

Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant : que retenir des nouvelles recommandations ?

RÉSUMÉ : Le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie et la Nouvelle société française d'athérosclérose ont élaboré conjointement des recommandations pour le dépistage et la prise en charge des hypercholestérolémies primitives de l'enfant.

Cet article reprend les points principaux de ces recommandations qui précisent les éléments du diagnostic des hypercholestérolémies héréditaires à risque élevé, les modalités de leur dépistage, les principes et les modalités du traitement diététique ainsi que les indications et la surveillance du traitement médicamenteux.



→ **J. PH. GIRARDET***,
E. BRÜCKERT**

* Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Armand Trousseau, PARIS.

** Endocrinologie Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

L'hypercholestérolémie (HC) est un trouble fréquent chez l'enfant. Sont en effet considérées comme anormales les valeurs du cholestérol plasmatique supérieures au 95^e percentile de leur distribution dans la population pédiatrique générale [1, 2]. Cette définition implique donc que 5 % des enfants sont hypercholestérolémiques. Or, si ce n'est pas au cours de l'enfance que surviennent les complications cardiovasculaires de l'HC, plusieurs études ont montré que c'est très précocement, à partir de l'âge de 2 ou 3 ans, qu'apparaissent des lésions d'athérosclérose qui vont se développer silencieusement pendant l'enfance jusqu'à l'âge adulte. Ces études ont également montré que dès l'enfance l'extension des lésions d'athérosclérose est étroitement corrélée à la concentration de LDL-cholestérol plasmatique [3].

Cependant, toutes les HC de l'enfant ne comportent pas le même risque. Certaines d'entre elles, transmises de façon héréditaire

sur un mode dominant, comportent un risque élevé d'accidents cardiovasculaires prématurés à l'âge adulte et une diminution de l'espérance de vie [4]. Ces formes monogéniques graves, dont la plus fréquente est l'HC familiale (HF), due à une mutation sur le gène des récepteurs du LDL, peuvent relever d'un traitement hypocholestérolémiant dès l'enfance afin de stopper ou ralentir le développement de lésions d'athérosclérose encore silencieuses et de prévenir l'insuffisance coronarienne prématurée de l'adulte.

Ces données ont conduit le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie et la Nouvelle société française d'athérosclérose à élaborer conjointement des recommandations pour la prise en charge des HC primitives de l'enfant afin de préciser les éléments du diagnostic des HC héréditaires à risque élevé, les modalités de leur dépistage, les principes et les modalités du traitement diététique ainsi que les indications et la surveillance du traitement médicamenteux [5].

Démarche diagnostique et dépistage des formes héréditaires à risque élevé

1. L'HF est la plus fréquente des formes monogéniques héréditaires d'HC

Transmise sur le mode dominant, elle est due à une mutation sur le gène des récepteurs des particules LDL. Il s'agit d'un trouble fréquent dont la prévalence à l'état hétérozygote est estimée à 1/500 [6]. Cliniquement silencieuse pendant l'enfance, sa seule expression constante et détectable dès le plus jeune âge est l'élévation isolée du LDL-cholestérol qui peut atteindre des valeurs supérieures à deux fois la normale de façon permanente et fixe pendant toute l'enfance [7]. Il s'agit d'une maladie grave, car elle est associée à un risque élevé de complications cardiovasculaires précoces chez le jeune adulte [4, 8]. D'autres hypercholestérolémies monogéniques dominantes, athérogènes, ont été plus récemment identifiées, notamment la déficience familiale en apolipoprotéine B100 due à une mutation sur le gène de cette apolipoprotéine, ligand des particules LDL aux récepteurs [9].

2. La démarche diagnostique

Devant un enfant hypercholestérolémique, elle consiste donc à confirmer l'hyper-LDL-cholestérolémie, à affirmer son caractère primitif par un examen clinique soigneux à la recherche d'une pathologie causale, à rechercher d'autres facteurs de risque associés (obésité, HTA, tabagisme passif ou actif), puis à identifier, à traiter et à surveiller les formes monogéniques particulièrement athérogènes [5].

3. Identification des formes monogéniques sévères

En raison de leur risque élevé de morbi-mortalité cardiovasculaire prématurée, l'identification des formes monogéniques dominantes d'HC est essentielle, car elles

relèvent d'une prise en charge spécifique et souvent d'un traitement médicamenteux. Leur diagnostic repose sur la recherche des antécédents familiaux et sur le profil biologique de l'enfant.

La transmission étant dominante, un des deux parents et, statistiquement, la moitié des frères et sœurs sont également hypercholestérolémiques. L'enquête familiale doit donc comporter un dosage du cholestérol chez les apparentés du 1^{er} degré et rechercher la prise de médicaments hypocholestérolémifiants et/ou l'existence d'accidents cardiovasculaires prématurés dans les familles paternelle et maternelle.

Certains critères cliniques et biologiques sont statistiquement prédictifs d'une forme héréditaire. Ce sont :

- l'existence de complications cardiovasculaires prématurées chez un parent ou un grand-parent et/ou la notion d'un traitement hypocholestérolémifiant chez un des deux parents,
- un LDL-cholestérol initialement supérieur à 250 mg/dL et restant supérieur à 190 mg/dL après 4 à 6 mois de traitement diététique [10].

Au terme de cette enquête, il est possible de distinguer ces formes monogéniques des formes polygéniques. Au cours de ces dernières, le cholestérol plasmatique est souvent moins élevé que dans les formes monogéniques, et surtout, on ne retrouve pas dans la famille les caractéristiques d'une transmission mendélienne dominante. Cette anomalie résulterait de l'expression de plusieurs gènes (chacun ayant un effet mineur mais s'additionnant) associée à des facteurs environnementaux, notamment alimentaires. Leur risque à l'âge adulte n'est pas connu de façon précise.

Quand le diagnostic est difficile, l'étude génétique à la recherche d'une mutation sur le gène du récepteur LDL ou celui de l'apolipoprotéine B100 est essentielle pour le diagnostic [5,6].

4. Le dépistage : quand et à quel âge doser le cholestérol ?

Les HC monogéniques, et notamment l'HF, sont des affections qui réunissent toutes les caractéristiques justifiant un dépistage. Ce sont des maladies fréquentes, graves, donnant lieu à des complications sévères et précoces, et qui bénéficient d'un traitement efficace et d'une méthode de dépistage simple et peu onéreuse. Les modalités du dépistage restent cependant débattues.

Comme il s'agit d'une affection dominante, un dépistage individuel ciblé en fonction des antécédents familiaux est habituellement recommandé. Il est proposé de doser le cholestérol chez les enfants de plus de 3 ans ayant une histoire familiale chez un parent ou grand-parent, soit d'accidents cardiovasculaires précoces survenus avant 55 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes, à type d'insuffisance coronarienne, d'artérite ou d'accident vasculaire cérébral, soit d'HC supérieure à 240 mg/dL [1,2].

Pendant, le dépistage ciblé a une efficacité médiocre : la moitié seulement des enfants ayant une HF auraient été dépistés en appliquant les critères ci-dessus, et 30 à 60 % des enfants avec HF ne sont pas identifiés par cette stratégie de dépistage. Il apparaît donc souhaitable de généraliser le dépistage de l'HC à tous les enfants par une détermination du LDL-cholestérol entre les âges de 3 et 9 ans. Cela constitue de plus une opportunité supplémentaire pour dépister plus précocement le parent transmetteur qui ignore souvent le niveau de sa cholestérolémie [5,11].

Le traitement diététique

Toutes les HC de l'enfant, quels que soient leur mécanisme et leur niveau, relèvent en première intention d'un traitement diététique [1, 5]. Ce traitement

ne doit en aucun cas donner lieu à un régime restrictif, mais repose sur des recommandations d'équilibre alimentaire adaptées à l'âge [5,12]. Il consiste principalement à corriger les erreurs alimentaires les plus fréquentes :

- **En limitant les apports en graisses animales riches en acides gras saturés** (charcuteries, viandes grasses, beurre, crème fraîche, lait entier, fromages...) au profit des viandes maigres, des volailles, des laits et laitages partiellement écrémés, des poissons, ainsi que de certaines matières grasses végétales : huiles d'olive, d'arachide, de tournesol, de maïs, ou de colza, riches en acides gras mono- ou polyinsaturés.

- **En réduisant les graisses cachées dans les aliments industriels** souvent riches en acides gras saturés et trans (viennoiseries, pâtisseries, biscuits, barres chocolatées, plats cuisinés,...).

- **En encourageant la consommation des aliments riches en fibres** (fruits et légumes) qui doivent être proposés à chaque repas, quelle que soit leur forme : crus, cuits, compotes, salades.

- **En veillant à maintenir des apports caloriques normaux pour l'âge.**

Lorsqu'il est correctement appliqué, le traitement diététique est efficace et permet de diminuer d'environ 10 % le LDL-cholestérol plasmatique dans les HF et souvent de le normaliser dans les HC polygéniques [10]. Il doit être poursuivi au moins 6 mois avant d'évaluer son effet et d'envisager un éventuel traitement médicamenteux.

Indications du traitement médicamenteux

1. Indications

Il n'existe pas chez l'enfant d'étude à long terme évaluant le bénéfice car-

diovasculaire des hypolipémiants. Cependant l'efficacité du traitement par statine a été démontrée sur un critère artériel intermédiaire, l'épaisseur intima-média carotidienne.

Un traitement médicamenteux doit être envisagé sur avis spécialisé dans certaines formes primitives sévères d'HC (formes monogéniques essentiellement). Il est indiqué chez les enfants ayant une HC monogénique lorsque le LDL-cholestérol reste supérieur à 190 mg/dL, après une période d'au moins 6 mois de mesures hygiéno-diététiques. Ce seuil peut être abaissé à 160 mg/dL s'il existe d'autres facteurs de risque (HTA, obésité, tabagisme passif ou actif, diabète, HDL-cholestérol bas, Lp(a) supérieure ou égale à 0,50 g/L). Un traitement médicamenteux peut être proposé à partir de 8 ans. Un traitement plus précoce peut être justifié dans des formes sévères ou en cas d'antécédent familial cardiovasculaire majeur et précoce [5]

2. Moyens thérapeutiques

Les deux classes thérapeutiques recommandées chez l'enfant, sauf exception, sont les statines et les résines. Toutes les études les concernant ont été réalisées chez des enfants après recommandations diététiques.

>>> **Les statines** sont des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, enzyme clé de la synthèse endogène du cholestérol. Elles entraînent une diminution dose-dépendante du LDL-cholestérol et de façon moins marquée une diminution des triglycérides plasmatiques avec augmentation encore plus modeste du HDL-cholestérol.

Plusieurs méta-analyses pédiatriques ont été publiées. La méta-analyse d'Arambepola *et al.* [13] concerne exclusivement les enfants souffrant d'HF et a regroupé 11 études dont 8 étaient randomisées en groupes parallèles. Au total, 947 enfants de 8 à 18 ans ont été inclus. La

baisse moyenne, exprimée en pourcentage du LDL-cholestérol, était de 32 % ($p < 0,0001$). En parallèle, la baisse des triglycérides plasmatiques n'était pas significative et l'augmentation, certes significative mais modeste, du HDL-cholestérol était de 3,4 %. La tolérance globale des statines était excellente, sans différence entre les études (avec différentes statines) par rapport aux groupes placebo. Une autre méta-analyse a été publiée par Avis HJ *et al.* [14]. La différence principale avec la précédente vient de l'inclusion des seuls essais randomisés en double aveugle avec comparaison à un placebo.

Lorsque l'âge et la concentration de LDL-cholestérol justifient un traitement médicamenteux, il est à l'heure actuelle recommandé de choisir comme traitement de première intention une statine dont l'efficacité et la tolérance chez l'enfant ont fait l'objet d'études. La dose efficace la plus faible doit être utilisée lors de la première prescription [5,15].

Les études récentes ont justifié l'Autorisation de Mise sur le Marché pour trois statines, la pravastatine 10 et 20 mg, l'atorvastatine 10 mg et la rosuvastatine 5 mg.

>>> Les résines

Le recours à une résine est justifié en cas d'intolérance aux statines [5]. Les résines diminuent l'absorption intestinale des acides biliaires. Elles interrompent leur cycle entéro-hépatique et entraînent une augmentation de la demande hépatique en cholestérol pour la synthèse des acides biliaires et, par conséquence, stimulent les récepteurs hépatiques des LDL. Les effets secondaires sont d'ordre digestif (constipation, dyspepsie), une diminution de la concentration plasmatique de vitamine D s'observe avec de plus fortes doses. Leur palatabilité désagréable est souvent responsable d'une mauvaise observance thérapeutique chez l'enfant.

Une étude a analysé l'impact de la prise quotidienne de deux sachets de colestyramine (8 grammes) chez des enfants ayant une HF hétérozygote. Une baisse du LDL-cholestérol a été observée (-16,9 % à -18,6 %). Sur les 72 enfants inclus, 21 ont arrêté le traitement en raison du goût désagréable du médicament [16].

Objectifs thérapeutiques et surveillance

Le traitement des HC primitives polygéniques et des HC associées à l'obésité est uniquement diététique. Son efficacité doit être surveillée par un bilan lipidique annuel.

En cas de traitement médicamenteux, l'objectif thérapeutique est d'abaisser la concentration plasmatique de LDL-cholestérol le plus près possible des valeurs normales pour l'âge, et dans tous les cas au-dessous de 1,60 g/L. L'obtention de cet objectif est évaluée après 1 à 3 mois de traitement, puis sa pérennisation tous 6 mois. Par ailleurs, une surveillance clinique (croissance staturo-pondérale, déroulement pubertaire) et biologique (transaminases, CPK) doit être effectuée 1 à 3 mois après le début du traitement médicamenteux, puis au minimum chaque année. Les valeurs seuils devant conduire à l'interruption du traitement sont de 3 fois

la limite supérieure de la norme pour les transaminases et de 5 fois la limite supérieure de la norme pour la CPK [5].

Bibliographie

1. DANIELS SR, GREER FR and the committee on nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*, 2008; 122: 198-208.
2. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 1992; 89: 525-584.
3. BERENSON GS, SRINIVASAN ST, BAO W *et al.* for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1650-1656.
4. GOLDSTEIN JL, HOBBS HH, BROWN MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Eds. The metabolic basis of inherited disease. New York: Mc Graw-Hill, 2001; 2863-2913.
5. GIRARDET JP, LUC G, RIEU D *et al.* Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant: recommandations du Comité de nutrition de la Société française de Pédiatrie et de la Nouvelle société française d'athérosclérose. *Arch Pediatr*, 2011; 18: 217-229.
6. AUSTIN MA, HUTTER CM, ZIMMERN RL *et al.* Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*, 2004; 160: 407-420.
7. CIVEIRA F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2004; 173: 55-68.
8. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*, 1999; 142: 105-112.
9. VIOLA S, BENLIAN P, MORALI A *et al.* Apolipoprotein B Arg3500Gln mutation prevalence in children with hypercholesterolemia: a French multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001; 33: 122-126.
10. BENLIAN P, TURQUET A, CARRAT F *et al.* Diagnosis scoring for clinical identification of children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009; 48: 456-463.
11. WALD DS, BESTWICK JP, WALD NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia: screening strategy based on a meta-analysis. *B Med J*, 2007; 335: 599.
12. LEBARS MA, RIEU D, GIRARDET JP. Traitement diététique de l'hypercholestérolémie de l'enfant. *Arch Pediatr*, 2010; 17: 1126-1132.
13. ARAMBEPOLA C, FARMER AJ, PERERA R. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2007; 195: 339-347.
14. AVIS HJ, VISSERS MN, STEIN EA *et al.* A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27: 1803-1810.
15. MCCRINDLE BW, URBINA EM, DENNISON BA *et al.* Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*, 2007; 115: 1948-1967.
16. TONSTAD S, KNUDTZON J, SIVERTSEN M *et al.* Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*, 1996; 129: 42-49.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.