

# Hypercholestérolémie familiale type IIa : à propos de 4 cas

L. Kedad, D. Meskine, S. Fedala, N. Fafa, Z. Toubal, H. Touat, M. Smaili.

Laboratoire d'Endocrinologie et Métabolisme Alger 1.

EPH Bologhine Ibn-Ziri

## INTRODUCTION:

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une pathologie rare dont la prévalence est estimée à 1/1000 000 cas pour la forme homozygote et à 1/500 cas pour la forme hétérozygote (1), la forme homozygote est caractérisée par une élévation majeure du LDLc associée à des xanthomes cutanéotendineux et à des manifestations athéromateuses, débutant précocement dans la vie à l'origine de complications cardiovasculaires prématurées (1,2).

## OBSERVATION :

Nous rapportons le cas de quatre jeunes patients présentant une hypercholestérolémie familiale dans sa forme homozygote, dont trois sont issus d'une même famille.

### Première famille :

Il s'agit de trois enfants, dont deux frères et une cousine du 1<sup>er</sup> degré, âgés respectivement de 19, 16 et 15 ans. Tous les patients présentent à l'examen clinique des xanthomes cutanés et tendineux. Les taux moyen de LDLc, de cholestérol total (CT), de HDLc et de triglycérides (TG) sont respectivement de 6,37g/l, 7g/l, 0,37g/l et 1,29g/l.

#### Cas N°1 :

Au plan cardiovasculaire le premier patient présente une maladie aortique à prédominance de sténose ainsi qu'une insuffisance mitrale grade I, une surcharge carotidienne au niveau du bulbe à gauche non sténosante, l'épaisseur intima média (EIM) est de 0,5 mm au niveau bilatéral, le patient a été mis sous Rosuvastatine (5 puis 20mg/j), puis sous Atorvastatine à dose progressive (80mg) associé à des mesures hygiéno-diététiques, ce patient est le seul à avoir bénéficié d'une plasmaphérèse.

#### Cas N°2 :

Le patient présente un échodoppler cardiaque normal avec une surcharge athéromateuse au niveau de la carotide et du bulbe bilatérale avec EIM de 0,8mm à droite et 0,6mm à gauche, par ailleurs l'échodoppler des membres inférieurs est sans anomalies pour les deux patients. Le patient a été mis sous Rosuvastatine puis sous Simvastatine 10mg/j.

#### Cas N°3 :

La troisième patiente présente au plan cardiovasculaire un rétrécissement aortique modéré ainsi qu'une insuffisance aortique excentrée minime, les valves mitrales sont remaniées avec une fuite minime sans sténose. La carotide commune droite proximale et primitive droite moyenne sont respectivement le siège d'une sténose à 60 et 50%. Au plan thérapeutique la patiente a été mise sous Atorvastatine (40mg/j) et Aspirine (100mg) associé aux mesures hygiéno-diététique.

### Deuxième famille :

#### Cas N°4 :

Le cas index de cette famille est représenté par une femme âgée de 31 ans issue d'un mariage consanguin, qui présente à l'examen clinique une xanthomatose cutanéotendineuse ainsi qu'un gérontoxon incomplet au niveau des deux yeux. Au plan biologique le CT et le taux de TG sont respectivement de 4,5g/l et 0,69g/l. Au plan cardiovasculaire; la coronarographie a objectivé des lésions tritrunculaires nécessitant une angioplastie ainsi qu'une sténose de 60% longue à la partie distale de l'artère carotide commune gauche, l'EIM est de 2mm. Au plan thérapeutique la patiente a été mise sous : Atorvastatine (80mg), Aspirine (100mg), Clopidogrel (75mg), Acébutolol (200mg), Ramipril (5mg) et Lovenox (0,4mg).

## DISCUSSION :

L'HF est dû à une mutation du gène du récepteur du LDL (LDLR), d'autres mutations ont été identifiées plus récemment tels que le gène codant pour l'ApoB, le LDLRAP1 (*LDL receptor adapter protein 1*) et la PCSK9 (*pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9*). Tous les patients présentent une hypercholestérolémie familiale type IIa dans sa forme homozygote selon les critères du registre Simon Broome et du network de la Dutch lipid Clinic (3). Hormis la patiente N°4 qui présente des complications cardiovasculaires sévères, les autres patients présentent un retentissement cardiovasculaire modéré et ce malgré une thérapeutique non optimisée, probablement en rapport avec le type de mutation (déficit complet ou partiel de LDLr) car il existe un lien entre la sévérité du phénotype et le taux de LDLc. Classiquement les premiers événements cardiovasculaires majeurs surviennent durant l'adolescence (4,5,6) cependant l'angor, l'infarctus du myocarde et le décès ont été rapporté plutôt durant l'enfance chez des patients avec déficit complet de LDLr (1,4,5,7,8) de même que la durée de l'HF qui est directement associée aux dépôts vasculaires et extravasculaires de cholestérol (9). Les patients n'ont pas atteints les objectifs thérapeutiques malgré des doses élevées d'Atorvastatine chez deux d'entre eux. Bien qu'ils aient une efficacité partielle, l'association à l'ézétimibe ou au séquestrant d'acides biliaire n'a pas été possible faute de disponibilité. La LDL-aphérèse aurait été le traitement de choix chez nos patients, mais elle n'est malheureusement pas disponible. Un seul patient a bénéficié d'une plasmaphérèse qui a été mal tolérée car le patient a présenté une hypotension sévère.

## CONCLUSION :

L'HF type IIa dans sa forme homozygote est une situation à très haut risque cardiovasculaire. La gravité du pronostic impose un dépistage et un traitement précoce par LDL apherèse. Le traitement médical associant statine et ezétimibe n'a qu'une efficacité partielle, le lomitapide et le mipomersen sont des traitements adjuvants en cours d'évaluation.

## BIBLIOGRAPHIE :

- 1-Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. eds, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York McGraw-Hill Information Services Company; 2001, p2863-2913.
- 2-Austin MA, Hutter CM, Zimmem RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a huge prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160:407-420.
- 3-Farnier M, Bruckert E, Boileau C, Krempf M. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales chez l'adulte: recommandations de la nouvelle société Française d'athérosclérose (NSFA). *Presse Med.* 2013; 42:930-950.
- 4-Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wiegers SE, Araujo L, Vohra Y, Defesche JC, Wilson JM, Rader DJ. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008;102:1438-1443.
- 5-Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-2207.
- 6-Al-Shaikh AM, Abdullah MH, Barclay A, Cullen-Dean G, McCrindle BW. Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiol Young* 2002;12:105-112.
- 7-Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsh M, Kroisboeck S, Geiger H. Sudden death in a 4-year-old boy: a near complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2011;158:167.
- 8-Gautschi M, Pavlovic M, Nuoffer JM. Fatal myocardial infarction at 4,5 years in a case of homozygous familial hypercholesterolemia. *JIMD Rep* 2012;2:45-50.
- 9-Smidt HH, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcic atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1996;77:575-580.