

## Cas cliniques en lipidologie

# Une hypercholestérolémie d'allure familiale



**E. BRUCKERT**

Service d'Endocrinologie-métabolisme et Prévention des maladies cardiovasculaires, Hôpital Pitié-Salpêtrière (APHP) et Institut hospitalo-universitaire cardiométabolique, PARIS.

### ■ Observation

Un patient de 58 ans est adressé pour avis et diagnostic génétique d'hypercholestérolémie familiale. Le cardiologue a vu le patient une première fois après un infarctus inaugural survenu à l'âge de 52 ans.

Ses antécédents sont surtout marqués par une histoire familiale avec de nombreux antécédents cardiovasculaires précoces (son père a fait un infarctus à 43 ans ainsi que deux de ses oncles). Le propositus n'a jamais fumé. Il a deux enfants de 25 et 33 ans qui n'ont pas encore réalisé de bilan lipidique. Le patient suit assez rigoureusement les conseils diététiques. La pression artérielle a toujours été normale. Le poids est de 79 kg pour une taille de 1,84 m, soit un IMC de 23,3 kg/m<sup>2</sup>. Il n'y a pas de diabète (confirmé par une mesure normale de l'hémoglobine glyquée). À l'examen, le patient n'a pas de xanthome tendineux. Enfin, il n'a pas de cause secondaire de dyslipidémie.

### ■ Bilan lipidique

**Au bilan lipidique réalisé sous traitement** comprenant, entre autres, de l'atorvastatine 80 mg depuis l'infarctus, il y a :

- un cholestérol total à 1,44 g/L ;
- un HDL-c à 0,59 g/L ;
- une triglycéridémie à 1,30 g/L ;
- un LDL-c calculé à 0,85 g/L.

### ■ Questions

>>> **Question 1 :** comment interpréter ce bilan lipidique ?

>>> **Question 2 :** faut-il – et alors comment – améliorer le traitement vis-à-vis des paramètres lipidiques ?

>>> **Question 3 :** quel bilan génétique demander ?

### ■ Commentaire et interprétation du bilan lipidique

>>> **Réponse 1 :** le patient est en prévention cardiovasculaire secondaire et n'est donc pas à l'objectif de LDL-c, qui est de moins de 0,55 g/L conformément aux recommandations pour la prise en charge de dyslipidémies de 2019 de la Société européenne de cardiologie et de la Société européenne d'athérosclérose.

>>> **Réponse 2 :** un traitement par de l'ézétimibe 10 mg par jour doit donc être ajouté, ce qui est fait. Au bilan lipidique, un mois plus tard, il y a un cholestérol total à 1,58 g/L, un HDL-c à 0,55 g/L, une triglycéridémie à 1,28 g/L et un LDL calculé à 0,83 g/L. Le traitement n'a eu aucune efficacité.

>>> **Réponse 3 :** la génétique est utile dans ce cas en raison de l'histoire familiale, mais il manque des informations pour faire le diagnostic phénotypique d'hypercholestérolémie familiale. En particulier, l'existence de l'hypercholestérolémie depuis l'enfance chez le patient, une hypercholestérolémie chez les enfants et le bilan initial du patient (il a été mis d'emblée sous atorvastatine 80 mg après l'infarctus) auraient orienté ou pas vers cette forme familiale. Un bilan génétique est cependant effectué qui ne fait pas apparaître de mutation

pour les gènes de l'apolipoprotéine B, du récepteur du LDL et de PCSK9.

### ■ Suite du cas

Un des enfants – le plus jeune, qui est âgé de 25 ans – a accepté de faire un bilan lipidique dont le résultat est le suivant :

- cholestérol total : 2,60 g/L ;
- HDL-c : 0,49 g/L ;
- triglycéridémie : 1,20 g/L ;
- LDL-c calculé : 1,87 g/L.

#### 1. De nouvelles questions se posent

Comment interpréter l'histoire associant une résistance thérapeutique, une hyperlipidémie chez son fils, la négativité de la génétique et les antécédents familiaux cardiovasculaires importants ?

#### 2. Quelle conduite à tenir ?

La première cause de la résistance thérapeutique est le défaut d'observance. Le patient dit avoir pris très régulièrement le traitement.

Il faut donc demander un dosage de la lipoprotéine (a) ou Lp(a) en raison de la dyslipidémie chez son fils très jeune alors qu'il n'y a pas d'anomalie décelée au bilan génétique demandé en raison

## Cas cliniques en lipidologie

de l'histoire familiale cardiovasculaire et, enfin, en raison de la résistance au traitement.

À ce bilan, il y a une élévation majeure de la Lp(a) : 2,35 g/L. Le seuil athérogène est de 0,50 g/L et un niveau supérieur à 1,80 g/L est, en termes de risque cardiovasculaire, l'équivalent d'une hypercholestérolémie familiale.

### 3. Le dosage de la Lp(a)

La Lp(a) est une lipoprotéine qui a les mêmes caractéristiques de densité et de dimensions que les particules LDL. Plusieurs études génétiques et méta-analyses ont montré que la Lp(a) est un facteur indépendant de risque cardiovasculaire. Les taux circulants de Lp(a) dépendent du nombre de répétitions de Kringle IV sur l'apolipoprotéine (a) et sont déterminés génétiquement. Cette élévation majeure impose un dépistage familial.

La Lp(a) est peu modifiée par les hypolipémiants classiques. Une augmentation doit donc être suspectée quand il existe une résistance thérapeutique malgré une bonne observance.

Dans ce cas, il aurait été intéressant de savoir si le patient avait aussi une rela-

tive résistance à la statine. Une élévation majeure de la Lp(a) peut amener à un faux diagnostic d'hypercholestérolémie familiale car le LDL-c calculé est en fait la somme du cholestérol dans les particules LDL et la Lp(a). On considère que le cholestérol de la Lp(a) correspond au tiers de la valeur, soit ici 2,35 g/L divisé par 3, soit 0,78 g/L. Le LDL-c chez ce patient est donc très faible, inférieur à 0,10 g/L.

### Le traitement

Les traitements disponibles ne sont pas ciblés sur la Lp(a), mis à part pour la LDL-aphérese. Les modifications du mode de vie n'ont pas d'effet sur les taux de Lp(a). Les anticorps anti-PCSK9 ont une efficacité limitée sur ce paramètre. Une biothérapie avec oligonucléotides antisens qui cible spécifiquement la Lp(a) est en cours d'expérimentation.

En pratique, une telle élévation justifie donc un traitement classique pour avoir un LDL-c calculé le plus bas possible.

### Conclusion

Conformément aux recommandations de 2019 pour la prise en charge des dysli-

pidémies, le dosage de la Lp(a) est utile chez les patients avec hypercholestérolémie familiale quand il y a une maladie cardiovasculaire inexpliquée ou précoce, ou chez les patients à risque intermédiaire. À cette situation, on peut ajouter les cas de résistance thérapeutique.

### POUR EN SAVOIR PLUS

- TSIMIKAS S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:692-711.
- JANG AY, HAN SH, SOHN IS *et al*. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases-Revisited. *Circ J*, 2020;84:867-874.
- LIPPI G, FAVALORO EJ, SANCHIS-GOMAR F. Antisense lipoprotein[a] therapy: State-of-the-art and future perspectives. *Eur J Intern Med*, 2020;76:8-13.
- MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL *et al*. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020;41:111-188.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consulting/présentation pour Amgen, Genfit, MSD, Sanofi-Regeneron, Danone, Aegerion, Ionis pharmaceuticals, Amarin, Akcea, Servier, Mylan, Silence Therapeutic et Novartis.