

## Cas cliniques en lipidologie

# Élévation du LDL dès l'enfance : que faire chez l'adulte non traité ?



**A. PHAN, V. CARREAU,  
I. BELMIHOUB, E. BRUCKERT**

Service d'Endocrinologie-métabolisme et  
Prévention des maladies cardiovasculaires,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.

### Observation

Un homme âgé de 47 ans est adressé pour dyslipidémie. Il a comme antécédents une hypoacousie droite congénitale et des épisodes de vertige paroxystique bénin. Il a par ailleurs une splénomégalie découverte fortuitement lors d'une échographie abdominale. Il ne présente aucune anomalie morphologique du foie. Au scanner était détectée une masse tissulaire de 35 mm au pôle supérieur du rein gauche pour laquelle le patient a subi une néphrectomie avec un diagnostic de carcinome à cellules claires de grade 1. Le patient n'a jamais fumé et consomme 1 à 2 verres de vin le soir. Il pratique le football et la course à pied.

Sur le plan familial, la mère du patient est traitée par statines pour une hypercholestérolémie. D'après les dires de ce dernier, sa grand-mère maternelle avait une hypercholestérolémie (âge de début, taux plasmatique et traitement non connus). Son père n'a pas d'hypercholestérolémie, son grand-père paternel a eu plusieurs infarctus du myocarde après l'âge de 50 ans. Sa sœur a une hypercholestérolémie non traitée. Il a une fille née en 2007 et un fils né en 2008 non encore testés.

À l'interrogatoire, le patient fait état d'une hypercholestérolémie diagnostiquée durant l'enfance (chiffres non communiqués) avec une hypertriglycéridémie à l'adolescence. De l'âge de 10 à 25 ans, il a débuté un suivi diététique et augmenté son activité physique, permettant *a priori* une amélioration de son bilan lipidique (HDL-c élevé, cholestérol total et triglycérides alors considérés comme situés dans les valeurs normales, bilan non vu). Il n'a ensuite pas réalisé

de bilan biologique régulier jusqu'en mars 2020. Cliniquement, le patient ne présente pas de dépôts extravasculaires de cholestérol.

### Bilan lipidique et recherche d'une forme secondaire

À l'âge de 46 ans, le patient a effectué un bilan biologique dans le cadre d'un bilan de santé. Sans traitement, le bilan lipidique montrait une dyslipidémie mixte avec un cholestérol total augmenté à 3,13 g/L, des triglycérides élevés à 2,24 g/L, un HDL-c bas à 0,29 g/L et un LDL-c élevé à 2,31 g/L.

Lorsqu'il est vu à ce jour, il n'y a pas d'argument pour une cause secondaire (diabète, hypothyroïdie, insuffisance rénale et cholestase). La glycémie à jeun est à 0,96 g/L, l'HbA1c à 4,8 %, le débit de filtration glomérulaire (CKD-EPI) à 62 mL/min, la microalbuminurie est physiologique à 7,4 mg/L, les transaminases sont normales (score FIB 4 à 2,11 pour une normale < 3,25), la ferritinémie est à la limite supérieure à 339 µg/L et la TSH est normale à 1,35 mUI/L. Un nouveau bilan lipidique confirme ces résultats et montre une augmentation de l'apolipoprotéine B en rapport avec l'augmenta-

tion du LDL-c (ApoB 1,72 g/L [0,82-1,65] et LDL-c 1,93 g/L); la Lp (a) est normale à 0,08 g/L (0,01-0,35).

### La cause

Devant cette dyslipidémie ayant débuté dans l'enfance, avec LDL-c supérieur à 1,90 g/L et antécédent d'hypercholestérolémie dans la famille maternelle, une recherche de mutation a été réalisée sur les gènes LDL récepteurs, *APOB* et *PCSK9*. Aucune mutation n'a été trouvée sur ces éléments mais une mutation du gène *APOE* a été notée à l'état hétérozygote au niveau de l'exon 4. Il s'agit d'une délétion des nucléotides 500 à 502 conduisant à la suppression du codon leucine en position 167.

Le gène *APOE* code pour l'apolipoprotéine E, une lipoprotéine résidant dans les VLDL et s'associant au LDL récepteur dans le cadre du métabolisme des lipides au niveau de plusieurs organes dont le foie.

### Les messages importants

- Une hyperlipidémie primaire chez l'enfant doit impérativement faire évoquer une hyperlipidémie familiale.
- La génétique est fondamentale pour établir le diagnostic. Les critères devant lesquels un bilan génétique est justifié sont le LDL-c supérieur à 1,90 g/L avec une histoire familiale évoquant une forme autosomique dominante. Ce seuil sous statine est de 1,60 g/L.
- Dans les formes familiales non traitées précocement 50 % des patients ont un événement coronaire avant 50 ans.

### Les messages spécialisés

- Le bilan génétique nécessite un consentement, une prescription et doit être fait dans un centre de génétique habilité. Ces centres peuvent recevoir des tubes de n'importe quel laboratoire s'ils sont accompagnés du consentement et de la prescription. En pratique, le mieux est que le patient soit vu une fois en centre spécialisé de lipidologie pour le prélèvement et une fois pour le résultat.
- Une quatrième cause d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante : les mutations de l'ApoE.
- Cette forme peut être associée à une hypertriglycéridémie (à la différence des mutations classiques sur le récepteur du LDL, l'ApoB et PCSK9).
- Dans les formes familiales, il n'y a le plus souvent pas d'anomalie à l'écho-Doppler des troncs supra-aortiques. Cet examen peut donc être contre-productif. L'examen clé du dépistage vasculaire est le score calcique.

Cette mutation a été décrite pour la première fois dans deux cas de splénomégalie familiale associée à une hypertriglycéridémie modérée [1]. Marduel *et al.* ont été les premiers à rapporter cette mutation comme étant associée à une hypercholestérolémie familiale de transmission autosomique dominante [2]. Elle a ensuite été décrite dans près d'une quarantaine de cas d'hypercholestérolémie familiale dans la littérature [3]. Le phénotype associé à cette rare mutation est varié. Une augmentation du LDL-c est constamment décrite, voire parfois une hypertriglycéridémie. Une splénomégalie a été constatée chez plusieurs patients portant cette mutation, avec ou sans thrombopénie.

L'équipe de Cenarro *et al.* émet l'hypothèse que la mutation p. Leu167del entraînerait une diminution du nombre de LDR récepteurs hépatiques résultant en une augmentation plasmatique du LDL-c [4].

### Les risques

L'augmentation du LDL-c est associée à un risque majoré de coronaropathie dans le cadre des hypercholestérolémies familiales autosomiques dominantes du fait de la charge en cholestérol élevée depuis la naissance chez ces patients [5].

Ce patient a donc eu une échographie Doppler des troncs supra-aortiques qui ne montre aucune plaque d'athérome. Un score calcique a été réalisé : le score est augmenté à 629, soit supérieur au 90<sup>e</sup> percentile pour l'âge (distribution des calcifications : TCCG 0 IVA 255,9 CX 22,7 CD 350,6). Une douleur thoracique atypique de repos ressentie par le patient dans les jours suivant la réalisation du score calcique a fait demander par le cardiologue un scanner coronaire sur lequel il y avait une sténose serrée bifocale de l'artère circonflexe classée CAD-RADS 4 ainsi qu'un athérome cal-

### Les messages thérapeutiques

- Chez les patients à très haut risque CV, il convient de lutter contre l'inertie thérapeutique. Il faut revoir rapidement le patient pour améliorer le traitement.
- L'hypercholestérolémie familiale est une situation à haut risque. L'objectif dans les recommandations 2021 est d'avoir un LDL-c inférieur à 0,70 g/L. Chez ce patient, il y a en plus des lésions vasculaires asymptomatiques le mettant à très haut risque avec un objectif de LDL-c inférieur à 0,55 g/L.
- L'objectif est rarement atteint dans les formes familiales. Seuls les anticorps anti-PCSK9 en association avec une statine et l'ézétimibe permettent de s'approcher d'un tel objectif mais ils ne sont pas remboursés en prévention primaire.

cifié modéré prédominant sur l'artère interventriculaire 1 et 2.

### Traitement

Un traitement par atorvastatine 20 mg/j a été débuté dès la réception des résultats du score calcique dans cette situation de très haut risque vasculaire. Il sera ensuite proposé une titration de la statine à la dose maximale tolérée et l'association thérapeutique rapide avec l'ézétimibe afin d'atteindre l'objectif d'un LDL-c inférieur à 0,70 voire 0,55 g/L proposé dans les nouvelles recommandations de 2021. Un bilan lipidique des enfants et des apparentés est demandé.

### BIBLIOGRAPHIE

1. NGUYEN TT, KRUCKEBERG KE, O'BRIEN JF *et al.* Familial Splenomegaly: Macrophage Hypercatabolism of Lipoproteins Associated with Apolipoprotein E Mutation [Apolipoprotein E ( $\Delta$ 149 Leu)]. *J Clin Endocrinol Metabolism*, 2000;85:4354-4358.
2. MARDUEL M, OUGUERRAM K, SERRE V *et al.* Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. *Hum Mutat*, 2013;34:83-87.
3. OKORODUDU DE, CROWLEY MJ, SEBASTIAN S *et al.* Inherited lipemic splenomegaly and the spectrum of apolipoprotein E p.Leu167del mutation phenotypic variation. *J Clin Lipidol*, 2013;7:566-572.
4. CENARRO A, ETXEBARRIA A, DE CASTRO-ORÓS I *et al.* The p.Leu167del Mutation in APOE Gene Causes Autosomal Dominant Hypercholesterolemia by Down-regulation of LDL Receptor Expression in Hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101:2113-2121.
5. RADER DJ, COHEN J, HOBBS HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*, 2003;111:1795-1803.

A. Phan, V. Carreau et I. Belmihoub ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

E. Bruckert 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.