

# **(Traitement de) l'hypercholestérolémie familiale**

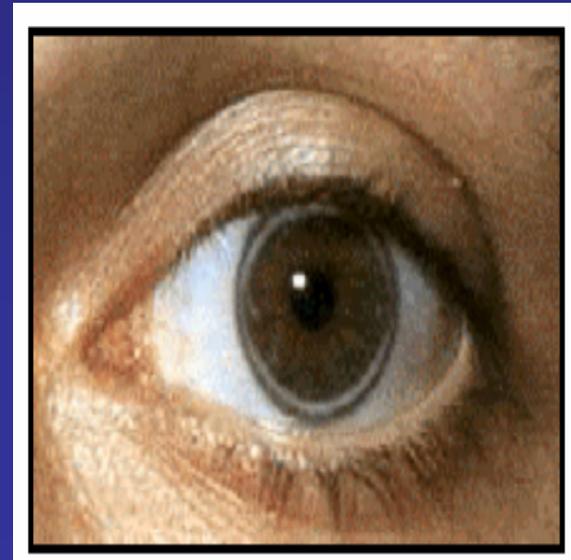
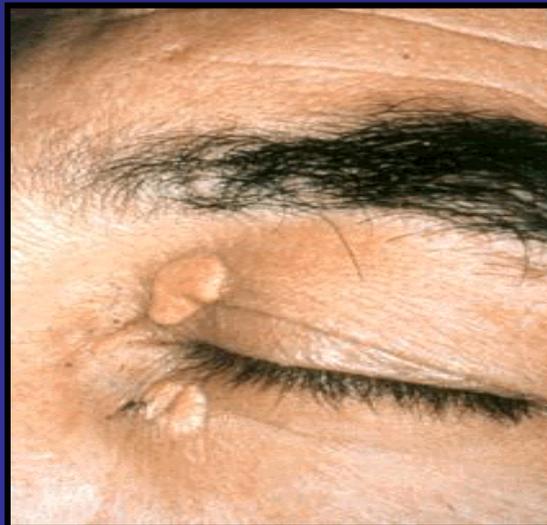
**Alexandre Fredenrich, Julien Algava**

*Diabétologie-Endocrinologie  
Hôpital Pasteur, CHU de Nice*

**5ème JCE, Nice, 7 février 2009**

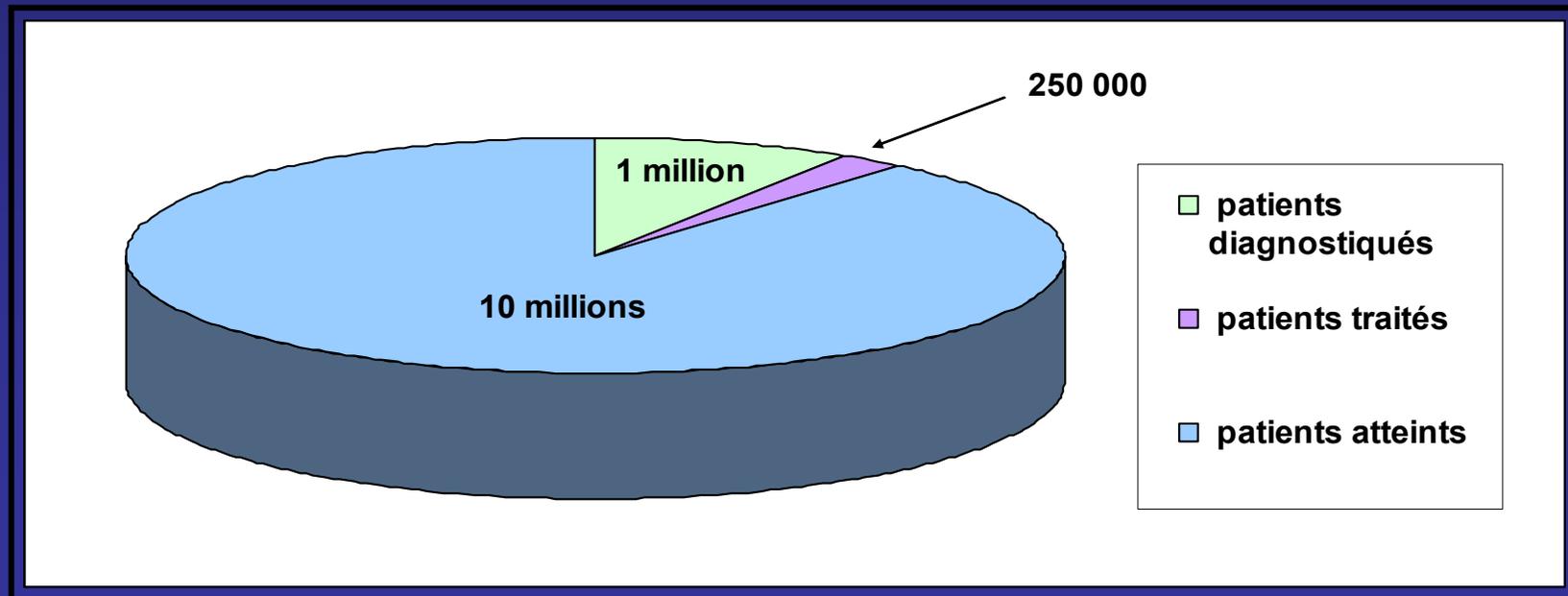
# Hypercholestérolémie

- Augmentation du CT et du LDL
  - Augmentation de l'ApoB
  - TG normaux
  - HDL normal
  - Type IIa
- 2 variétés
    - polygénique ( $< 3$  g/l) +++
    - monogénique (familiale)
      - mutation gène récepteur LDL sur chr. 19
      - hétéroZ (1/500) 3-5 g/l
      - homoZ (1/10<sup>6</sup>)  $> 5$  g/l
      - signes cliniques ++

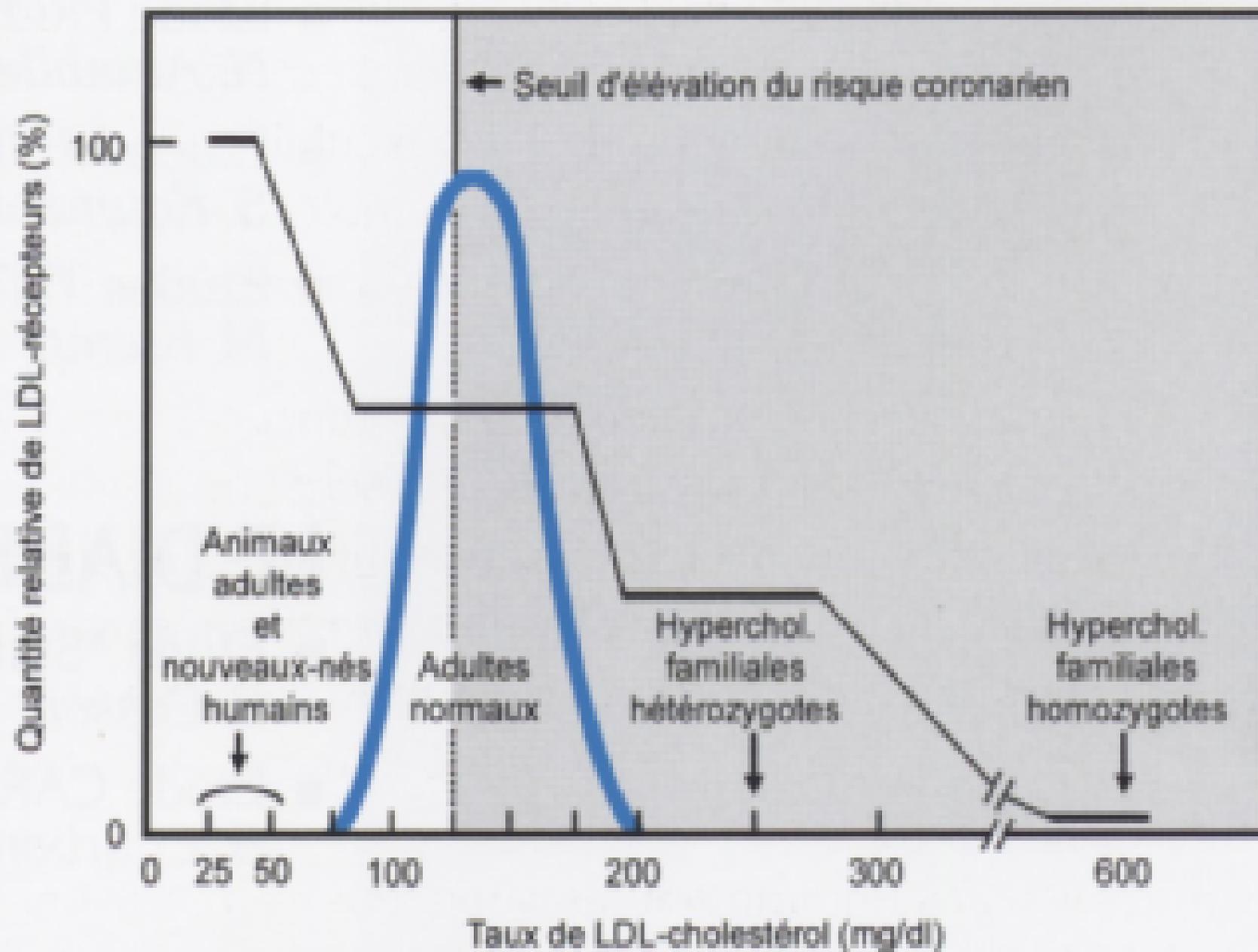


# Mutations LDLR

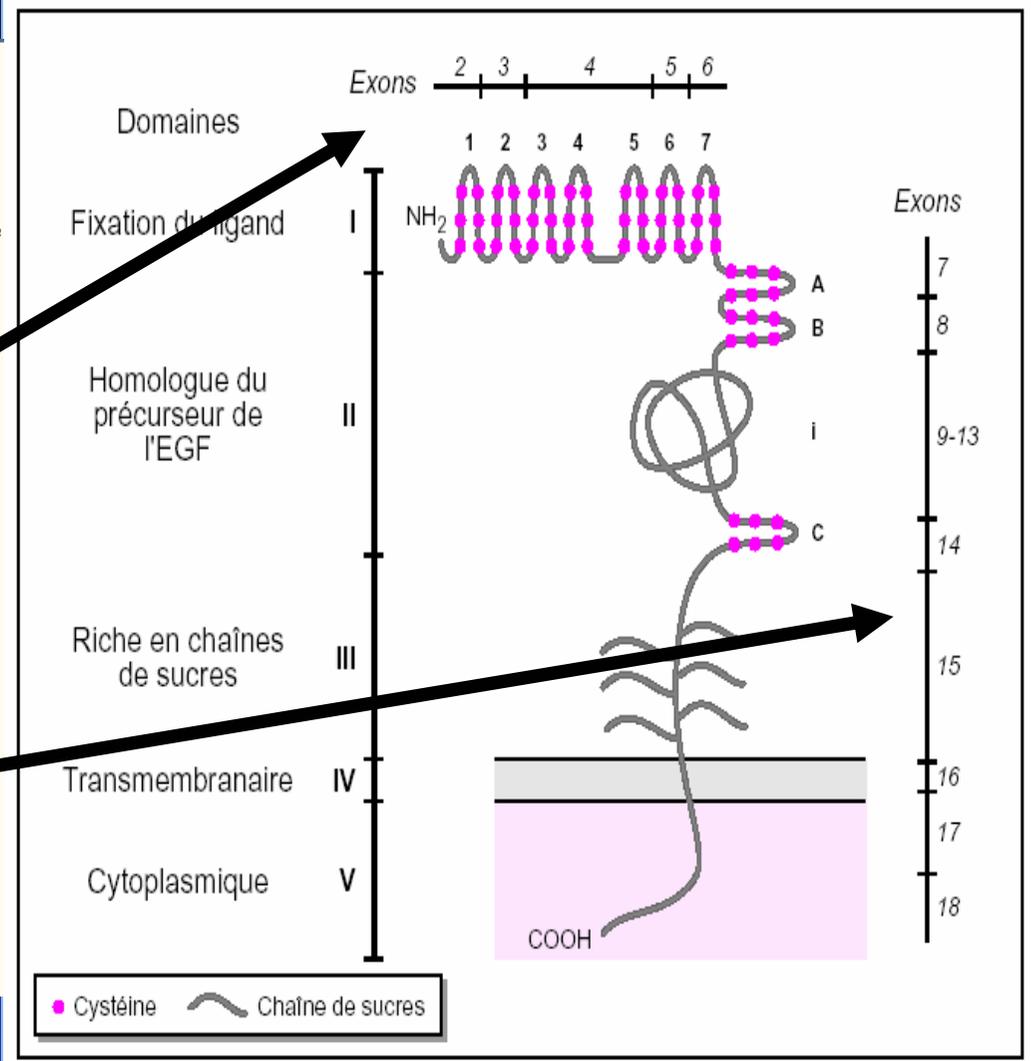
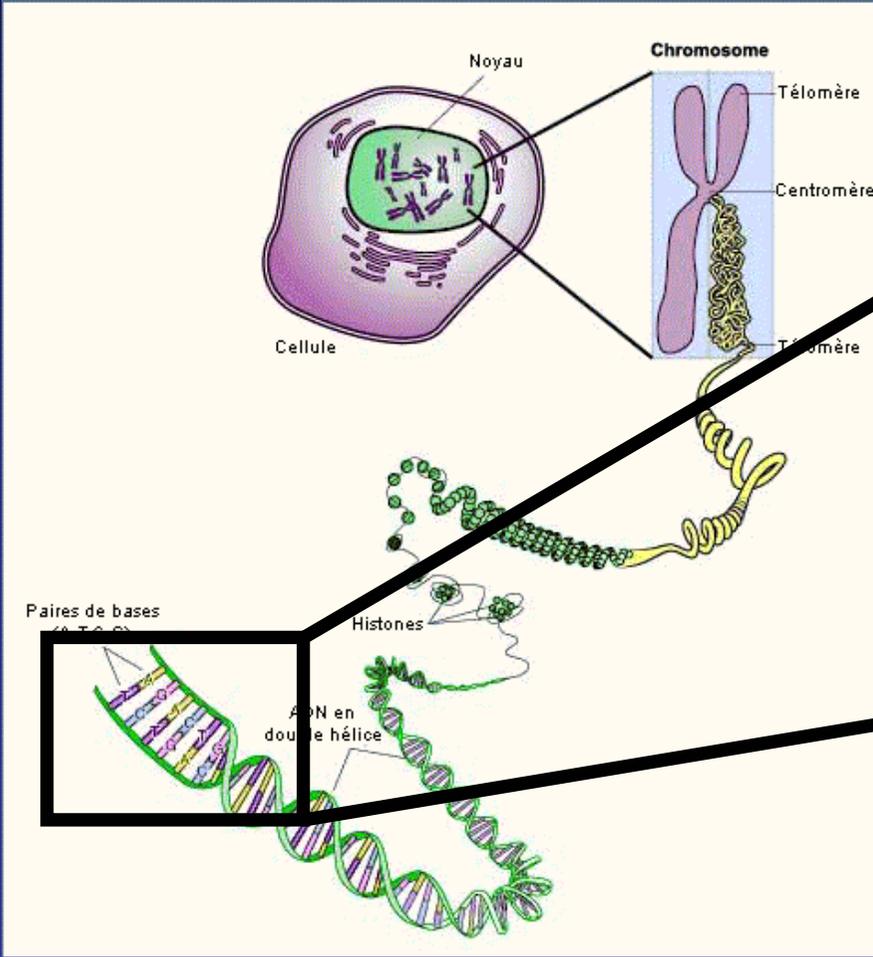
- Autosomique dominant
- Plus de 1000 mutations décrites
- Sur l'extrémité du bras court du chromosome 19 (19 exons et 17 introns)
- 1/500 mais :



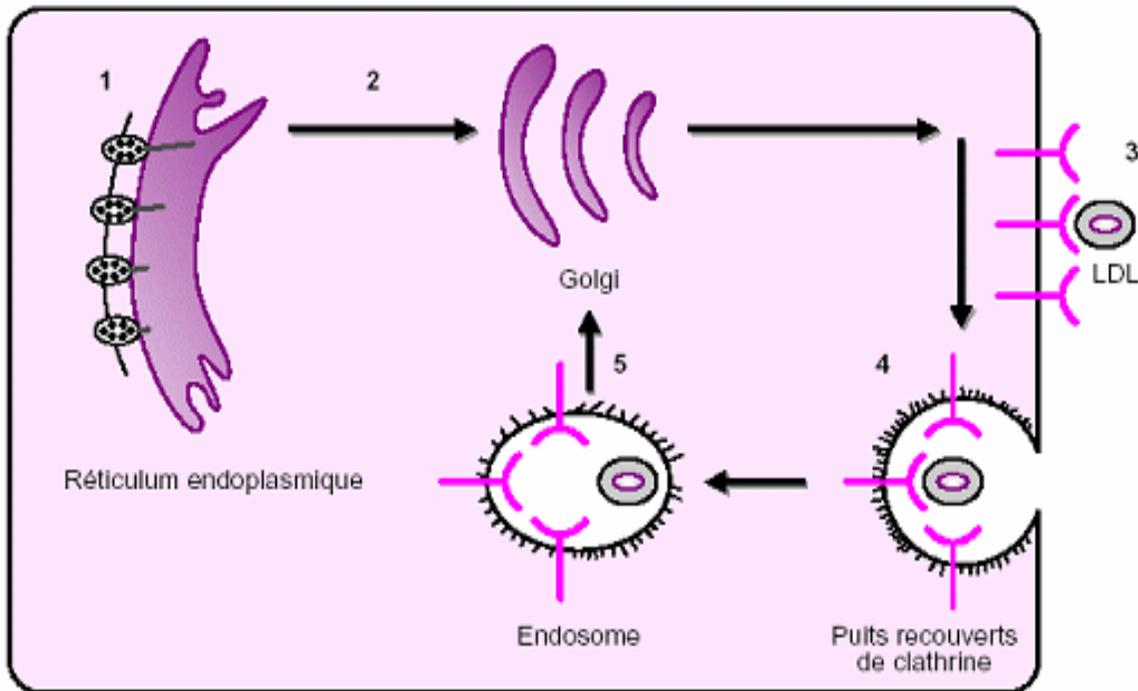




# Domaines de mutations



# Classe et type de mutations



Classe	Synthèse	Transport	Fixation	Internalisation	Recyclage
1	X				
2	→	X			
3	→	→	X		
4	→	→	→	X	
5	→	→	→	→	X

**Allèle défectif :**  
récepteurs  
présents mais  
fonctionnellement  
déficitaires

**Allèle nul :** pas de  
récepteur en  
surface cellulaire

# Tableau clinico-biologique = score

## Critères cliniques et biologiques hollandais pour le diagnostic des hétérozygotes

SCORE
-------

### HISTOIRE FAMILIALE

- |   |   |
|---|---|
| • Parent du 1 <sup>er</sup> degré avec une insuffisance coronaire prématurée ou cardiovasculaire prématurée | 1 |
| • Parent du 1 <sup>er</sup> degré avec des xanthomes et/ou un arc coréen                                    | 2 |
| • Parent du 1 <sup>er</sup> degré avec un taux de LDL > 2 g/l   | 2 |
| • Enfant avec un taux de LDL > 1.6 g/l  | 2 |
| • Parent du 1 <sup>er</sup> degré avec un taux de CT > 3 g/l  | 1 |

### HISTOIRE PERSONELLE

- |  |   |
|--|---|
| • Insuffisance coronaire prématurée ( ♂ < 55 ans, ♀ < 65 ans)              | 2 |
| • Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée | 1 |

### EXAMEN CLINIQUE

- |                                  |   |
|----------------------------------|---|
| • Xanthomes tendineux ou cutanés | 6 |
| • Arc coréen (< 40 ans)          | 4 |

### DONNEES BIOLOGIQUES

- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
| • LDL cholestérol > 3.3 g/l     | 8 |
| • LDL cholestérol 2.50-3.30 g/l | 5 |
| • LDL cholestérol 2.00-2.49 g/l | 3 |
| • LDL cholestérol 1.55-1.99 g/l | 1 |

### DIAGNOSTIC

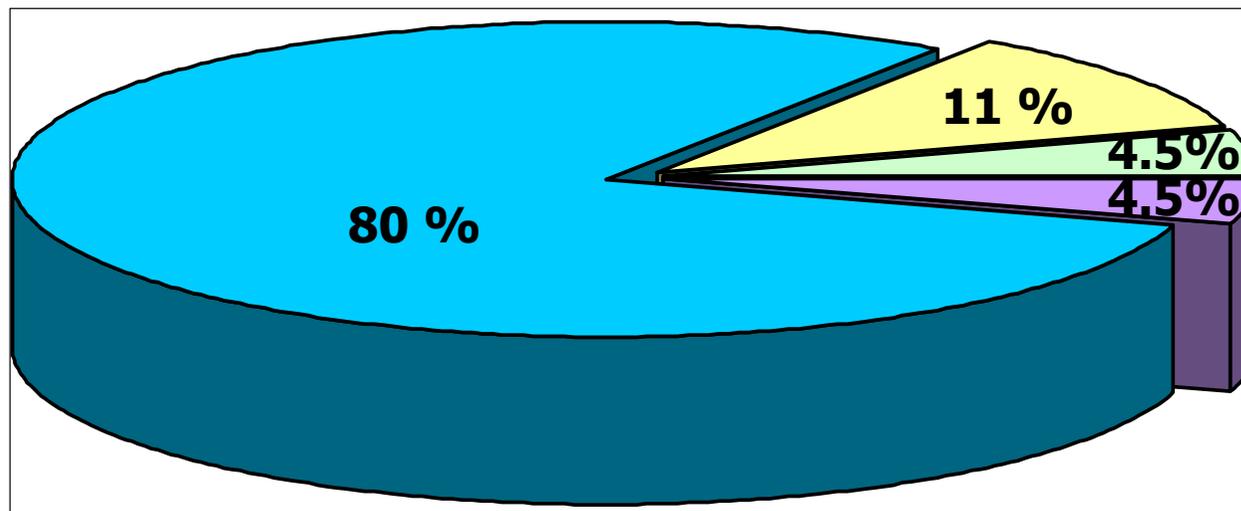
CERTAIN	> 8 points
PROBABLE	6-8 points
POSSIBLE	3-5 points

# **Objectifs de l'étude (Thèse J. Algava)**

- **Étude descriptive de la cohorte**
- **Corréler la sévérité des mutations génétiques avec le phénotype biologique et clinique des patients**

# Age et mode de découverte

- 88 patients (47 ♂ /41 ♀ ) répartis en 43 familles
- 65 adultes (32 ♂ /33 ♀ ), 23 enfants (15 ♂ /8 ♀ )
- Age moyen : adultes = 41 ans, enfants = 10 ans
- Age moyen découverte HC = 21 ans



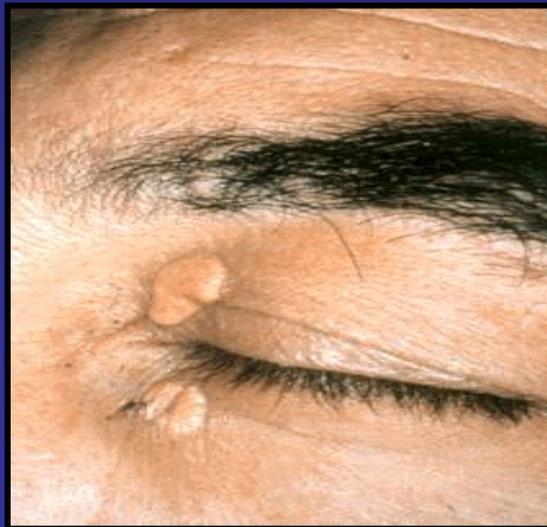
■ notion familiale   ■ bilan de routine   ■ accident cardiovasculaire   ■ pilule

# Clinique

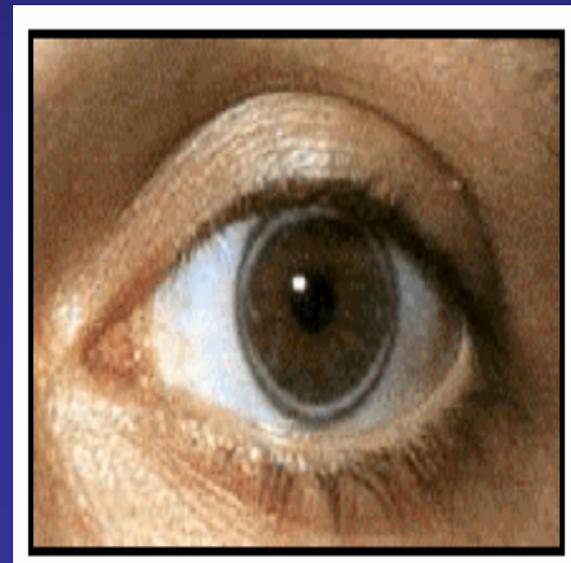
- IMC moyen adultes : Homme (24.5), Femme (23.3)
- 25 fumeurs (40 % des adultes)
- ATCD familiaux CV précoces 1er degré (30%)
- ATCD familiaux CV précoces 2ème degré (25%)



19 patients (21.5%)



3 patients (3.5%)



18 patients (21%)

# Événements cardiovasculaires

- **Angor** : 6 H / 4 F (15 % des adultes), âge moyen = 50 ans (35-70)
- **IDM** : 4 H / 2 F (9 % des adultes), âge moyen = 45 ans (36-53)
- **Geste cardiologique** : 6 H / 3 F (14 % des adultes), âge moyen = 47 ans (35-66)
  
- **AOMI** : 7 patients
- **Artérite carotidienne** : 11 patients
- **Endartériectomies** : 3 patients (52,57,57 ans)
- **AVC** : 1 patient (57 ans)

# Biologie

	ADULTE	ENFANT
CT (g/l)	3.79	3.07 +/- 1.13
LDL (g/l)	3.01	2.37 +/- 1.17
HDL (g/l)	0.54	0.58
TG (g/l)	1.25	0.67
Lp(a) (g/l)	0.37	0.42
Homocystéine (μmol/l)	10.9	6.7

## Notion d'unité statine (d'après l'étude STELLAR)

	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
<b>Prava</b>	20% 1 US	24% 1.2 US	30% 1.5 US	
<b>Simva</b>	28% 1.4 US	35% 1.75 US	39% 1.95 US	46% 2.3 US
<b>Atorva</b>	37% 1.85 US	43% 2.15 US	48% 2.4 US	51% 2.55 US
<b>Rosuva</b>	46% 2.3 US	52% 2.6 US	55% 2.75 US	

# Traitement

## Enfants :

- 7 enfants sous statine + ézétimibe (1.54 US)
- 6 enfants sous cholestyramine (2 sachets/j en moyenne)
- 1 enfant en aphérèse

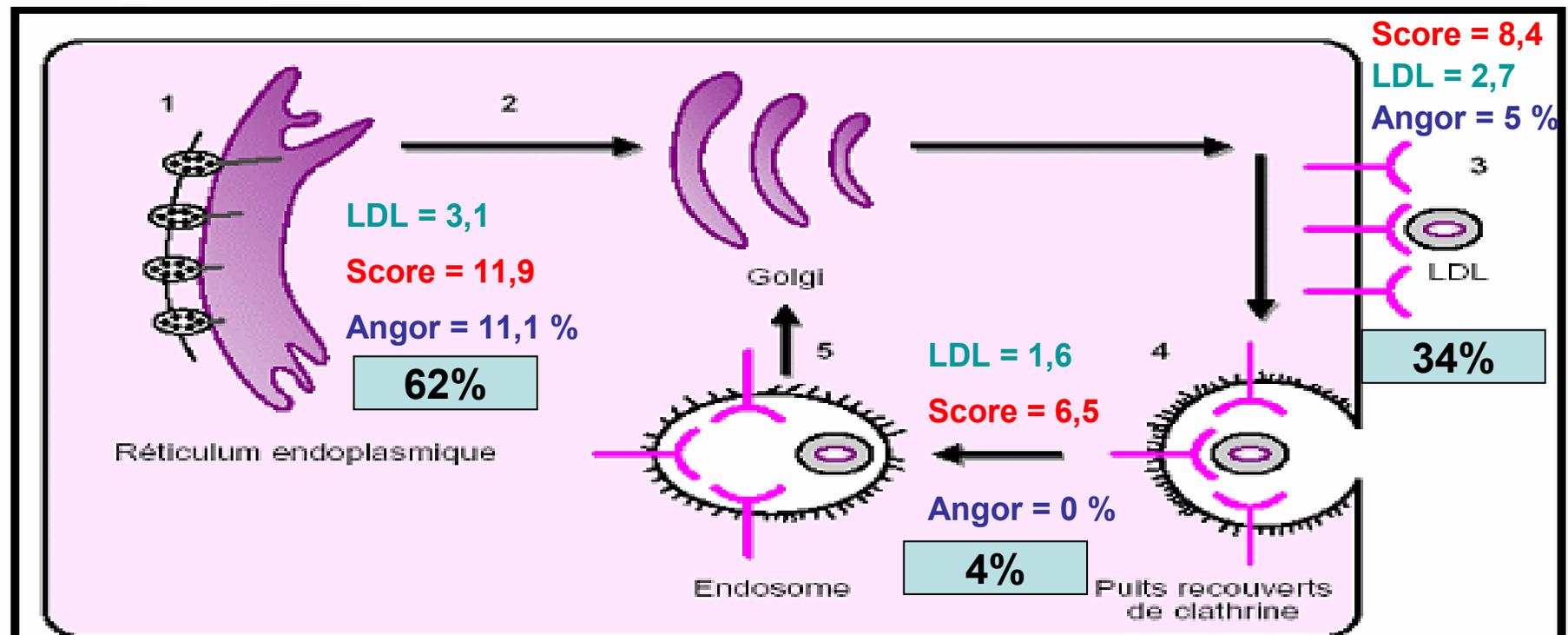
## Adultes :

- 34 patients sous statine : U.S. moyenne = 2.18
  - 16 patients sous statine seule : U.S. moyenne = 1.98
  - 18 patients sous statine + ézétimibe: U.S. moyenne = 2.35
- 2 patients sous ézétimibe seul
- 2 patients en aphérèse

**LDL avant traitement = 2.92 g/l,**

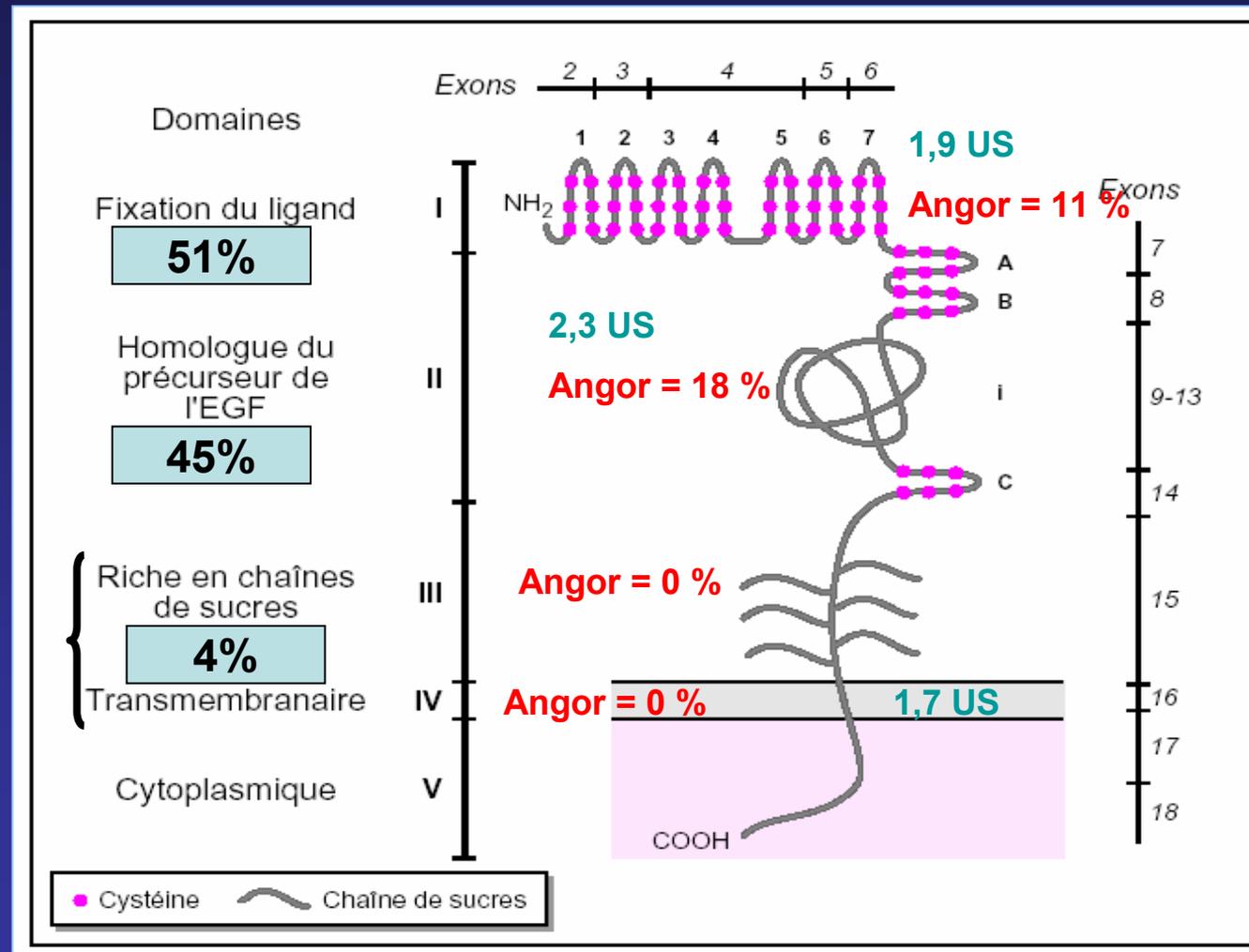
**LDL après traitement = 1.62 g/l (- 44.5%)**

# Phénotype / classe de mutation



Classe	Synthèse	Transport	Fixation	Internalisation	Recyclage
1	X				
2	→	X			
3	→	→	X		
4	→	→	→	X	
5	→	→	→	→	X

# Phénotype / domaine de mutation



## Conclusion

- Population **jeune** (âge moyen adultes = 41 ans)
- Découverte maladie **au début de l'âge adulte sur notion familiale**
- **40% tabagisme** à l'âge adulte
- Complications CV **précoces**, sévères, principalement **coronariennes**
- LDL moyen à 3 g/l chez l'adulte et 2.37 g/l chez l'enfant
- Mutations majoritairement de classe 1 et dans le domaine 1, 32% d'allèle nul
- Mutations les plus sévères : **Allèle nul, Classe 1, Domaine 2**

# Merci aux ...

- **Cardiologues**

- Dr BLANC
- Dr BOURLON
- Dr DOMEREGO
- Dr KALESKI
- Dr LENNE
- Pr MARCO
- Dr ROSSI
- Dr TOMI
- Dr WASSERMAN

- **Pédiatre**

- Dr MAS

- **Endocrinologues**

- Dr BEAUDET-DEGOUL
- Dr BLAIMONT
- Dr HIERONIMUS
- Dr ISSA-SAYEGH
- Dr KOZLOWSKI
- Dr ROCHEZ-FRAIBERG
- Dr SONKE
- Dr SOSSET
- Dr TORDJMAN

- **Biochimistes**

- Dr BAYER
- Dr BENLIAN

# Mais ...

170 / 2000 patients

## Critères cliniques et biologiques hollandais pour le diagnostic des hétérozygotes

SCORE

### HISTOIRE FAMILIALE

- Parent du 1<sup>er</sup> degré avec une insuffisance coronaire prématurée ou cardiovasculaire prématurée 1
- Parent du 1<sup>er</sup> degré avec des xanthomes et/ou un arc coréen 2
- Parent du 1<sup>er</sup> degré avec un taux de LDL > 2 g/l 2
- Enfant avec un taux de LDL > 1.6 g/l 2
- Parent du 1<sup>er</sup> degré avec un taux de CT > 3 g/l 1

### HISTOIRE PERSONELLE

- Insuffisance coronaire prématurée ( ♂ < 55 ans, ♀ < 65 ans) 2
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée 1

### EXAMEN CLINIQUE

- Xanthomes tendineux ou cutanés 6
- Arc coréen (< 40 ans) 4

### DONNEES BIOLOGIQUES

- LDL cholestérol > 3.3 g/l 8
- LDL cholestérol 2.50-3.30 g/l 5
- LDL cholestérol 2.00-2.49 g/l 3
- LDL cholestérol 1.55-1.99 g/l 1

### DIAGNOSTIC

CERTAIN	>8 points
PROBABLE	6-8 points
POSSIBLE	3-5 points