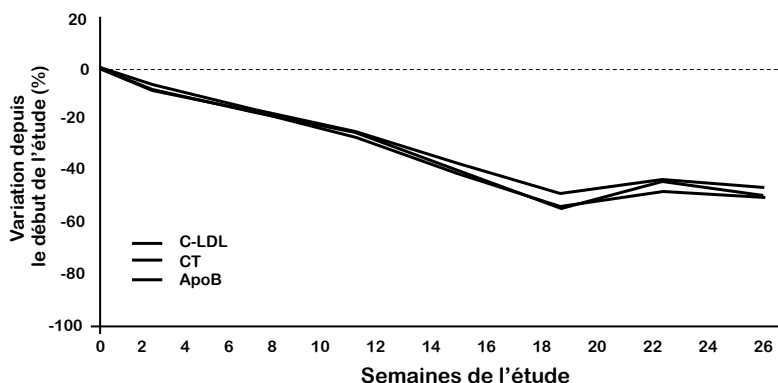
Atherosclerosis 2020;310:54-63

55



56

Lomitapide: impact sur le C-LDL, sur 26 semaines, chez des patients atteints d'HF HMO



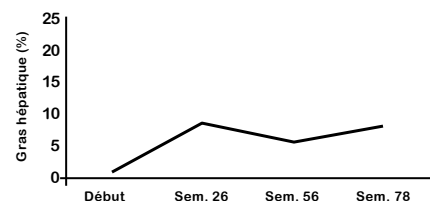
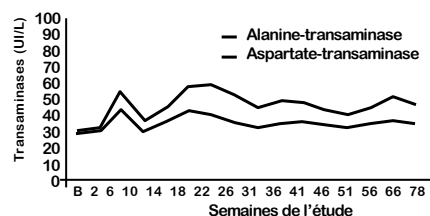
- 29 patients avec HF HMO ≥ 18 ans
- Traitement concomitant permis, y compris aphérèse
- Augmentation de la dose de 5 mg à 60 mg par jour

57

Lomitapide: effets indésirables

La plupart des patients ont présenté au moins un effet indésirable pendant l'étude
Effets les plus fréquents :

- effets indésirables GI (diarrhée et nausées - proportionnelles à la dose - motif le plus courant d'abandon du traitement)



58

Angiopoietin-like protein 3 ANGPTL3

- Protéine circulante d'origine hépatique
- Inhibition de la LPL et LE
- Déficience en ANGPTL3 associée à une
↓ de toutes les lipoprotéines
plasmatiques sauf la Lp(a), ↑ activité
LPL et LE, ↓ risque CV.
- iANGPTL3 → Augmente la clairance des
LRT → diminution de la production des
LDL



59

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 20, 2020

VOL. 383 NO. 8

Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia

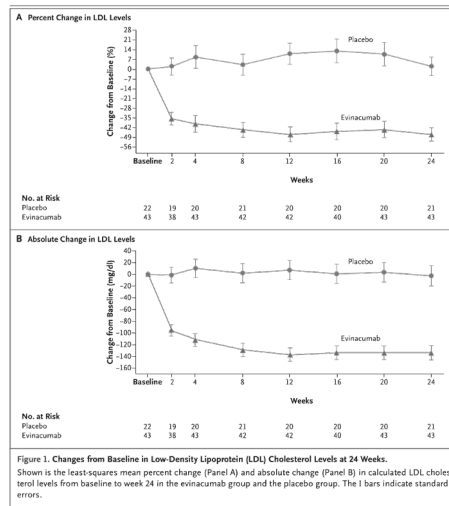
Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Robert S. Rosenson, M.D., Laurens F. Reeskamp, M.D.,
G. Kees Hovingh, M.D., Ph.D., John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., Paolo Rubba, M.D., Shazia Ali, Pharm.D.,
Poulabi Banerjee, Ph.D., Kuo-Chen Chan, Ph.D., Daniel A. Gipe, M.D., Nagwa Khilli, M.S., Robert Pordy, M.D.,
David M. Weinreich, M.D., George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Yi Zhang, Ph.D.,
and Daniel Gaudet, M.D., Ph.D., for the ELIPSE HoFH Investigators*



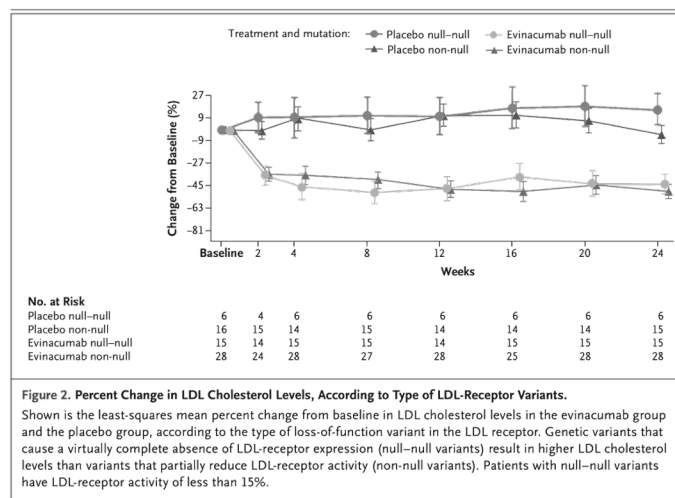
N Engl J Med 2020;383:711-20

60

Changes from Baseline in Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels at 24 Weeks



Percent Change in LDL Cholesterol Levels, According to Type of LDL-Receptor Variants





Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia

Albert Wiegman¹, MD, PhD; Susanne Greber-Platzer², MD; Shazia Ali, PharmD; M. Doortje Reijman³, MD; Eliot A Brinton⁴, MD; Min-Ji Chang⁵, MD, PhD; Shubha Srinivasan, MD, PhD; Carissa Baker-Smith⁶, MD, MPH; Seth Baum⁷, MD; Julie A. Brothers, MD; Jacob Hartz, MD, MPH; Patrick M. Moriarty⁸, MD; Jeanne Mendell, PhD, MPH; Sébastien Bihorel⁹, PharmD, PhD; Poulabi Banerjee¹⁰, PhD; Richard T. George¹¹, MD; Boaz Hirshberg, MD; Robert Pordy¹², MD

% change in LDL-C from baseline to week 24 (ITT)

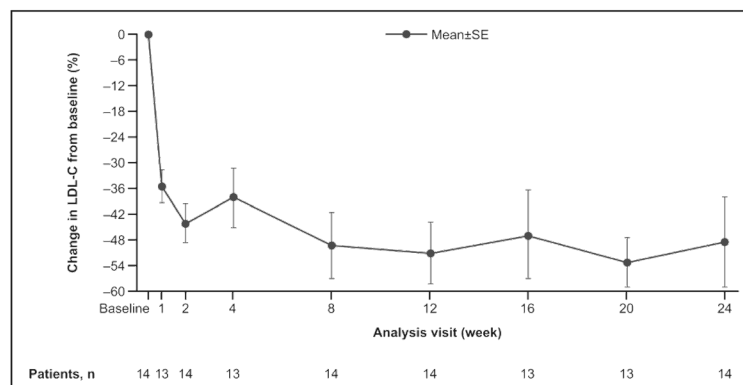
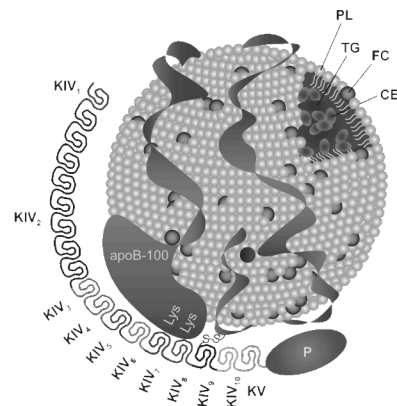


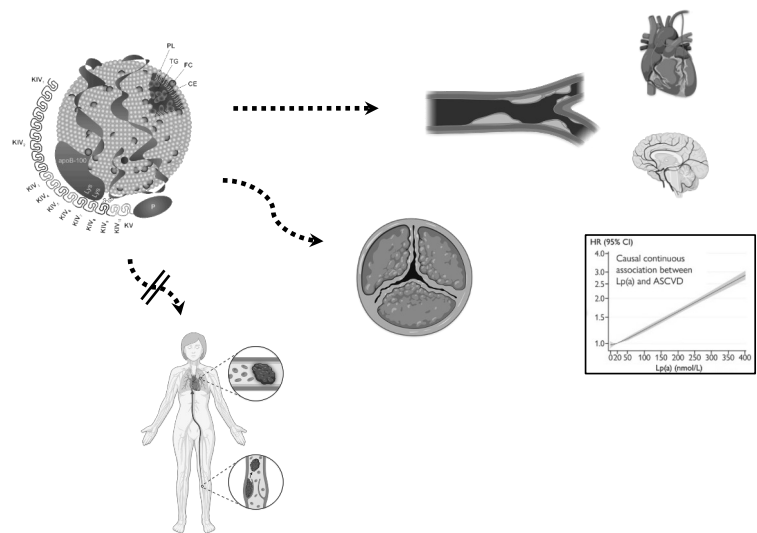
Figure 2. Percent change in calculated LDL-C from baseline to week 24 (intention-to-treat population).

Raw data are shown, as there were no missing data at the primary efficacy time point (24 weeks). LDL-C was calculated using the Friedewald equation except when triglycerides were >400 mg/dL (4.52 mmol/L) or calculated LDL-C was <25 mg/dL (0.65 mmol/L), in which case LDL-C was determined by beta quantification. LDL-C indicates low-density lipoprotein cholesterol; and SE, standard error.

Lipoprotéine (a)



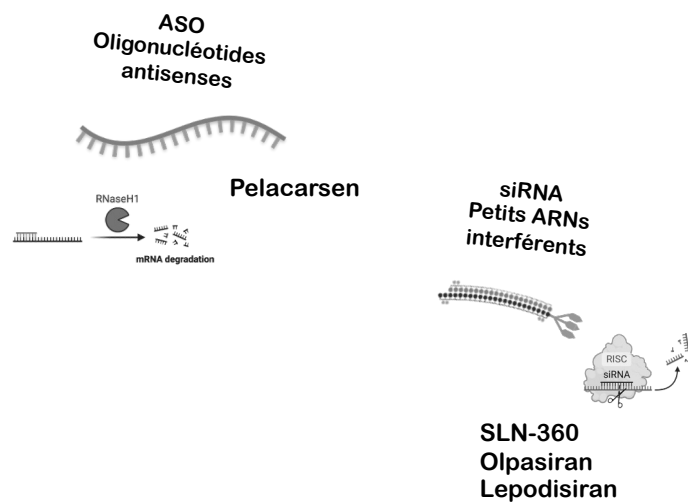
Lipoprotéine (a)



Lp(a)

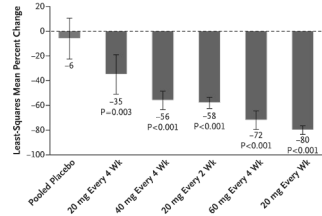
- **Héréditaire**
- **20% de la population (norm < 75 nmol/L)**
- **Varie peu sur une base individuelle**
- **Très variable dans la population N< 75 nmol/L (<10 – 1000 nmol/L)**
- **Peu de réponse au traitement**
- **Facteur de risque indépendant**

Inhibiteurs de la production de la lipoprotéine (a)



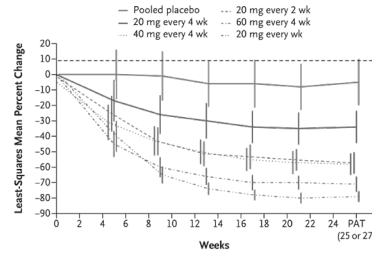
Efficacité du Pelacarsen: Phase II

A Change from Baseline to PAT in Lipoprotein(a) Level

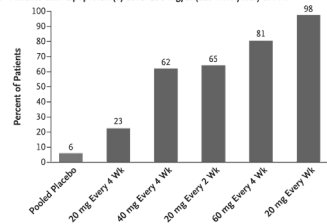


286 patients avec MVAS établie
Lp(a) > 150 nmol/L

B Change from Baseline over Time in Lipoprotein(a) Level



C Patients with Lipoprotein(a) Level ≤50 mg/dl (125 nmol/liter) at PAT



ORIGINAL ARTICLE

Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease

Michelle L. O'Donoghue, M.D., M.P.H., Robert S. Rosenson, M.D.,
Baris Gencer, M.D., M.P.H., J. Antonio G. López, M.D., Norman E. Lepor, M.D.,
Seth J. Baum, M.D., Elmer Stout, M.D., Daniel Gaudet, M.D., Ph.D.,
Beat Knusel, Ph.D., Julia F. Kuder, M.A., Xinhui Ran, M.S.,
Sabina A. Murphy, M.P.H., Huei Wang, Ph.D., You Wu, Ph.D.,
Helina Kassahun, M.D., and Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H.,
for the OCEAN(a)-DOSE Trial Investigators*

OCEAN(a)-DOSE TRIAL

- Multicentrique
- Internationale
- Randomisée
- Contrôlée par placebo
- Doses croissantes d'Olpasiran

71

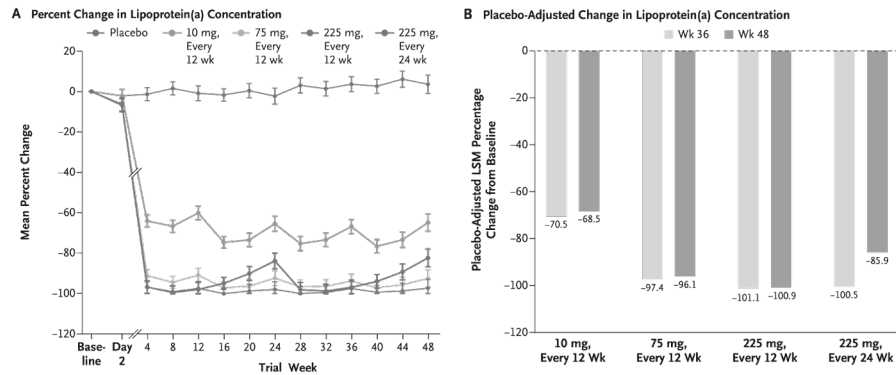
281 participants

Maladie cardiovasculaire établie et Lp(a) > 150 nmol/L

Placebo	Olpasiran			
	10 mg	75 mg	225 mg	225 mg
q 12 semaines				q 24 semaines
Total de 48 semaines				

72

% Change in Lp(a) and the Placebo-Adjusted Mean Percent Change from Baseline in the Lp(a) with Olpasiran at Weeks 36 and 48



UNIVERSITÉ
LAVAL

NEJM 2022;387:1855-64

73

Research

JAMA | Original Investigation

Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial

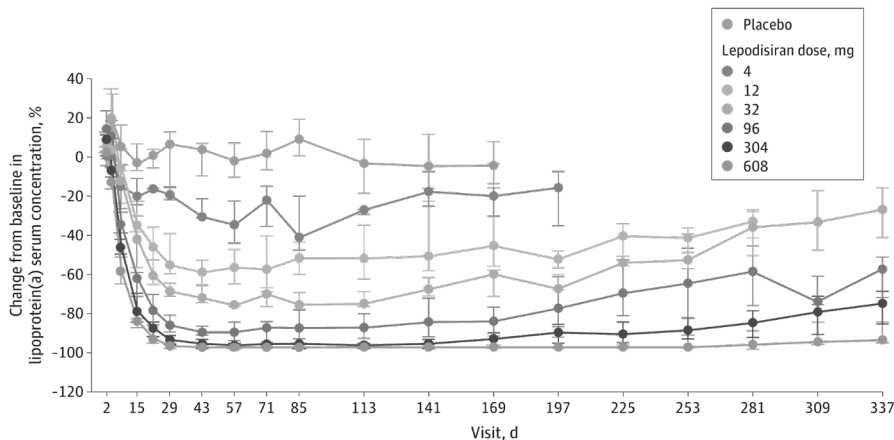
Steven E. Nissen, MD; Helle Linnebjerg, PhD; Xi Shen, PhD; Kathy Wolski, MPH; Xiaosu Ma, PhD; Shufen Lim, PhD; Laura F. Michael, PhD; Giacomo Ruotolo, MD, PhD; Grace Gribble, MS; Ann Marie Navar, MD, PhD; Stephen J. Nicholls, MBBS, PhD

UNIVERSITÉ
LAVAL

JAMA. 2023;330(21):2075-2083

74

Figure 3. Percentage Change in Levels of Lipoprotein(a) From Baseline to 336 Days (48 Weeks) After Administration



Hypercholestérolémie familiale homozygote

- Enfants, adolescents, adultes
- 1:200 000 au Québec à cause de l'effet fondateur
- Atteinte cardiovasculaire très sévère mais expression phénotypique variable selon la nature des mutations génétiques
- Aphérèse sélective des lipides
- Statines, ezetimibe, iPCSK9, lomitapide, evinacumab