



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



UPR d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition

Année : 2022

N°: MS1792022

Mémoire de fin d'étude

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE MEDICALE

DISCIPLINE :

Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina- Rabat

Intitulé :

HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE :
A PROPOS DE QUATRE CAS AVEC REVUE DE LA
LITTERATURE

Présenté par :

Docteur Kamel Farah

Sous la direction du :

Professeur HINDE IRAQI

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Mohamed El Hassan GHARBI

Un honneur de vous avoir en tant que Professeur encadrant et chef de service "Endocrinologie et Maladies Métaboliques". Toute ma reconnaissance et ma gratitude pour la qualité d'apprentissage et de transfert de savoir dont j'ai bénéficié tout au long de mon cursus au sein du service. Je vous admire Cher Professeur pour vos qualités professionnelles, humaines et la volonté qui vous anime de permettre à chacun de s'épanouir professionnellement et dès lors personnellement. Vous êtes plus qu'un Chef de service. Pr. GHARBI est un exemple à suivre ; il représente, de mon point de vue, un modèle, un idéal à atteindre en termes de rigueur, de discipline, de détermination et de persévérance.

Madame Professeur Hinde IRAQI

Un honneur de vous avoir en tant que Professeur encadrant au sein du service "Endocrinologie et Maladies Métaboliques". Vous avez activement participé à ma formation au sein du service. Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse, votre accessibilité et la passion de transmettre le savoir sont des choses qui m'ont toujours inspiré. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame Professeur Kaoutar RIFAI

Un honneur de vous avoir en tant que Professeur encadrant au sein du service "Endocrinologie et Maladies Métaboliques". Nous connaissons vos compétences médicales, vos qualités pédagogiques et votre rigueur de raisonnement. Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements et vous assurons de notre profond respect.

A tout le Staff administratif et médical du Service Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Vos compétences, vos qualités humaines et vos conseils éclairés nous ont été très précieux,

Nous vous assurons de notre respectueuse et sincère reconnaissance.

Liste des abréviations

Abréviations :

HF : hypercholestérolémie familiale

LDL-C : LDL-Cholestérol

HDL-C : HDL-Cholestérol

Tg : Triglycérides

CT : Cholestérol total

EPL : Electrophorèse des lipoprotéines

Apo B : Apo lipoprotéine B

DLCN : Duch Lipid Clinic Network IPCSK9 : inhibiteurs des PCSK9

SBRG : Simon Broome Register Group

MEDPED : Make Early Diagnosis to Prevent Early Death

R-LDL : récepteur du LDL

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: L'arbre généalogique du 1 ^{er} cas.....	4
Figure 2: xanthomes cutanés	5
Figure 3: xanthomes au niveau du tendon d'Achille.....	5
Figure 4 : xanthélasma	5
Figure 5: l'arbre généalogique du 2 ^{ème} cas.....	7
Figure 6 : xanthomes cutanés au niveau des genoux et le coude	8
Figure 7 : xanthomes au niveau du tendon d'Achille.....	9
Figure 8 : un arc cornéen chez une jeune patiente de 16 ans	9
Figure 9 : l'arbre généalogique du 4 ^{ème} cas.....	12
Figure 10 : xanthomes au niveau du genou.....	13
Figure 11 : un arc cornéen chez un jeune de 16 ans.....	13
Figure 12 : mécanisme d'action du PCSK9 et des IPCSK9.....	25

Liste des tableaux

Tableau 1 : bilan lipidique des 4 patients	14
Tableau 2 : Critères du Network de la Dutch Lipid Clinic. Pour chaque groupe de critère, un seul choix est possible :.....	20
Tableau 3 : Recommandations relatives aux objectifs thérapeutiques du LDL-C chez les patients avec HC selon ESC 2021.....	22
Tableau 4 : les effets des changements spécifiques du mode de vie sur le profil lipidique [11].	23

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
LES CAS CLINIQUES.....	3
DISCUSSION	15
I. La génétique :.....	16
II. La physiopathologie	16
III. Epidémiologie.....	18
IV. Le diagnostic positif	18
1. La clinique :.....	18
2. La biologie :	19
3. Les scores diagnostiques	19
4. L'étude génétique :.....	21
5. Le dépistage en cascade :	21
V. La prise en charge thérapeutique :.....	22
1. Les objectifs thérapeutiques :.....	22
2. Les mesures hygiène diététiques	22
3. Le traitement médicamenteux :.....	24
4. La plasmaphérèse :	26
5. La surveillance cardiovasculaire	26
CONCLUSION	27
RESUMES	29
BIBLIOGRAPHIE	33

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie autosomique dominante. Elle touche respectivement 1/250 et 1/300 000 individus sous ses formes hétérozygotes et homozygotes dans la population générale [1]. En raison de l'exposition à un taux élevé de LDC-cholestérol (LDL-C) depuis la naissance, les personnes atteintes d'HF présentent un risque élevé de maladies cardio-vasculaires précoces athérosclérotiques. L'HF est encore sous-diagnostiquée et la plupart des personnes atteintes de cette maladie ne sont pas prise en charge d'une manière adéquate [2]

Les données récentes sur l'épidémiologie, le dépistage, le diagnostic, et le traitement de l'HF sont résumés dans cet article à travers quatre cas cliniques.

LES CAS CLINIQUES

Cas 1 :

Patiente de 44 ans, Issue d'un mariage consanguin de premier degré, ayant comme antécédent : une hypertension artérielle sous traitement, des décès d'origine cardiovasculaire à un âge précoce ainsi qu'une hypercholestérolémie dans la famille (figure 1).

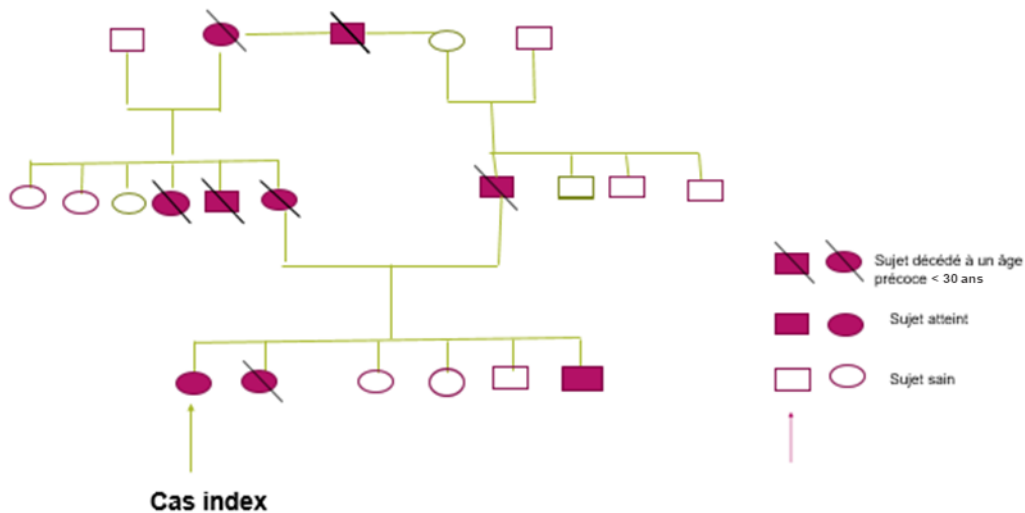


Figure 1: L'arbre généalogique du 1^{er} cas

Son histoire de la maladie remonte à l'âge de 7 ans, par l'apparition de xanthomes cutanés et des xanthélasmas. Le diagnostic de l'hypercholestérolémie a été retenu suite au dépistage familial à l'âge de 33 ans. Depuis, elle est traitée par Rosuvastatine 40 mg. L'évolution a été marquée par l'installation d'une coronaropathie sévère nécessitant un double pontage.

L'examen clinique trouve des xanthomes tendineux et cutanés (figures 2,3) et des xanthélasmas (figure 4).



Figure 3: xanthomes au niveau du tendon d'Achille



Figure 2: xanthomes cutanés



Figure 4 : xanthélasma

Le bilan biologique objective : un taux de LDL-C élevé à 5.41 g/l, HDL-C bas à 0.34 g/l, Triglycérides (Tg) correct à 0,88g/l, cholestérol total (CT) élevé à 5.93 g/l. L'électrophorèse des lipoprotéines (EPL) trouve un aspect limpide, le pourcentage des différentes lipoprotéines était comme suit : LDL (83, 3%), HDL : 12,5%, VLDL : 4,2%. Le dosage de l'Apolipoprotéine B (Apo B) était augmenté à 3,14 g/l.

Le diagnostic de l'HF était retenu devant : les antécédents familiaux de maladies coronariennes précoces chez les apparentés au 1^{er} degré, l'antécédent personnel de maladie coronaire précoce, la présence de xanthomes tendineux, et le taux de LDL-C > 3.3 g/l , avec un score à 16 selon les critères de Dutch Lipid Clinic Network.

Le bilan de retentissement objective de multiples plaques athéromateuses bilatérales au niveau des artères carotides, et au niveau des artères des membres inférieurs.

La prise en charge de la patiente était basée sur le renforcement des mesures hygiéno diététiques, associée à la Rosuvastatine 40mg/jr, Ezetimib 10mg/jr . Les inhibiteurs de PCSK9 (IPCSK9) ont été prescrits mais non pris par faute de moyens.

L'étude génétique est indispensable mais non disponible au Maroc, un dépistage en cascade est proposé chez elle.

Cas 2 :

Patiente de 28 ans, ayant comme antécédents des décès à un âge précoce ainsi qu'une hypercholestérolémie dans la famille (figure 5).

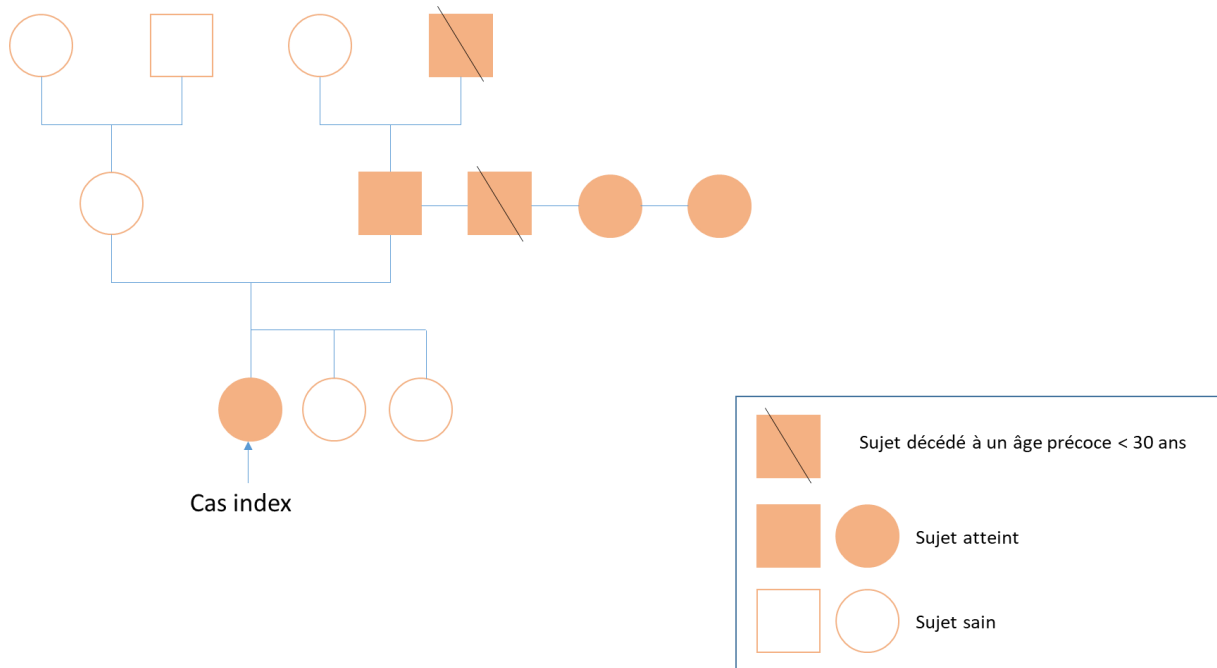


Figure 5: l'arbre généalogique du 2^{ème} cas

L'hypercholestérolémie est découverte suite à un dépistage familial. L'examen clinique est sans particularité. Le bilan biologique objective : un taux de LDL-C élevé à 4.5 g/l, CT élevé à 5.28 g/l, Tg correct à 1.3 g/l, HDL-C bas à 0.71 g/l. L'EPL trouve : un aspect limpide, LDL : 87, 2%, HDL : 12,8%. L'Apo B augmenté à 3 g/l (tableau 1)

Le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale est retenu devant : des antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce chez les apparentés au 1^{er} degré, et un taux de LDL-C > 3.3 g/l, soit un score à 9 de DLCN .

Le bilan de retentissement objective un discret épaissement intimal diffus sans retentissement hémodynamique au niveau des axes vasculaires à destinée céphalique.

La patiente a été traitée par les mesures d'hygiène diététique, associées à la Rosuvastatine 40 mg avec surveillance du bilan lipidique. Le dépistage familial en cascade est prévu chez elle.

Cas 3 :

Patiente de 16 ans, Issue d'un mariage consanguin de deuxième degré, ayant comme antécédent une hypercholestérolémie dans la famille et des décès à un âge précoce. Son histoire de la maladie remonte à l'âge de 2 ans par l'apparition de xanthomes cutanés au niveau des genoux, l'évolution a été marquée par l'apparition de xanthomes tendineux de grande taille d'où la consultation chez un dermatologue et la réalisation d'un bilan lipidique objectivant une hypercholestérolémie.

L'examen clinique trouve des xanthomes tendineux et cutanés (figure 6,7) associés à un arc cornéen (figure 8)



Figure 6 : xanthomes cutanés au niveau des genoux et le coude



Figure 7 : xanthomes au niveau du tendon d'Achille



Figure 8 : un arc cornéen chez une jeune patiente de 16 ans

Le bilan biologique objective : un taux de LDL-C élevé à 4.41 g/l, HDL-C bas à 0.32 g/l, Triglycérides (Tg) correct à 0,95 g/l, cholestérol total (CT) élevé à 5.1 g/l. L'électrophorèse des lipoprotéines (EPL) trouve : un aspect limpide, LDL : 84 %, HDL : 13 %, VLDL : 4,5 %. Un dosage de l'Apo B est élevé à 3,01 g/l.

Le diagnostic de l'HF est retenu devant : les antécédents familiaux de parents de maladies coronariennes précoces, la présence de xanthomes tendineux, d'arc cornéen et le taux de LDL-C > 3.3 g/l , soit un score à 19 selon les critères de DLCN

Le bilan de retentissement est sans anomalie.

Le prise en charge de la patiente consiste en un renforcement des mesures hygiéno diététiques associé à la Rosuvastatine 40 mg. Le dépistage familial en cascade est prévu.

Cas 4 :

Patient de 16 ans, ayant comme antécédent une hypercholestérolémie dans la famille (figure 9).

Le patient est suivi depuis 2014 pour une HCF, l'examen clinique trouve des xanthomes cutanés et tendineux (figures 10), et un arc cornéen (figure 11).

Le bilan biologique objective : un taux de LDL-C élevé à 6.3 g/l, un HDL-C bas à 0.3 g/l, un taux Triglycéride (Tg) correct à 0,91 g, le cholestérol total (CT) élevé à 6.8 g/l. L'électrophorèse des lipoprotéines (EPL) trouve : un aspect limpide, LDL : 67.8 %, HDL : 6.6 %, VLDL : 25.6 %. Le taux de l'Apo B est élevé à 3,75 g/l (tableau1).

Le diagnostic de l'HF est retenu devant : la présence de xanthomes tendineux, d'arc cornéen, le taux de LDL-C > 3.3 g/l, et l'existence d'une mutation homozygote au niveau du R-LDL , soit un score à 26 selon les critères de Dutch Lipid Clinic Network.

Le bilan de retentissement est sans anomalie.

Le prise en charge du patient consiste en un renforcement des mesures hygiéno diététiques associé à la Rosuvastatine 40 mg, l'Ezétimibe et la cholestyramine. Le dépistage familial en cascade est prévu (tableau 1).

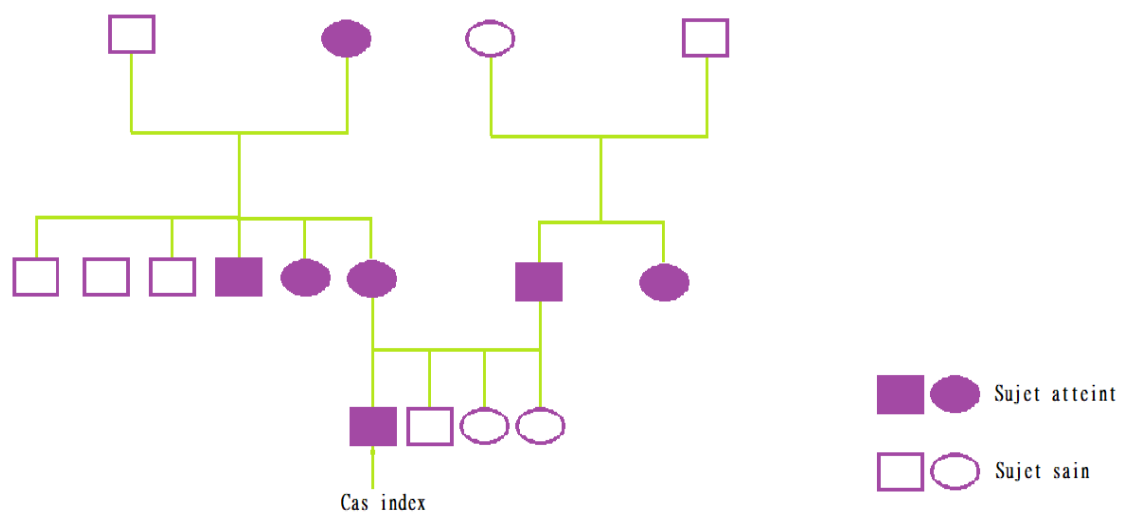


Figure 9 : l'arbre généalogique du 4^{ème} cas



Figure 10 : xanthomes au niveau du genou



Figure 11 : un arc cornéen chez un jeune de 16 ans

Tableau 1 : bilan lipidique des 4 patients

Bilan lipidique en g/l	La 1 ^{ère} patiente	La 2 ^{ème} patiente	La 3 ^{ème} patiente	Le 4 ^{ème} patient	Valeurs normales en g/l
LDL-C	5.41	4.5	4.41	6.3	0.8-1.6
HDL-C	0.34	0.71	0.32	0.3	0.4-0.6
CT	5.93	5.28	5.1	6.8	1.6-2.2
Tg	0.88	1.3	0.95	0.91	0.3-1.5
Apo B	3.14	3	3.01	3.75	0.6-1.17

DISCUSSION

I. La génétique :

L'HF est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, les hétérozygotes porteurs d'une seule copie mutée sont moins sévèrement atteints que les homozygotes porteurs de deux copies mutées. En présence d'une HF hétérozygote, les taux moyens de LDL-C sans traitement sont aux alentours de 2,20 g/L, mais avec une grande variabilité dans l'expression biologique (LDL-C variant de 1,9 à 4,0 g/L).

Les taux de CT sont souvent compris entre 3,5 et 5 g/L. L'HF est aussi une maladie à forte pénétrance : tout individu ayant hérité une copie mutée du gène « maladie » a une probabilité supérieure à 90–95 % de présenter la maladie. Il n'existe que de très rares formes dites de novo décrites dans la littérature. [3]

II. La physiopathologie

Le métabolisme du cholestérol et sa distribution est un système complexe dans lequel de nombreuses protéines et voies sont impliquées. Le catabolisme des LDL est l'un des points clés de ce processus et tout défaut dans sa fonction par l'une des protéines qui y participent peut générer une HF. Les principaux déterminants de ce système sont le récepteur du LDL, responsable de 80 à 85 % des cas d'HF, l'Apo B100, à l'origine de 5 à 10 % des cas, et la PCSK9 dans 2 % des cas [4].

La première phase implique la fixation des LDL à leur récepteur membranaire (LDL-R) par l'intermédiaire de l'apoB100. Les complexes LDL/LDL-R, lorsqu'ils se retrouvent au niveau des puits recouverts (présence de clathrine sur la surface intracellulaire de la membrane plasmique), sont ensuite internalisés par endocytose. Les variations de pH dans les vésicules d'endocytose induisent la dissociation des LDL de leurs récepteurs et ces derniers peuvent alors être recyclés vers la membrane plasmique. Les vésicules contenant les LDL fusionnent enfin avec des lysosomes, conduisant à la dégradation enzymatique des différents constituants des lipoprotéines et à la libération d'acides aminés, d'acides gras et de cholestérol libre. Ce dernier va ainsi rejoindre le pool cellulaire de cholestérol et exercer un contrôle de son homéostasie à différents niveaux : stimulation du stockage de cholestérol par estérification, inhibition de l'hydroxy-3méthylglutaryl-coenzyme A(HMG-CoA)-réductase, enzyme clé de la synthèse

endogène de cholestérol ; inhibition de la synthèse de nouveaux récepteurs au LDL, diminuant ainsi l'import de cholestérol. Ces deux derniers effets passent par une répression du facteur de transcription sterol response element-binding protein-2 (SREBP-2). La protéin convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), également sous le contrôle de SREBP-2, est synthétisée au niveau du réticulum endoplasmique, libérée dans le plasma. Sa fixation au LDL-R entraîne l'endocytose du couple PCSK9-LDL-R qui est dégradé dans le lysosome (figure 12) [5].

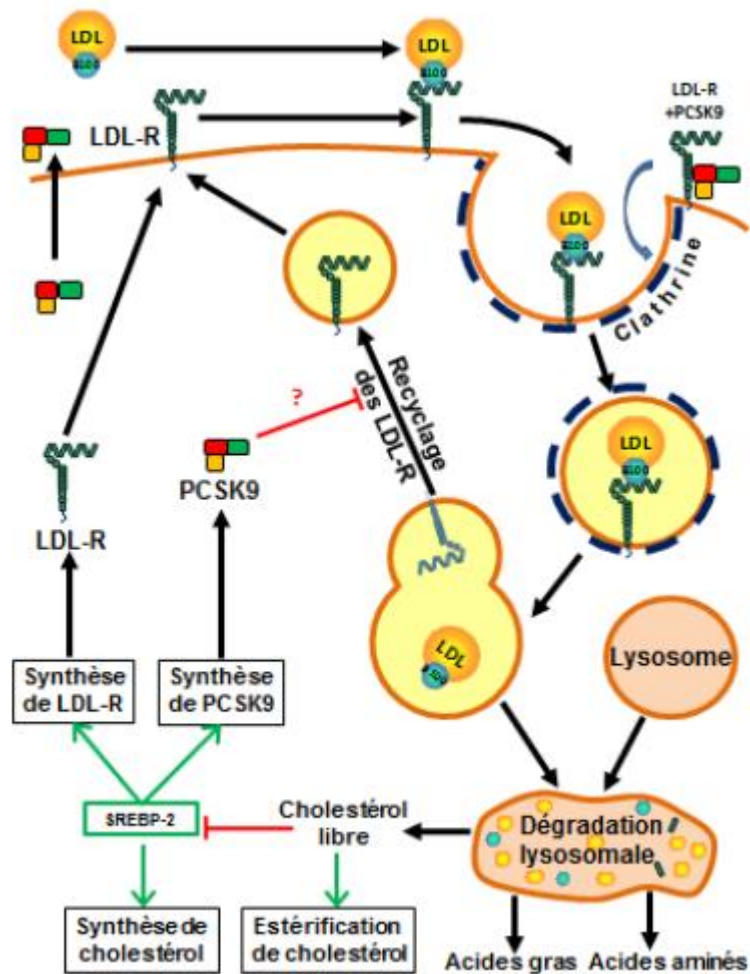


Figure 12 : Endocytose et dégradation des LDL : modèle de régulation de Brown et Goldstein [5].

III. Epidémiologie

La prévalence de l'HF dans sa forme hétérozygote a traditionnellement été considérée comme étant environ 1 / 500. Cependant, la fréquence peut varier entre 1/200 et 1/300 selon les critères utilisés pour définir l'HF et des populations étudiées [6]. En ce qui concerne la forme homozygote de la maladie, la prévalence a traditionnellement été estimée à 1/1 000 000, mais des études récentes ont révélé une prévalence supérieure à 1/300 000. [6].

IV. Le diagnostic positif

1. La clinique :

L'HF est caractérisée par des concentrations très élevées de LDLC associées à des complications cardiovasculaires précoces et sévères. Une enquête pour poser le diagnostic de l'HF doit être déclenchée dans les circonstances suivantes : parents porteurs ou fortement suspects d'une HF détectée à partir d'un bilan biologique lipidique et/ou génétique, dépôts extravasculaires de cholestérol. La présence de xanthomes cutanés et/ou tendineux sont quasi pathognomoniques. Ces derniers sont le plus fréquemment observés au niveau des tendons achilléens et extenseurs des doigts. Comme c'était le cas pour la première et la 3^{ème} patiente. [7]. L'arc cornéen ne revêt un intérêt que s'il est présent avant l'âge de 45 ans. Pour la 3^{ème} patiente et le 4^{ème} patient, l'arc cornéen était apparu à un âge très précoce (10 ans). Les xanthélasmas sont moins spécifiques et peuvent être observés en dehors de toutes perturbations lipidiques. En revanche, à la différence de l'arc cornéen, ils sont associés à un risque cardiovasculaire plus élevé de façon indépendante de la cholestérolémie [8].

La présence de ces signes cliniques doit conduire à la prescription d'un bilan biologique et doit faire rechercher la présence dans la famille d'une perturbation lipidique et de pathologies cardio-vasculaires précoces (avant 55 ans pour l'homme et 60 ans pour la femme). À noter que l'absence de dépôts extravasculaires de cholestérol ne doit pas faire exclure le diagnostic de HF. Ceci a été noté chez la deuxième patiente puisqu'elle n'avait pas de dépôts extravasculaires.

Une complication cardiovasculaire, et principalement coronaire, est également une porte d'entrée possible pour le diagnostic de HF, surtout si elle survient précocement. [3].

2. La biologie :

La biologie est le critère d'entrée diagnostique le plus fréquent. Dans le cadre d'un examen systématique ou guidé par une enquête familiale, le bilan doit systématiquement comporter les éléments suivants : CT, HDL-C et Tg, avec évaluation du taux de LDL-C. Le jeûne de 12h n'est plus recommandé. Quand le LDL-C est supérieur à 1,90 g/L chez l'adulte ou 1,60 g/L chez l'enfant de moins de 16 ans, le diagnostic est très probable après avoir éliminé une cause secondaire. Cependant et en particulier dans un contexte d'enquête familiale, des seuils inférieurs en fonction de l'âge ont été proposés [9,10].

Le dosage de l'Apo B est intéressant dans la pratique courante, avec une forte corrélation positive avec le taux de LDL-C. Il s'agit d'un facteur prédictif de la maladie athéromateuse, un taux supérieur à 1,30 g/l augmente le risque de maladie cardio vasculaire. Sa valeur cible < 0,80 g/l. [11]

3. Les scores diagnostiques

Pour confirmer le diagnostic et déclencher le bilan génétique, il peut être utile d'utiliser des grilles d'évaluation permettant d'établir des scores de probabilités pour le diagnostic. Parmi elles, le Simon Broome Register Group (SBRG), Make Early Diagnosis to Prevent Early Death (MEDPED) et Duch Lipid Clinic Network (DLCN) qui est le plus utilisé (tableau 2) [12].

Tableau 2 : Critères du Network de la Dutch Lipid Clinic. Pour chaque groupe de critère, un seul choix est possible :
ainsi un accident coronarien coronarien prématuré (homme < 55 ans; femme < 60 ans) et un artériopathie des membres inférieurs compte 2 et pas 3 points [12]

A chaque critère correspond un nombre de points	
Antécédents familiaux	
Parent au 1 ^{er} degré avec maladie athéromateuse précoce	1
Parent au 1 ^{er} degré avec LDL > 95 ^o percentile	1
Parent au 1 ^{er} degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen < 45 ans	2
Enfant < 18 ans avec LDL > 95 ^o percentile	2
Antécédents personnels	
Maladie coronaire précoce	2
Maladie artérielle précoce autre territoire	1
Signes cliniques	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen < 45 ans	4
Données biologiques	
LDL > 3,3 g/l (> 8,5 mmol/l)	8
LDL > 2,5-3,29 g/l (6,5-8,4 mmol/l)	5
LDL > 1,9-2,49 g/l (5-6,4 mmol/l)	3
LDL > 1,55-1,89 g/l (4-4,9 mmol/l)	1
Analyse génétique	
Mutations identifiées	8
Diagnostic	
Certain si	Score ≥ 8
Probable si	Score 6-7
Possible si	Score 3-5

Pour nos 4 patients, le score de DLCM était > 8 , ainsi le diagnostic de l'HF est certain.

Toutes ces lignes directrices partagent des critères communs avec de petites différences dans le seuil et la combinaison des facteurs nécessaires pour un diagnostic définitif.

4. L'étude génétique :

Idéalement, quand le diagnostic de l'HF est certain ou probable, une identification de la mutation devrait être systématiquement réalisée. Elle permet de confirmer ou d'affirmer le diagnostic quand elle retrouve une mutation. Mais l'analyse génétique ne permet pas d'éliminer formellement le diagnostic de HF car dans environ 20 à 30 % des familles, le gène impliqué est encore inconnu à ce jour [13].

Même si le diagnostic de HF est certain, la recherche de la mutation est intéressante car, lorsqu'elle est présente chez le proposant (cas index), ceci permet d'affirmer ou de rejeter le diagnostic pour les autres membres de la famille, ce qui pourrait être utile pour l'organisation de la surveillance biologique et du traitement, en particulier pour les enfants.

Dans notre série, un seul patient a bénéficié de l'étude génétique qui a révélé une mutation homozygote au niveau du R-LDL.

5. Le dépistage en cascade :

Le dépistage en cascade de l'HF doit être fortement encouragé et réalisé chez tous les apparentés au premier degré de patients avec HF diagnostiqués. Ce dépistage nécessite au minimum la réalisation d'un bilan lipidique avec évaluation du LDL-C et, si cela est possible, la réalisation de l'analyse génétique dans les cas où la mutation a été identifiée pour le proposant [14]. Le dépistage en cascade a permis chez la deuxième patiente un diagnostic précoce.

V. La prise en charge thérapeutique :

1. Les objectifs thérapeutiques :

Les recommandations Européennes identifient l'HF dans le groupe à haut risque même en l'absence d'autres facteurs de risque associés. [11]

Les objectifs thérapeutiques proposés chez les patients avec HF hétérozygote varient selon les recommandations, mais il est de plus en plus proposé d'utiliser un traitement abaissant d'au moins 50 % le taux de LDL-C.

En termes de valeurs de LDL-C à atteindre, les objectifs diffèrent selon la catégorie de risque (prévention primaire ou secondaire, facteurs de risque associés ou non) (tableau 3) [11,15]

Tableau 3 : Recommandations relatives aux objectifs thérapeutiques du LDL-C chez les patients avec HC selon ESC 2021 [11].

Recommandations	Classe	Niveau
En prévention primaire chez les personnes atteintes d'une HF à très haut risque, une réduction du LDL-C de >_50% par rapport à la ligne de base et un objectif de LDL-C de <1,4 mmol/L (<55 mg/dL).	Ila	C

Le traitement de l'HF permet de ramener le risque cardiovasculaire au niveau de la population générale.

2. Les mesures hygiène diététiques

Le traitement est basé en premier sur les mesures hygiène diététiques avec une diminution de l'ordre de 10 à 15 % de LDL-C qui peut être obtenue chez la plupart des individus (tableau 4) [11].

Tableau 4 : les effets des changements spécifiques du mode de vie sur le profil lipidique [11].

	Ampleur de l'effet	Niveau
Interventions sur le mode de vie pour réduire les niveaux de CT et de LDL-C		
Eviter les acides gras trans	+	A
Réduire les graisses saturées alimentaires	++	A
Augmenter les fibres alimentaires	++	A
Utiliser des aliments enrichis en phytostérols	++	A
Utiliser des nutraceutiques à base de levure de riz rouge	++	A
Réduire le poids corporel excessif	++	A
Réduire le cholestérol alimentaire	+	B
Augmenter l'activité physique habituelle	+	B
Interventions sur le mode de vie pour réduire les niveaux de lipoprotéines riches en TG		
Réduire le poids corporel excessif	+	A
Réduire la consommation d'alcool	+++	A
Augmenter l'activité physique habituelle	++	A
Réduire la quantité totale de glucides alimentaires	++	A
Utiliser des suppléments de graisses polyinsaturées n-3	++	A
Réduire la consommation de mono- et disaccharides	++	B
Remplacer les graisses saturées par des graisses mono ou polyinsaturées	+	B
Interventions sur le mode de vie pour augmenter les niveaux de HDL-C		
Éviter les acides gras trans	++	A
Augmenter l'activité physique habituelle	+++	A
Réduire le poids corporel excessif	++	A
Réduire les glucides alimentaires et les remplacer par des graisses insaturées	++	A
Une consommation modérée de l'alcool peut être poursuivie	++	B
L'arrêt du tabac	+	B

3. Le traitement médicamenteux :

Les statines doivent être utilisées dès le diagnostic et au besoin à dose maximale si elles sont tolérées, permettant ainsi une réduction de plus de 50% du taux de LDL-C. Les molécules utilisées sont les statines de forte intensité : Rosuvastatine : 20-40mg, ou Atorvastatine : 40-80 mg. L'association à l'Ezétimibe 10 mg / jr doit être envisagée quand l'objectif n'est pas atteint à la dose maximale de statine bien tolérée avec une diminution supplémentaire constante de 15 à 20 % du LDL par rapport à l'effet escompté avec la statine seule. Une trithérapie (statine + Ezétimibe + cholestyramine) ou (statine + ezétimibe + IPCSK9) est préconisée si l'objectif n'est pas atteint. A noter que 24 g de cholestyramine permet une ↓ moyenne de LDLc de 18 à 25% et les IPCSK9 une diminution de 50% [11].

Récemment, une nouvelle classe de médicaments, IPCSK9, est devenue disponible, ciblant une protéine (PCSK9) impliquée dans le contrôle du LDLR [16]. Une concentration ou une fonction élevée de cette protéine dans le plasma réduit l'expression du LDLR en favorisant, lors de la liaison, le catabolisme lysosomal du LDLR et une augmentation subséquente des concentrations plasmatiques de LDL, tandis qu'une concentration ou une fonction plus faible de PCSK9 est liée à des niveaux plus faibles de LDL-C dans le plasma [17]. Le mécanisme d'action est lié à la réduction du niveau plasmatique de PCSK9, qui à son tour n'est pas disponible pour se lier au LDLR. Puisque cette interaction déclenche la dégradation intracellulaire du LDLR, des taux plus faibles de PCSK9 circulant entraîneront une augmentation de l'expression des LDLR à la surface des cellules et donc une réduction des taux de LDL-C circulants [18]. (Figure 13)

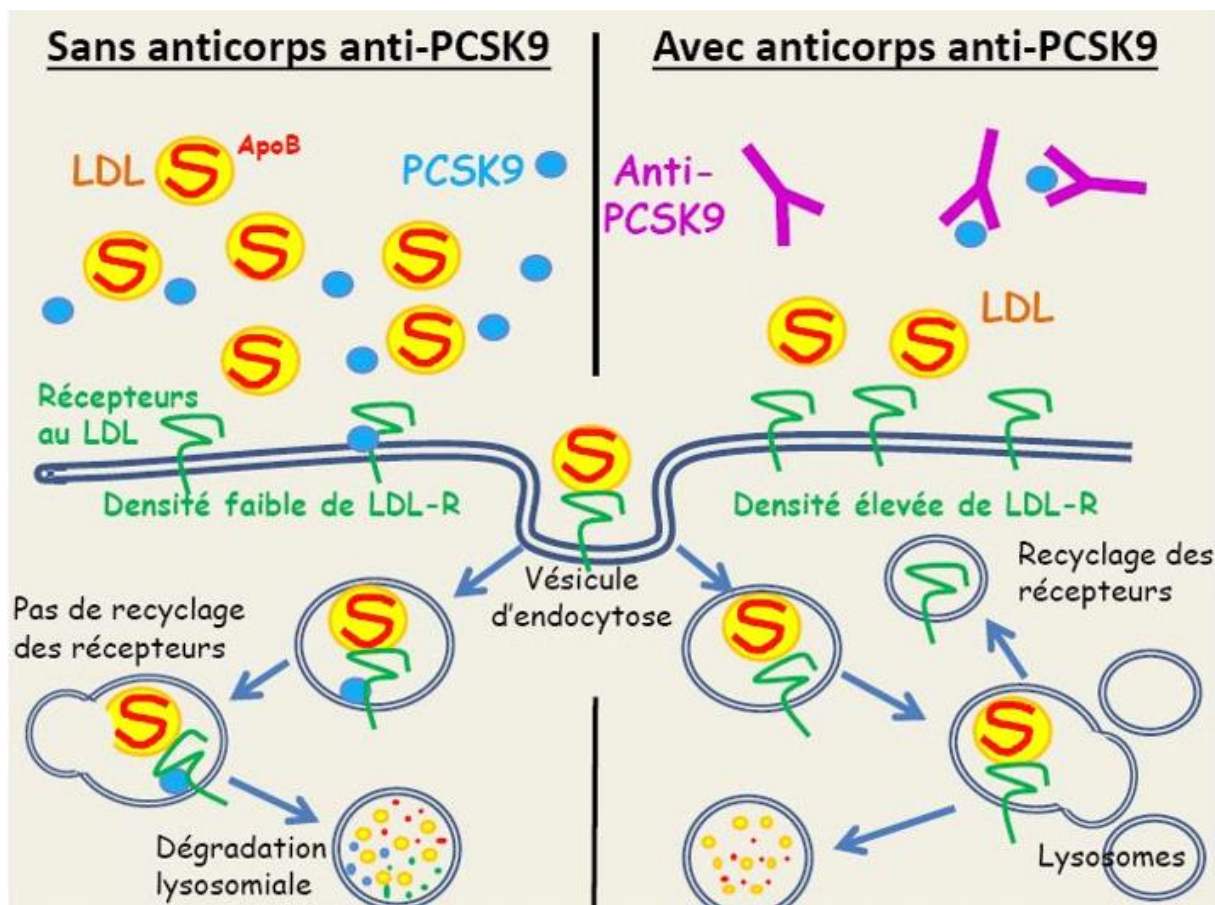


Figure 12 : mécanisme d'action du PCSK9 et des IPCSK9 [19].

Les inhibiteurs de la PCSK9 actuellement disponibles sur le marché européen au sont :

- PRALUENT® Alirocumab : est disponible en seringue ou stylo pré-rempli à usage unique de 1 ml (voie sous-cutanée), avec trois dosages : 75mg ou 150mg une fois toutes les deux semaines ou 300mg une fois par mois (2 injections consécutives de 150mg sur deux sites d'injection différents). Les doses communément instaurées sont soit 75mg toutes les deux semaines soit 300mg toutes les quatre semaines. Les paramètres lipidiques sont évalués 4 à 8 semaines après l'instauration du traitement afin d'évaluer si l'objectif thérapeutique est atteint. Cependant si une réduction de plus de 50% de LDL-C est nécessaire dès le départ, le traitement peut directement être instauré à la dose de 150mg toutes les deux semaines [20].

- REPATHA® Evolocumab : est administré en sous-cutané par une seringue pré-remplie ou un stylo prérempli de solution de 1ml .La dose recommandée est de 140 mg une fois toutes les deux semaines ou 420 mg une fois par mois (3 administrations consécutives de stylo ou seringue de 140mg). [21].
- Aucun IPCSK9 n'est disponible au Maroc .

Le principal frein à la prescription des IPCSK9 est leurs couts comme c'était le cas pour les 4 patients.

4. La plasmaphérèse :

Les médicaments hypolipémiants disponibles sont souvent insuffisamment efficaces dans les formes les plus graves d'hypercholestérolémie familiale. Cela survient le plus souvent chez les sujets homozygotes, mais aussi chez les patients hétérozygotes réfractaires ou intolérants aux médicaments. Dans cette situation, Il est essentiel de recourir à des séances d'épuration extracorporelle du LDL- C ; il s'agit de la LDL-aphérèse. Plusieurs études cliniques ont confirmé le bénéfice des LDL-aphérèses pour prévenir ou ralentir la progression des lésions d'athérosclérose. D'autres effets favorables des LDL aphérèses ont été décrits comme une amélioration de la dysfonction endothéliale, de la vasodilatation coronaire ou de la perfusion myocardique. Dans une revue récente, Thompson rapporte une diminution des événements cardiovasculaires chez les patients en LDL-aphérèses [22]. Elle n'est pas encore disponible au Maroc.

5. La surveillance cardiovasculaire

Enfin, La surveillance cardiovasculaire régulière des patients, et d'autant plus qu'ils ne sont pas aux objectifs thérapeutiques, est impérative. En effet, l'HF est caractérisé par des taux anormalement élevés de LDL-C, ce qui favorise le développement précoce de l'athérosclérose, qui est la principale cause des maladies cardiovasculaires, augmentant le risque d'infarctus de myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de maladie vasculaire périphérique [4]

CONCLUSION

Dans notre contexte marocain, ces quatre cas cliniques illustrent les difficultés thérapeutiques de l'HF puisque souvent les cibles de LDL-C ne sont pas atteintes sous l'association MHD, statine de forte intensité et ézetimibe. La prescription des IPSC9 est souvent nécessaire mais cette thérapeutique est non prise par les malades vu le cout élevé.

L'HF non traitée ou mal traitée, est associée à un surrisque majeur de maladies cardiovasculaires athéromateuses. À l'inverse, un diagnostic précoce et un traitement adapté de l'HF hétérozygote permettent d'obtenir une espérance de vie comparable à la population générale. De ce fait, Il est indispensable de dépister tôt ces patients ; c'est l'intérêt du dépistage en cascade ; et de les traiter de façon adéquate essentiellement par une statine associée aux mesures Hygiéno-diététiques, et si l'objectif n'est pas atteint, des associations médicamenteuses sont souvent utiles avec recours à la LDL apherèse.

RESUMES

Résumé :

Titre : hypercholestérolémie familiale : à propos de quatre cas avec revue de la littérature

Auteur : Kamel Farah

Mots clefs : hypercholestérolémie familiale, diagnostic, prise en charge.

Introduction :

L'hypercholestérolémie familiale (HF) résulte de l'effet d'une mutation pathogène portée par un seul gène. Il s'agit le plus souvent de la forme hétérozygote autosomique dominante qui a comme caractéristique une forte élévation du LDL-cholestérol souvent supérieure à 2,20 g/L. Cette anomalie expose à un risque cardiovasculaire élevé, de plus de 50 % pour les hommes et 30 % pour les femmes, survenant précocement.

Les cas cliniques :

Nous rapportons les cas cliniques de quatre patients âgés respectivement de 44, 28 ans 16 ans et 15 ans, ayant comme antécédent des décès cardiovasculaires à un âge précoce ainsi qu'une hypercholestérolémie dans la famille, avec antécédent d'une coronaropathie sévère nécessitant un double pontage chez la première patiente. Cliniquement trois patients sont symptomatiques avec présence de xanthomes cutanés et des xanthélasmas, d'arc cornéen tandis qu'une patiente est asymptomatique. Le diagnostic de l'hypercholestérolémie a été retenu suite au dépistage familial, en se basant sur des grilles diagnostiques. La prise en charge consiste en un renforcement des mesures hygiéno-diététiques en association à la Rosuvastatine chez trois patients alors que la première patiente a nécessité une combinaison de plusieurs traitements pour atteindre les objectifs thérapeutiques. L'étude génétique est indispensable mais non disponible au Maroc, un dépistage en cascade est proposé chez eux.

La conclusion :

Ces quatre cas cliniques illustrent les difficultés thérapeutiques de l'HCF, ainsi que l'intérêt du dépistage en cascade.

Abstract :

Title: Familial hypercholesterolemia: about four cases with review of the literature

Author: Kamel Farah

Key words: familial hypercholesterolemia, diagnosis, management.

Introduction:

Familial hypercholesterolaemia (FH) results from the effect of a pathogenic mutation carried by a single gene. It is most often the autosomal dominant heterozygous form, which is characterised by a high LDL cholesterol level, often above 2.20 g/L. This anomaly exposes to a high cardiovascular risk, of more than 50% for men and 30% for women, occurring early.

Case reports:

We report the clinical cases of four patients aged 44, 28, 16 and 15 years respectively, with a history of cardiovascular death at an early age and a family history of hypercholesterolaemia, with a history of severe coronary artery disease requiring double bypass surgery in the first patient. Clinically three patients were symptomatic with the presence of cutaneous xanthomas and xanthelasma, corneal arc while one patient was asymptomatic. The diagnosis of hypercholesterolaemia was made following family screening, based on diagnostic grids. Management consisted of reinforcement of hygienic and dietary measures in combination with Rosuvastatin in three patients, whereas the first patient required a combination of several treatments to achieve the therapeutic objectives. Genetic study is essential but not available in Morocco, a cascade screening is proposed in them.

Conclusion:

These four clinical cases illustrate the therapeutic difficulties of HCF, as well as the interest of cascade screening.

ملخص

العنوان: فرط كوليسترول الدم العائلي: دراسة أربع حالات سريرية

المؤلف: كامل فرح

الكلمات الرئيسية: فرط كوليسترول الدم العائلي، التشخيص، الرعاية العلاجية

مقدمة:

ينتج فرط كوليسترول الدم العائلي عن تأثير طفرة مسببة للأمراض يحملها جين واحد. غالبًا ما يكون الشكل السائد الصبغي الجسدي المتغاير الذي يتميز بارتفاع قوي في كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة أكبر من 2.20 جم / لتر في كثير من الأحيان. تعرض هذه الحالة لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، أكثر من 50% للرجال و30% للنساء، ويحدث هذا الأمر غالبًا مبكرًا.

الحالات السريرية

تمت دراسة أربع حالات سريرية لمرضى تتراوح أعمارهم بين 44 و28 و16 و15 عامًا على التوالي، لديهم سيرة عائلية عرفت حالات لوفيات القلب والشرايين في سن مبكرة بالإضافة إلى فرط كوليسترول الدم، بالإضافة إلى مرض الشريان التاجي الحاد الذي يتطلب مجازة مزدوجة بالنسبة الحالة الأولى. تظهر الدراسة السريرية أعراض على ثلاثة مرضى يعانون من الورم الأصفر الجلدي أو **xanthélasmas** بينما يكون المريض بدون أعراض. تم الإبقاء على تشخيص فرط كوليسترول الدم بعد فحص الأسرة، بناءً على شبكات التشخيص.

تتمثل الرعاية بتعزيز إجراءات النظام الغذائي بالاشتراك مع **Rosuvastatin** في ثلاثة مرضى بينما يحتاج المريض الأول إلى مجموعة من العلاجات المتعددة لتحقيق الأهداف العلاجية. الدراسة الجينية ضرورية ولكنها غير متوفرة في المغرب، يتم تقديم فحص متتالي بها.

الخلاصة: توضح هذه الحالات السريرية الأربع الصعوبات العلاجية لفرط كوليسترول الدم العائلي، فضلاً عن الاهتمام بالفحص التعاقبي.

BIBLIOGRAPHIE

1. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017 ; 3 :17093.
2. Bucholz EM et al. Prevalence and predictors of cholesterol screening, awareness, and statin treatment among US adults with familial hypercholesterolemia or other forms of severe dyslipidemia. *Circulation* 2018 ; 137 :2218–2230.
3. Michel Farnier et al, Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose.
4. Asier Benito et al, Familial Hypercholesterolemia : The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease, November 2018 *ijms*-19-03426
5. B.bouillet et al , Etude de la capacité d'inhibition de l'apolipoprotéine C1 sur l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol chez des patients coronariens normolipidémiques et hyperlipidimiques et chez des patients diabétique, 169665735 ,2013.chimie
6. Vallejo-Vaz, A.J. ; et al. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes : Rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. *Atheroscler. Suppl.* 2016, 22, 1–32.
7. Beeharry D, et al. Familial hypercholesterolaemia commonly presents with Achilles tenosynovitis. *Ann Rheum Dis* 2006 ;65 :312-5.
8. Christoffersen M, et al Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population : prospective cohort study. *BMJ* 2011 ;343 : d5497.
9. Starr B, Hadfield SG, D et al. Development of sensitive and specific age- and genderspecific low density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008 ;46 :791-803.
10. van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, de Jongh S, de Sauvage Nolting PR, Kastelein JJ. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of familial hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004 ;4 :31-41.
11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk 2021 .

12. Nordestgaard, B.G; Chapman, M.J. ; Humphries, S.E. ; Ginsberg, H.N. ; Masana, L. ; Descamps, O.S. ; Wiklund, O. ; Hegele, R.A. ; Raal, F.J. ; Defesche, J.C. ; et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population : Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2013, 34, 3478–3490.
13. Marduel M, Carrié A, Sassolas A, Devillers M, Carreau V, Di Filippo M et al. Molecular spectrum of autosomal dominant hypercholesterolemia in France. *Hum Mutat* 2010 ; 31 : E1811-24.
14. Herman K, Van Heyningen C, Wile D. Cascade screening for familial hypercholesterolaemia and its effectiveness in the prevention of vascular disease. *Br J Diabet Vasc Dis* 2009 ;9 :171-4.
15. Madalina A et al, WHAT IS NEW REGARDING THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA IN THE 2019 EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES? vol. 54, no. 4, pp. 749-752 December 2020
16. Abifadel M, and al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154_156.
- 17 . Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273_293.
- 18 . Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:895_907.
19. Les inhibiteurs de la PCSK9 dans l'arsenal thérapeutique de la gestion du risque cardiovasculaire Olivier S. Descamps *Louvain Med* 2018; 137 (9): 497-505
20. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_fr.pdf
21. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_fr.pdf
22. Julius, U. Current Role of Lipoprotein Apheresis in the Treatment of High-Risk Patients. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2018, 5, 27.