

Il n'avait pas l'âge de ses artères

Soraya Boutamine

Hôpital central Mohamed Seghir Nekkache, Service de cardiologie, BP 244, Kouba, Alger
<sorayaboutamine@yahoo.fr>

Résumé. Un patient, âgé de 21 ans, est suivi pour une hypercholestérolémie familiale sévère réfractaire au traitement médical hypocholestérolémiant conventionnel. Il a développé très jeune une hypertension artérielle qui retentit sur les cavités cardiaques, une coronaropathie qui nécessite un pontage aorto-coronaire et un envahissement de la racine de l'aorte ainsi que des troncs supra-aortiques par des plaques d'athérome sténosantes. Ces complications cardiovasculaires, conséquences de cette flambée athéromateuse, ont entraîné le décès précoce du patient.

Mots clés : hypercholestérolémie, athérosclérose, maladie coronaire juvénile

Abstract

He did not have the age of his arteries

A patient, aged 21 years, is followed for severe familial hypercholesterolemia refractory to conventional cholesterol-lowering medical therapy. He develops at a very young age an arterial hypertension which resounds on the cardiac cavities, a coronary disease which requires aorto-coronary bypass and an invasion of the root of the aorta as well as supra-aortic trunks by stenosing plaques of atheroma. These cardiovascular complications consequences of this atheromatous outbreak led to the early death of the patient.

Key words: hypercholesterolemia, atherosclerosis, juvenile coronary disease

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est un désordre génétique mendélien, associé à une élévation marquée et permanente du taux sanguin de lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et à une athérosclérose prématurée responsable de maladies cardiovasculaires graves. Elle touche une naissance sur 500 et 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 plus de 2,20 g/l, et plus rarement de la forme homozygote. L'HF expose à un risque vasculaire élevé, de plus de 50 % pour les hommes et 30 % pour les femmes, survenant précocement. En absence de traitement, l'espérance de vie est significativement réduite. L'infarctus du myocarde et la mort subite représentent les

principales causes de mortalité. Nous rapportons le cas d'un jeune patient âgé de 21 ans, hypertendu, suivi pour une HF sévère au stade de complications cardiovasculaires.

Observation

B., âgé de 21 ans, issu d'un mariage consanguin, est suivi pour une HF diagnostiquée à l'âge de 4 ans dans sa forme sévère homozygote. Notre patient est sous traitement médical hypocholestérolémiant (atorvastatine 80 mg/j, ézétimibe 10 mg/j), et est hypertendu (sous amlodipine 5 mg/j, aspegic 100 mg/j). Une coronaropathie sévère a été découverte à l'âge de 19 ans lors d'un bilan prégreffe (hépatique) où il a bénéficié d'un pontage aorto-coronaire (artère interventriculaire antérieure/mammaire interne gauche). Il est hospitalisé pour syndrome coronarien aigu (SCA ST- troponines+) dans le territoire apico-latéral, où le bilan coronarographique montre une perméabilité du pont

Tirés à part :

S. Boutamine



Figure 1. Xanthomes plans au niveau de la main et du coude.

mammaire, une sténose serrée du tronc commun et de la coronaire droite dans son segment II.

Le patient, en bon état général, présente un indice de masse corporelle à 30. L'examen cutanéomuqueux montre des xanthomes plans cutanés réalisant de véritables nappes de plusieurs centimètres carrés sur le dos des mains et sur les coudes (*figure 1*). Le reste de l'examen somatique est sans particularité. La tension artérielle est à 130/80 mmHg.

L'électrocardiogramme (ECG) révèle une fréquence cardiaque à 60 batt/min et une hypertrophie ventriculaire gauche.

La radiographie thoracique de face dévoile un aspect globuleux de l'arc inférieur gauche avec un index cardiothoracique à 0,5.

Le bilan biologique permet de constater que les LDL-C sont élevées (5,96 g/l), tandis que les lipoprotéines de haute densité (HDL) sont basses (0,31g/l). Les triglycérides sont normaux avec 1,07 g/l, et la protéine C-réactive (CRP) est élevée à 22,3mg/l.

Un ventricule gauche non dilaté de bonne cinétique pariétale apparaît à l'écho-doppler transthoracique. Le patient présente une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique avec une altération de la fonction longitudinale dans ses segments basaux (*figures 2 et 3*). Nous notons un envahissement de la racine de l'aorte par des plaques d'athérome réalisant une sténose supra-valvulaire, avec un gradient transaortique à 27 mmHg (*figure 4*). Les pressions de remplissage ne sont pas élevées.

L'écho-doppler des troncs supra-aortiques dévoile une plaque athéromateuse longue de la carotide commune droite, responsable d'une sténose de 45 % (*figure 5*), sténose serrée athéromateuse de la vertébrale droite (segment V1). Un aspect triphasique des flux des deux artères sous-clavières est noté avec une importante hyper-pulsatilité et une composante systolique très élevée, ainsi que la présence

d'athérome non sténosant sur l'artère sous-clavière droite proximale.

L'écho-doppler rénal indique un index de résistance élevé à 0,75 (*figure 6*). Il n'y a pas de sténose sur le trajet des artères rénales.

Enfin, le doppler hépatique montre l'absence de sténose de l'artère hépatique (*figure 7*). La veine porte est de flux normal.

Un geste de revascularisation est prévu avant la transplantation hépatique, après des séances de diaphérèse. L'angioplastie est possible (tronc commun gauche protégé) mais le risque de thrombose est important, et la chirurgie est difficile (redux, artère mammaire déjà utilisée) (*figure 8*).

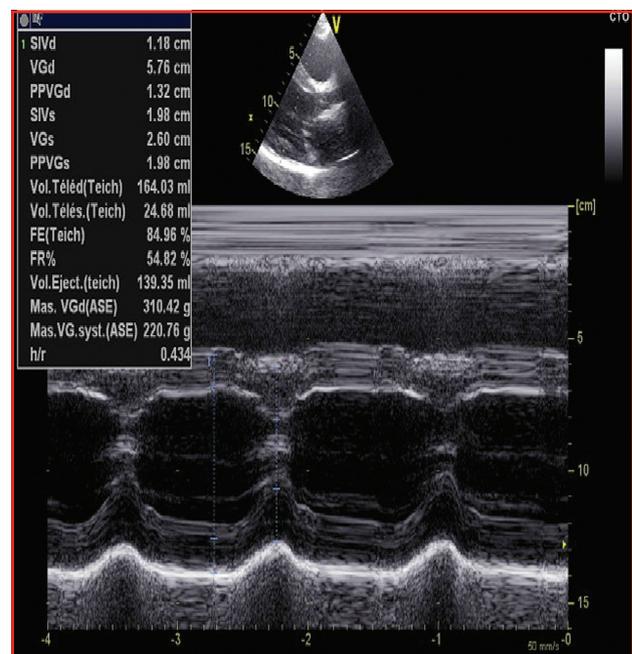


Figure 2. Hypertrophie ventriculaire gauche.

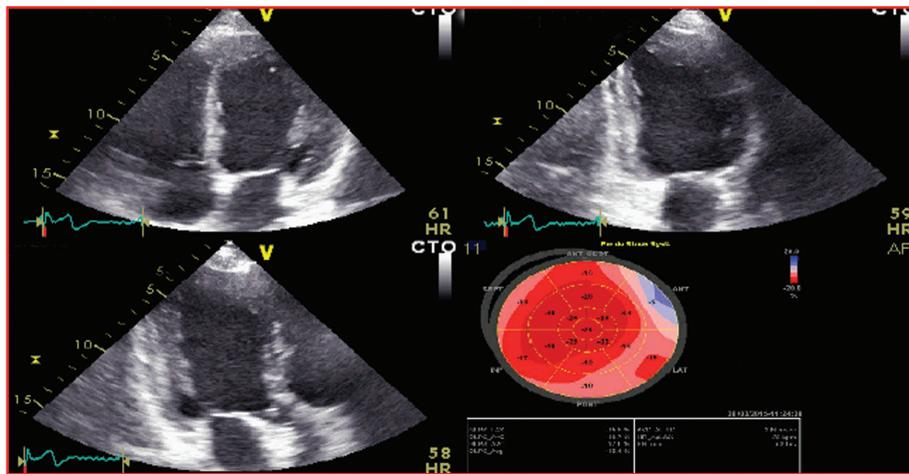


Figure 3. Altération du *strain* basal.

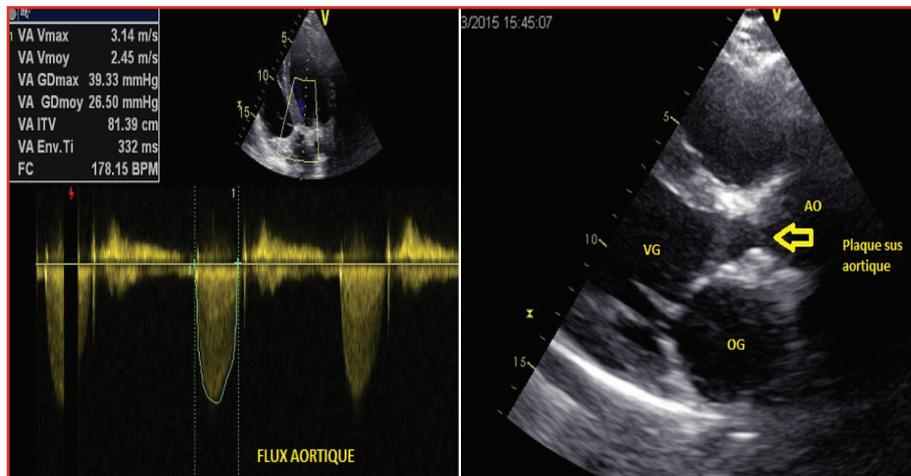


Figure 4. Athérome aortique avec sténose aortique moyennement serrée (gradient moyen à 26,5 mmHg, vitesse maximale transvalvulaire à 3,14m/s).

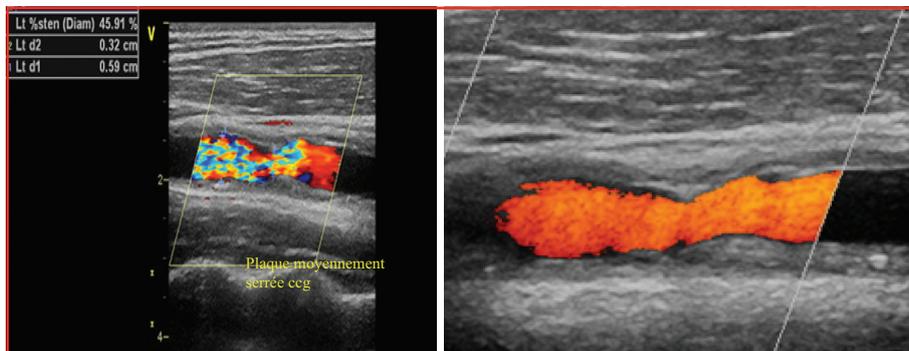


Figure 5. Plaque d'athérome de la carotide commune avec aliasing.

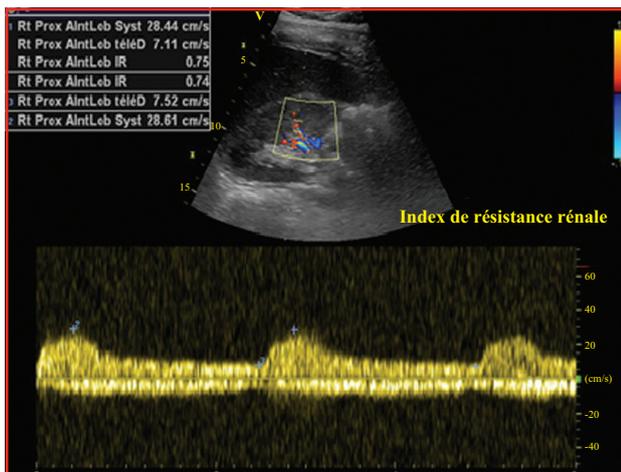


Figure 6. Index de résistance à 0,75.

Commentaire

L'HF dans sa forme homozygote est une pathologie grave et rare. Le pronostic chez notre patient est d'autant plus sévère que la coronaropathie est apparue précocement à l'adolescence. Ce jeune patient de 21 ans présente une véritable athérosclérose maligne touchant préférentiellement les ostia (aorte supra-valvulaire, tronc commun, carotide commune, vertébrale dans son segment prétransversaire [V1]).

L'hypertension artérielle déclarée à un très jeune âge n'est que la conséquence de cette rigidité artérielle diffuse attestée par la diminution de la compli-ance artérielle à l'examen écho-doppler des vaisseaux. L'élévation de l'index de

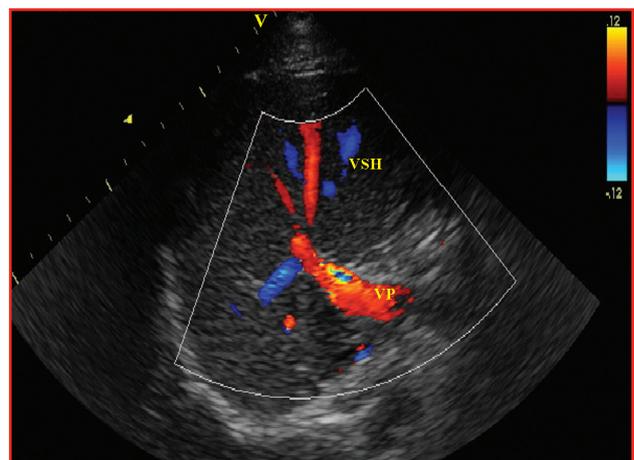


Figure 7. Écho-doppler hépatique normal.

résistance artérielle, corrélé à la rigidité artérielle (vitesse de l'onde de pouls [VOP]) [1], n'est que le témoin de la diffusion de cette maladie artérioscléreuse et signe la progression de la néphroangiosclérose [2, 3]. Devant cette flambée athéromateuse, le traitement impose indiscutablement, en plus des hypocholestérolémiants oraux, des LDL-aphérèses. En prévention secondaire, l'objectif pour le LDL-C est idéalement à 0,7 g/l. Nous en sommes ici bien loin. Le patient n'a pas bénéficié du traitement anticorps anti-PCSK9 faute de disponibilité.

Pour la coronaropathie, une angioplastie du tronc commun et de la coronaire droite était indiquée, mais le bilan inflammatoire très perturbé dans le contexte de cette maladie a fait différer ce geste afin d'éviter une thrombose aiguë de

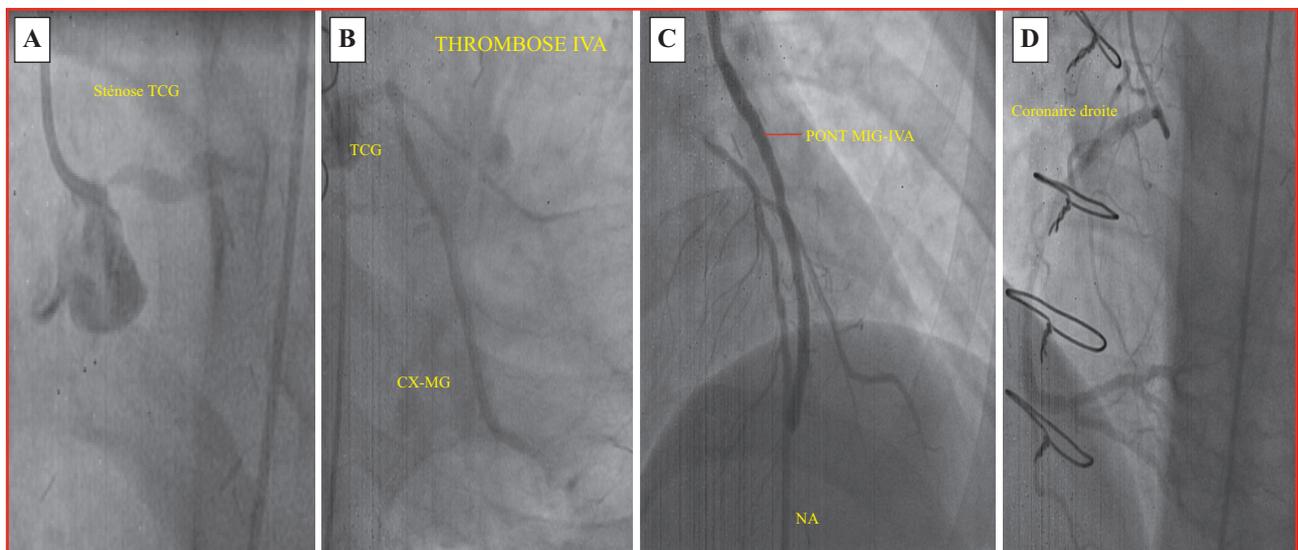


Figure 8. (A) Coronarographie d'une sténose serrée du tronc commun gauche. (B) Occlusion de l'interventriculaire antérieure. (C) Pont mammaire perméable. (D) Sténose de la coronaire droite en segment II.

stent. Notre patient n'a pas eu la chance de son frère qui a pu bénéficier d'une transplantation hépatique à l'âge de 14 ans ; la maladie a fait plus vite. La prise en charge de cette maladie ne se concevait qu'en milieu très spécialisés dès la découverte à l'âge de 4 ans.

Revue de la littérature

L'HF homozygote est une maladie rare touchant environ un individu sur un million [4]. Elle est mortelle avant l'âge de 20 ans en l'absence de traitement. Elle est caractérisée cliniquement par la présence de dépôts cutanés de cholestérol qui permettent de faire le diagnostic dans les premières années de la vie. Xanthélasmas, xanthomes tubéreux, xanthomes plans cutanés sont spécifiques de la forme homozygote de cette hypercholestérolémie, particulièrement visibles au niveau des fesses, des plis des articulations, et leur apparition est d'autant plus précoce que l'hypercholestérolémie est sévère. Ils peuvent être réversibles avec le traitement par LDL-aphérèses. La cholestérolémie totale est en général comprise entre 6 et 15 g/l. Il existe habituellement une hypo-HDL-émie associée. Les concentrations de triglycérides sont normales.

L'HF homozygote est le plus souvent due à une mutation homozygote du gène *LDLR* (plus souvent en cas de mariage consanguin) ou à deux mutations hétérozygotes du gène *LDLR*.

La prise en charge de l'hypercholestérolémie est justifiée par le risque artériel [4]. L'atteinte est presque exclusivement cardiaque et anatomiquement caractérisée par un véritable envahissement de la racine de l'aorte par des dépôts de cholestérol réalisant une sténose supra-valvulaire souvent calcifiée et rapidement évolutive [5]. Cette athérosclérose véritablement maligne peut englober les ostia coronaires. Le risque est la mort subite par infarctus massif. La gravité du pronostic impose le traitement par LDL-aphérèses. En association aux LDL-aphérèses, les statines ont montré une efficacité [6, 7]. Les deux statines les plus puissantes (atorvastatine et rosuvastatine) ont une indication spécifique dans cette forme et doivent être utilisées à fortes doses. Par exemple, l'atorvastatine à la posologie maximale de 80 mg entraîne une baisse complémentaire de 19 % du LDL-C [7]. L'ézétimibe (inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol) est aussi efficace dans cette indication avec une baisse de près de 20 % du LDL-C en addition aux statines [8]. La combinaison statines et ézétimibe ne permet toutefois pas d'espacer les séances d'aphérèses mais améliore les résultats globaux. Ce traitement médicamenteux a d'ailleurs permis de réduire significativement la morbi-mortalité cardiovasculaire dans

une étude rétrospective récente [9]. La technique des LDL-aphérèses permet une épuration plus ou moins sélective des LDL. Elle a transformé le pronostic de la maladie en augmentant considérablement l'espérance de vie [10].

Les perspectives thérapeutiques sont la thérapie génique et l'addition de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses comme les molécules antisens de l'apo B (mipomersen) diminuant la synthèse des lipoprotéines athérogènes [11] ou les inhibiteurs de la MTTP (*microsomal triglyceride transfer protein*) (lomitapide) [12]. Depuis récemment la prescription des anticorps monoclonaux dirigés contre la protéase convertase subtilisine/kexine 9 (PCSK9) peut être envisagée chez les patients à risque très élevé avec un LDL-C élevé persistant, malgré un traitement par statines à la dose maximale tolérée, en association avec l'ézétimibe, ou chez les patients avec une intolérance aux statines [13]. La transplantation hépatique est une alternative thérapeutique. Cependant, la greffe de foie est associée à une morbidité et une mortalité non négligeables liées au geste chirurgical lui-même ou aux complications vasculaires et biliaires parfois irréversibles.

La prise en charge thérapeutique de l'hypercholestérolémie homozygote, du fait de sa rareté, de sa spécificité et de son pronostic grave, ne se conçoit actuellement que dans des services très spécialisés. Son pronostic sévère nous incite à promouvoir son dépistage génétique et la diffusion de son traitement à large échelle. ■

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Pearce JD, Craven TE, Edwards MS, *et al.* Associations between renal duplex parameters and adverse cardiovascular events in the elderly: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55(2) : 281-90.
2. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007 ; 21 : 291-6.
3. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, *et al.* Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension* 2012 ; 60(3) : 770-7.
4. Choh SA, Choh NA, Rasool A, Yousuf R, Qureshi U. Homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009 ; 22 : 573-5.
5. Morrisett JD, Vickers KC. Vascular calcification in homozygote familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 ; 28 : 606-7.
6. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolemias. *Curr Opin Lipidol* 2004 ; 15 : 413-22.
7. Goldammer A, Wiltchnig S, Heinz G, *et al.* Atorvastatin in low-density lipoprotein apheresis-treated patients with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 2002 ; 51 : 976-80.

8. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, *et al.* Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011 ; 124 : 2202-7.

9. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002 ; 105 : 2469-75.

10. Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008 ; 102 : 1199-204.

11. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, *et al.* Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010 ; 375 : 998-1006.

12. Rizzo M. Lomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. *IDrugs* 2010 ; 13(2) : 103-11.

13. Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016 ; 37(39) : 2999-3058.



Les essentiels de la recherche bibliographique en santé

Chercher • Organiser • Publier

S'adressant à tous les acteurs de santé, cet ouvrage leur apprend à :

- conduire une recherche documentaire pertinente,
- sélectionner les documents utiles,
- gérer une veille bibliographique,
- connaître les règles de la rédaction bibliographique.

Evelyne Mouillet
Bibliothécaire, chargée d'enseignement / Institut de santé publique,
d'épidémiologie et de développement (ISPED), Université de Bordeaux

doin



Ouvrage disponible sur www.jle.com

MÉTHO



- points importants à retenir
- recommandations de lecture
- exemples illustrés
- 28 exercices avec corrigés de mise en pratique pour s'entraîner et s'auto-évaluer
- glossaire anglais/français rassemblant les termes spécifiques les plus fréquemment rencontrés



Collection *Méthodo*

- Septembre 2016
- 16 x 24 cm / 208 pages
- ISBN : 978-2-7040-1471-2