

Préambule : Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles.

Voici le lien pour visualiser les visioconférences HUG-CHUV :

<http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html>

Nom d'utilisateur : formationcontinue

Mot de passe : pediatrie (pas de majuscule ni d'accent)

Colloque de Pédiatrie Lausanne-Genève du mardi 15 novembre 2016

Première heure :

Dyslipididémies familiales : mise au point 2016

Oratrice : Dre N. Brun

Les dyslipidémies :

Élévation du cholestérol au-dessus de 5.2 mmol/l : cela concerne 12.6% des enfants, 0.5% ont une forme familiale.

Hypertriglycéridémie : cela concerne 10.7% des adolescents, 0.2% ont une forme familiale.

La question est de savoir s'il s'agit de forme primaire ou secondaire ; l'histoire familiale est très importante ; il faut aussi rechercher d'autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Différents organes sont impliqués dans le métabolisme des lipides : le tissu adipeux, l'intestin (transport de chylomicron), le foie (synthèse des apoprotéines notamment).

L'histoire familiale est très importante : il faut rechercher un parent avec problème de cholestérol ou de triglycérides (si possible voir les résultats sanguins), rechercher une histoire d'infarctus à un âge jeune dans la famille, rechercher des cas de diabète, pancréatite, thrombose, accidents vasculaires cérébraux.

Pour le dépistage, il n'y a plus besoin d'être à jeun.

Le but est de détecter les enfants à risque, par l'anamnèse, et de faire une prise de sang en cas d'anamnèse familiale positive.

Le cholestérol total est composé du cholestérol HDL et du cholestérol non HDL, athérogène, qui doit être < 3.75.

Anciennement, les diagnostics d'hyperlipémie se faisait par sédimentation, les chylomicrons flottent, et le HDL se retrouvait au fond du tube.

Actuellement, le dosage de l'apoprotéine B est utile : il est augmenté lors d'une élévation du cholestérol non HDL.

Il est également utile de procéder à une évaluation de l'épaisseur de la paroi carotidienne par échographie, la norme doit être < 0.5 mm. Cet examen possible après l'âge de six ans, mais n'est pas toujours facile à pratiquer. Un autre examen

utile est le flow mediated dilatation, mesurant l'élasticité des artères, exprimé en pourcentage du diamètre.

D'une manière générale, le but de la consultation est d'améliorer l'hygiène de vie, en insistant sur l'évitement du tabac, une diète méditerranéenne, d'encourager l'activité physique, de combattre l'obésité. Par ailleurs, il faut éviter la surcharge de sel (apport quotidien < 5 g), encourager la consommation de poisson et éviter l'alcool. Cette intervention peut faire baisser de 50% le taux de cholestérol et l'effet est mesurable sur la paroi carotidienne.

Le microbiote a également une influence. Par exemple, manger beaucoup de viande rouge génère une production accrue de L-Carnitine avec un effet athérogène. Des influences du microbiote peuvent faire diminuer la plaque d'athérome sans modification du cholestérol sanguin, des expériences existe chez la souris.

Hypercholestérolémie familiale (autosomique dominant). Il y a des dépôts de ce cholestérol dans les plaques d'athérome. La prévalence est de 1 sur 250 à 1 sur 300. 13% sont diagnostiqués, souvent après un infarctus. Le LDL cholestérol s'accumule progressivement, au cours de la vie. Chez une personne saine, l'effet se voit vers l'âge de 55 ans. Dans les formes d'hypercholestérolémie homozygote, un effet est déjà visible à 12 ans et demi. Des petites doses de statines introduites précocement peuvent retarder l'accumulation de cholestérol. Des complications peuvent survenir dès l'âge de 35 ans en l'absence de traitement. Il existe des critères diagnostiques pour la forme familiale (dutch lipid clinic network), avec des signes cliniques comme par exemple l'arc cornéen, les symptômes tendineux ainsi que d'autres critères. Cela permet d'établir un score avec une probabilité diagnostique.

Chez l'enfant, le diagnostic est hautement probable en cas de cholestérol non HDL > 5 mmol/l, > 4 mmol/l avec une histoire familiale positive ou > 3.5 mmol/l avec la notion d'une analyse génétique documentée chez un parent.

La mutation entraîne l'absence de récepteurs LDL. C'est la forme la plus fréquente. Il existe d'autres types de mutations possibles avec d'autres cibles, par exemple le PCSK9 (Abifadel Nat Genet 2003), qui est une protéine se liant aux récepteurs entraînant une régulation du récepteur. Il y a la possibilité d'un gain de fonction augmentant la quantité de LDL cholestérol, ou une perte de fonction avec diminution du LDL cholestérol, significative. Un médicament a été développé, l'Evolocumab, reconnue par la FDA pour la prévention secondaire. Le médicament s'administre par injection sous-cutanée chaque 2 à 4 semaines. Il est utile lors d'intolérance aux statines, non réponse à un traitement de statine bien conduit, ou progression de la maladie cardiovasculaire. Des inquiétudes existent car il existe une surprescription, une explosion des couts, et l'efficacité à long terme ainsi que les effets secondaires ne sont pas encore complètement connus.

Chez l'enfant, lors d'hypercholestérolémie, il s'agit d'une prévention primaire. Le but du traitement n'est donc pas identique. L'introduction des statines peut se faire vers l'âge de 8 à 10 ans. Il est nécessaire de bien évaluer le risque cardiovasculaire, un traitement est considéré si le LDL cholestérol est > 4.9. Il faut tenir compte du risque familial, des signes de maladie, comme l'épaississement carotidien.

Les statines sont employées en première intention, l'Ezemitibe (anti absorption du cholestérol) en 2^e intention.

Les statines sont un inhibiteur de l'HMG CoA réductase. Il faut arrêter le traitement en cas d'élévation des CK > 10 fois la moyenne, et éviter les grossesses. Les facteurs de risque de myopathie sont les interactions médicamenteuses, notamment macrolides, Oméprazole, mais aussi le jus de pamplemousse et certain profil de cytochrome. L'efficacité dans les études familiale et une baisse de 30 et 40% du cholestérol, une stabilisation de l'athérosclérose mais l'abaissement du risque cardiovasculaire n'est pas encore prouvé.

L'Ezetimibe à une inhibition sélective de l'absorption du cholestérol.

L'hypercholestérolémie homozygote est une forme rare, 1 sur 500'000 à 1 sur 1'000'000. Le traitement associe statines, Ézetimibe, aphérèse par filtration des particules grasses, et éventuellement Mipomersen, lomitapide et Evolocumab (s'il ne s'agit pas d'une absence de récepteurs LDL).

Hyperlipoprotéïnémie A : découverte en 1963, il s'agit d'une lipoprotéine plasmatique ressemblant au plasminogène, avec des propriétés athérogéniques et thrombotiques en soit, augmentant le risque cardiovasculaire. Le dosage est considéré normal en dessous de 50 mg/l, il n'y a pas de recommandation de traitement dans les formes isolées. La niacine, la LDL aphérèse ont une efficacité.

Hyperlipidémie familiale combinée : la fréquence est de 1 sur 100. L'hérédité est complexe, plusieurs gènes dans diverses voies métaboliques sont impliqués. La pathologie est une dysfonction du tissu adipeux. Le foie travaille trop, il y a une synthèse accrue de particules riches en lipides. Chez l'enfant, il n'y a pas de traitement médicamenteux proposé, des mesures d'hygiène de vie sont recommandées. Chez l'adulte, un traitement par statines ou par fibrates peut être envisagée.

Hyper triglycéridémie primaire : > 10 mg/l, il s'agit de forme sévère avec risque de pancréatite, entre 2 et 10, de forme complexes avec plutôt risque athérogène. Il s'agit en général d'un problème de lipolyse, atteignant la LDL lipase ou des cofacteurs déficients. Il s'agit d'une forme autosomique récessive rare, 1 sur 500'000 à 1 sur 1'000'000. Il y a un problème de viscosité sanguine. Un régime très strict est nécessaire, le Lopimatide (inhibiteur MTTP) peut-être utile. Une thérapie génique est possible, mais l'effet des injections est transitoire. La forme polygénique est d'hérédité complexe, l'effet des variants génétiques est mal connue, la présentation est surtout à l'âge adulte. Une diète pauvre en graisse, et riche en omega-3 est recommandée.

Conclusions :

Les dyslipidémies sont assez fréquentes

Un dépistage précoce des individus à risque est utile

Il est nécessaire d'optimiser l'hygiène de vie

L'hypercholestérolémie a un risque d'augmentation de maladie cardiovasculaire de 13 fois

Tout traitement hypolipémiant doit être discuté avec un spécialiste.

Compte rendu du Dr V. Liberek
Transmis par le laboratoire MGD

vliberek@bluewin.ch
colloque@labomgd.ch