

## DYSLIPIDÉMIES : CAS CLINICO-BIOLOGIQUES

Dr Annie M. Bérand  
Pharmacien Biologiste Médical – CHU Bordeaux

## EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE : QUAND

? (HAS, 2017)

- dans le cadre d'une évaluation du RCV global chez les hommes > 40 ans et les femmes  $\geq$  50 ans ou ménopausées. Au-delà de 80 ans, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage n'est pas justifiée.
- lors d'une prescription d'une contraception hormonale œstroprogestative (pilule, patch). Une glycémie à jeun doit y être associée.
- MCV documentée (prévention secondaire)
- Présence de facteur(s) de RCV :
  - HTA, diabète, IRC modérée à sévère, maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique
  - tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
  - IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> ou tour de taille > 94 cm chez l'homme (> 90 pour les Asiatiques), > 80 cm chez la femme
  - antécédent familial de MCV précoce : IDM ou mort subite < 55 ans chez le père ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe masculin, ou < 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1<sup>er</sup> degré de sexe féminin
  - antécédent familial de dyslipidémie

## MAIS AUSSI ....

- dans les cas rares de dépôts lipidiques extravasculaires en rapport avec une HC : arc cornéen (significatif avant 60 ans), xanthélasma, xanthomes
- dans les cas rares de signes cliniques d'HTG : somnolence postprandiale ou douleur abdominale récurrente, pancréatite aiguë, hépatomégalie (stéatose), xanthomatose éruptive
- traitement susceptible d'induire une hyperlipidémie : contraception OP, antirétroviraux SIDA, corticoïdes, ...
- autres pathologies non mentionnées : syndrome néphrotique, dysthyroïdie
- avant la reprise d'une activité physique chez un sujet > 40 ans
- en prévention primaire : à répéter si anomalie pour confirmation sinon pas avant 5 ans sauf changement particulier
- en prévention secondaire, un seul bilan est le plus souvent suffisant car la mise en route du traitement ne doit pas être différée

## ..... ET CHEZ L'ENFANT :

- Antécédents familiaux : dépistage entre 3 et 9 ans
  - Hyperlipidémie familiale : hypercholestérolémie++
  - Antécédent CV précoce chez parents du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré
- Signes cliniques
  - Dépôts lipidiques extravasculaires
    - Recherche d'HC familiale
  - Pancréatite aiguë
    - Suspicion d'une hyperTG majeure
  - Stéatose hépatique ou rétinite pigmentaire
    - Recherche d'une abêtalipoprotéïnémie
  - Obésité

## EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE : COMMENT ?

- après 12 h de jeûne sur tube SEC

Plasma sur héparinate de lithium : sous-estimation du CT et sur-estimation des TG ce qui se traduit par une sur-estimation > 10% du C-LDL calculé par la formule de Friedewald (*Sassolas A et al., Ann Biol Clin, 2004*)

- dans les 24 h chez un patient victime d'un accident CV même si non à jeun (≠ HAS, NABM)
- à distance de tout processus pathologique (2 à 3 mois après un épisode infectieux, chirurgical, ...)

## EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE QUELLES ANALYSES ?

- **Aspect du sérum** : que dit la NABM ?
  - au moment de la décantation du sérum
  - en cas d'opalescence ou de lactescence, vérifier l'aspect du sérum conservé à 4°C pendant 12 h
- **Cholestérol total (CT)**
- **Triglycérides (TG)**
- **Cholestérol-HDL (C-HDL) : +++ dosage direct** :
  - Si C-HDL < 0,30 g/L : apoA1 à l'initiative du biologiste
- **Cholestérol-LDL (C-LDL) :**
  - Calcul si TG ≤ 3,4 g/L (3,84 mM)
  - Sinon, selon la NABM :
    - soit le dosage du cholestérol-LDL par une méthode directe enzymatique automatisable
    - soit le dosage de l'apoB





## SELON LE CONSENSUS FRANÇAIS (SFE/SFD/NSFA)

↳ Le dosage de C-LDL est nécessaire pour disposer de repères permettant de situer le sujet à risque par rapport aux niveaux observés lors des essais de prévention CV à l'inclusion et sous traitement.

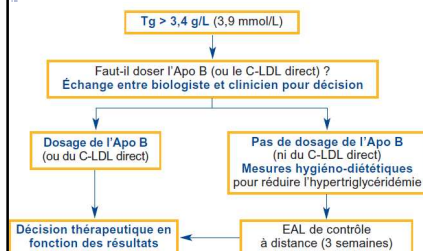
↳ Le dosage de la concentration plasmatique de l'apoB n'apporte pas d'avantage substantiel dans l'estimation du RCV.

Le seul intérêt du dosage de l'apoB est de différencier un type III (apoB normale ou basse) d'une hyperlipidémie mixte (apoB élevée) ou d'une hyperlipidémie combinée familiale (apoB très élevée).

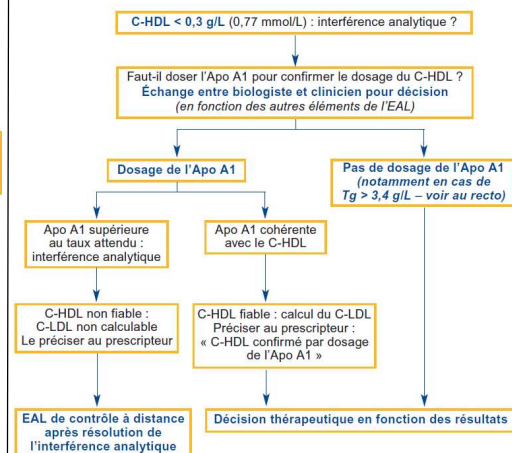
Cela relève de l'aide au typage si pas de lipidogramme.

## PLACE DU DOSAGE DE L'APOA1 ET APOB :

### ApoB



### ApoA-1



Selon le rapport de l'HAS 2009

## INTERFÉRENCES

### ○ Impact de l'hyperTG sur l'EAL et les autres paramètres de biochimie :

- Si TG > 3,4 g/L ou 3,84 mM, dosage C-LDL
- Si TG > 7,1 g/L ou 8 mM, dilution pour analyse C-LDL (groupe de travail SFBC, ABC 2005)
- Attention seuil TG pour C-HDL selon fournisseur
- Si L (LIH) ≥ ++++ ou TG ≥ 13,3 g/L ou 15 mM, fausse hypoNa+
- Impact sur les différents paramètres à tester selon recommandations du fournisseur (ou tests)

### ○ Impact de l'ictère sur l'EAL : ↓ CT

### ○ Impact de l'hémolyse sur l'EAL : ↑ CT

## EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE : QUEL RENDU DE RÉSULTATS ?

### ○ Ø HAS 2017 ; Ø NABM

### ○ Rendu des résultats de l'EAL :

- CT : à interpréter selon sexe, âge, présence ou pas de tabagisme, pression artérielle systolique (SCORE)
- TG : < 1,50 g/L
- C-HDL : > 0,40 g/L homme - 0,50 g/L femme
- C-LDL : < 1,60 g/L

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)

## CAS CLINICO-BIOLOGIQUES :

### 1 – HYPERCHOLESTÉROLÉMIES CAS N°1

- **Madame B Catherine, 49 ans en 2014** (Date de naissance : 29/04/1965) pour une semaine éducative dans le cadre d'une obésité de grade 3.
- **Antécédents :**
  - Médicaux : lupus cutané suivi depuis 2008, stéatopathie mixte et métabolique associée à une hépatite médicamenteuse et une hépatite probablement d'origine lupique
  - Tabagisme sevré en 2008 (1 paquet par jour depuis l'âge de 17 ans)
  - Activité physique : aucune
  - **Familiaux : IDM chez sa mère à 55 ans**
- **Histoire de la maladie :**
  - Histoire pondérale

- Absence de diabète de type 2
- Bilan hépatique : cytolysse modérée (ASAT à 39, ALAT à 67, GGT à 310)
- EAL :
  - **C-LDL élevé** à 2,23 g/L, antécédents de C-LDL à 3 - 4 g/L
  - C-HDL protecteur à 0,7 g/L
- Sur le plan endocrinologique : TSH normale à 2,58 µUI/mL. Absence de signe d'endocrinopathie
- Exploration CV prescrite
- Recherche génétique HC familiale (2014) :
  - LDLR : normal
  - apoB : normal
  - **PCSK9 : variant Gly670 hétérozygote associé à HC et risque athérosclérose**
  - Polymorphismes apoE et LPL : normal

## CAS CLINICO-BIOLOGIQUES :

### 1 – HYPERCHOLESTÉROLÉMIES CAS N°2

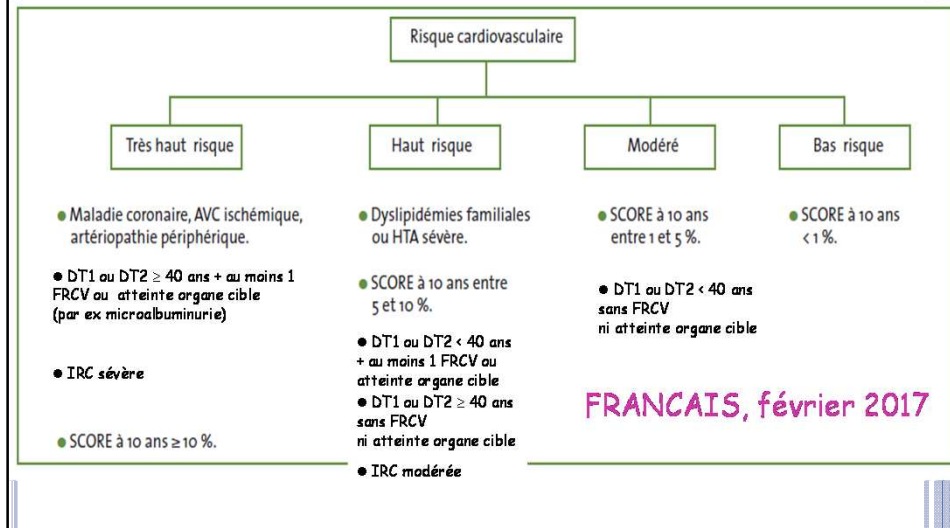
- **Madame C Jacqueline, 69 ans en 2013** (Date de naissance : 05/04/1944)
  - hypercholestérolémie depuis l'âge de 30 ans
  - ATCD familiaux : mère avec HC connue et traitée
  - Pas d'antécédent CV ni personnel ni familial
  - Les statines ne sont pas toujours tolérées, actuellement avec 20 mg de CRESTOR et l'EZETROL, le traitement est accepté et Mme C. a même accepté d'essayer de passer à 40 mg de CRESTOR pour les prochains mois, bien sûr, si des douleurs apparaissent elle reviendra à la dose antérieure.
- A l'examen clinique, il y a un gérontoxon, pas d'autre dépôt anormal
- **ECG anormal** = onde Q mineure isolée et anomalies du segment ST (anomalie mineure néanmoins associée SD à une ↑ du risque de survenue d'ACV indépendamment des autres FRCV)
- **EAL : C-LDL élevé** le plus bas dosé à 2,24 g/L, et le chiffre le plus élevé à 3,7 g/L
- Des chiffres entre 2 et 4 g/L en prévention primaire peuvent conduire à l'indication de lipaphérèse mais auparavant il faut rechercher si cette hypercholestérolémie a une origine génétique :
  - Hétérozygotie pour une délétion de 1,3 kb emportant l'exon4 du gène LDLR : ce gros réarrangement entraîne un « allèle nul »

## CAS CLINICO-BIOLOGIQUES :

### 1 – HYPERCHOLESTÉROLÉMIES CAS N°3

- **Monsieur F Eric, 52 ans**
  - CS pour une asthénie et une prise de poids récente
  - ATCD personnels :
    - Pas de dyslipidémie connue
    - Pas d'ACV
    - Tabagisme avec 10 cigarettes/j
  - ATCD familiaux : néant
- A l'examen clinique :
  - IMC = 25 kg/m<sup>2</sup>
  - Auscultation cardio-pulmonaire normale
  - Tous les pouls périphériques sont perçus sans souffle
  - Pas de dépôt extravasculaire de cholestérol
- L'EAL :
  - CT = 2,45 g/L
  - TG = 1,10 g/L
  - C-HDL = 0,42 g/L
  - **C-LDL = 1,81 g/L**
- Pas de cause secondaire d'HC excepté les RHD non respectées :
  - **Activité physique : vélo avec ses petits-enfants**
  - **Enquête alimentaire : +++ viande, œufs, pâtisseries, charcuterie**

## EVALUATION DU RCV



## STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE (HAS, 2017)

- La stratégie thérapeutique (40 – 80 ans) varie en fonction du risque cardio-vasculaire et de la concentration en LDL-C :

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		



## CAS CLINICO-BIOLOGIQUES :

### 1 – HYPERCHOLESTÉROLÉMIES CAS N°4

- **Enfant Sahel, 5 ans**
    - CS dans le cadre d'ATCD familial d'HC chez la mère
  - A l'examen clinique :
    - Bon état général
    - Développement staturo-pondéral normal
    - Examen cardio-pulmonaire: sans particularité
    - Pas de dépôt extravasculaire de cholestérol
  - L'ÉAL :
    - CT = 4,52 g/L
    - TG = 0,94 g/L
    - C-HDL = 0,70 g/L
    - **C-LDL = 3,63 g/L > 1,6 g/L**
  - Pas de cause secondaire d'HC
  - Confirmation du diagnostic d'HC familiale par un score de probabilité établi sur les critères du Dutch Lipid Clinic Network
- ±
- Recherche génétique

Catégorie	Points	Score total	Diagnostic
<b>Antécédents familiaux</b>			
Membre de la famille au premier degré avec maladie coronarienne précoce connue	1		
Membre de la famille au premier degré avec un taux de LDL-C connu $\geq 200$ mg/dl	1		
Membre de la famille au premier degré avec xanthome tendineux et/ou arc cornéen	2		
Enfant(s) <18 ans avec un taux de LDL-C > 135 mg/dl	2		
<b>Antécédents cliniques</b>			
Le sujet présente une maladie coronarienne précoce	2		
Le sujet a une maladie vasculaire cérébrale ou périphérique précoce	1		
<b>Examen clinique</b>			
Xanthome tendineux	6		
Arc cornéen chez une personne <45 ans	4		
<b>Taux de LDL-C</b>			
$\geq 325$ mg/dl	8		
251–325 mg/dl	5		
191–250 mg/dl	3		
155–190 mg/dl	1		
<b>Analyse génétique moléculaire (analyse ADN)</b>			
Mutation causale observée dans le gène du LDLR, de l'APOB ou du PCSK9	8		
		<b>&gt;8 points</b>	<b>HF avérée</b>
		<b>6-8 points</b>	<b>HF probable</b>
		<b>3-5 points</b>	<b>HF possible</b>
		<b>0-2 points</b>	<b>HF peu probable</b>

- Recherche génétique : hétérozygote c.97C>T dans l'exon 2 du LDLR en relation avec AA d'interaction apoB

Objectifs thérapeutiques chez les patients avec <b>HF certaine</b>	
LDL-C	Catégories de patients
< 1,30 g/L	Jusqu'à 20 ans
< 1,00 g/L (idéalement < 0,7 g/L)	Au-delà de 20 ans
	Au-delà de 20 ans et prévention secondaire <sup>1</sup>
	Au-delà de 20 ans et présence d'un facteur de risque additionnel majeur
	Diabète
	Tabagisme
	HDL-C < 0,40 g/L
	Hypertension
	Lp(a) > 50 mg/dL
	Antécédents familiaux <sup>2</sup>
	Au-delà de 20 ans et présence de xanthomes tendineux
	Au-delà de 20 ans et absence de traitement jusqu'à l'âge de 40 ans

<sup>1</sup> Un patient avec HF en prévention secondaire est à très haut risque de récurrence d'événement cardiovasculaire. Un objectif LDL-C plus bas (< 0,70 g/L) est recommandé si cela est possible.

<sup>2</sup> Antécédents familiaux coronariens précoces (parent au premier degré < 55 ans pour un homme ou < 60 ans pour une femme).

## STRATÉGIE DE COMMUNICATION

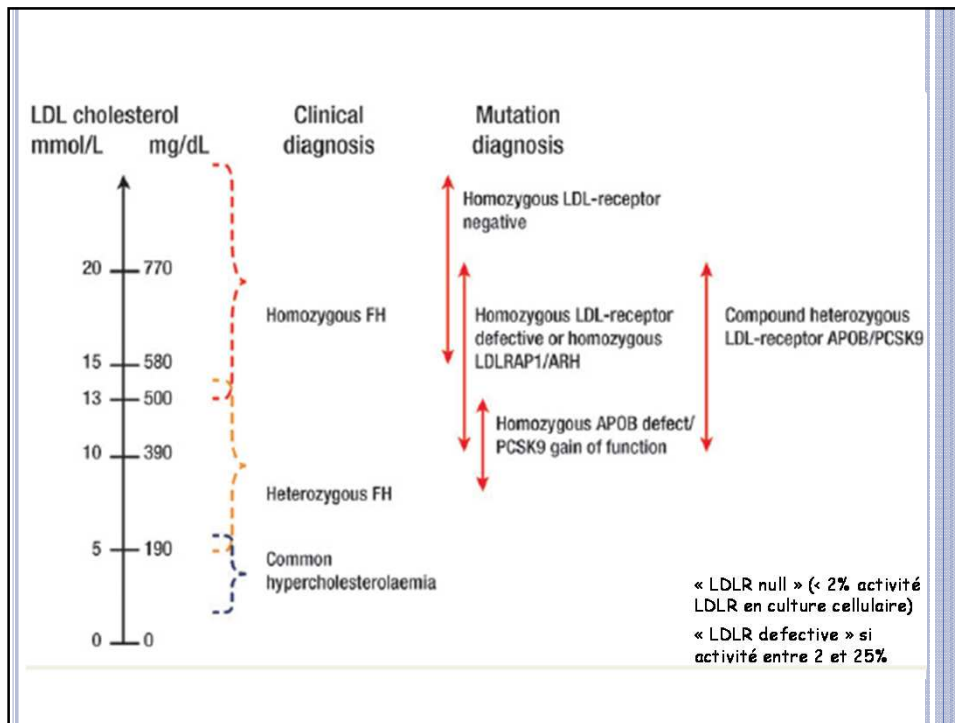
L'hypercholestérolémie est une altération biologique fréquente : **1/20** dans la population générale.

Dans 1 cas / 250, l'altération biologique et ses conséquences cliniques sont entièrement dues à l'effet d'une mutation pathogène unique portée par un seul gène.

= HC familiale hétérozygote autosomique dominante à forte pénétrance

Le C-LDL sans traitement +++ > 2,20 g/L : 3-6 g/L

Mais C-LDL à partir de 1,9 à 4 g/L



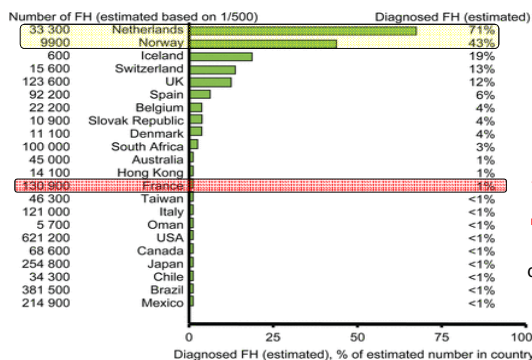
## Une pathologie sous-diagnostiquée ...

European Heart Journal

Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population

Børge G. Nordestgaard, M. John Chapman, Steve E. Humphries, Henry N. Ginsberg, Luis Masana, Olivier S. Descamps, Olov Wiklund, Robert A. Hegele, Frederick J. Raal, Joep C. Defesche, Albert Wiegman, Raul D. Santos, Gerald F. Watts, Klaus G. Parhofer, G. Kees Hovingh, Petri T. Kovanen, Catherine Boilleau, Maurizio Averna, Jan Borén, Eric Bruckert, Alberico L. Catapano, Jan Albert Kuivenhoven, Päivi Pajukanta, Kausik Ray, Anton F. H. Stalenhoef, Erik Stroes, Marja-Riitta Taskinen, Anne Tybjærg-Hansen,

DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273> eht273 First published online: 15 August 2013



→ **En France:**

**1% !!!**

des HF effectivement diagnostiquées



## Une pathologie peu ou mal traitée...

### Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication

Benn M, Waits GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG  
*J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3956-3964

	Statin	No. of participants	No. of CHDs	
Unlikely FH	Off	58 158	2592	1 (Reference)
	On	6061	1884	5.6 (5.2–6.0)
Definite or probable FH	Off	260	84	13.2 (10.0–17.4)
	On	242	84	10.3 (7.8–13.8)

- Seuls **48%** des patients atteints d'HF **sont traités ou ont reçu des statines**
- 13 x** plus de risques de développer une MCV en l'absence de traitement
- Et **10 x** plus de risque de MCV
  - si traitement introduit **trop tardivement**
  - ou **posologies insuffisantes**



## Un RCV majeur à long terme ...

### Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance

BMJ 2008 ; 337 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a1095> (Published 27 August 2008)  
 Cite this as: BMJ 2008;337:a1095

Anthony S Wierzbicki, consultant chemical pathologist<sup>1</sup>, Steve E Humphries, British Heart Foundation professor of cardiovascular genetics<sup>2</sup>, Rubin Minhas, coronary heart disease clinical lead<sup>3</sup> on behalf of the Guideline Development Group

thebmj

#### Sans traitement:

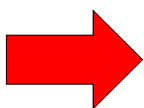
- 50%** des hommes auront un évènement coronarien mortel ou non **< 50 ans**
- 30%** des femmes auront un évènement coronarien mortel ou non **< 60 ans**

### Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA)

la Presse Médicale

Michel Farnier<sup>1</sup>, Eric Bruckert<sup>2</sup>, Catherine Boileau<sup>3</sup>, Michel Krempf<sup>4</sup>

« du fait de niveaux très élevés de cholestérol, l'effet de chaque facteur de risque est amplifié, induisant une plus grande augmentation du risque cardiovasculaire... »



**TOUS** les patients adultes atteints d'HF, quelque soit leur âge, devraient bénéficier:

- de **mesures hygiéno-diététiques**
- et d'un **traitement médicamenteux**

pour réduire cet excès de risque...

## Analyse génétique :



### European Heart Journal

Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217

Marianne Benn, Gerald F. Watts, Anne Tybjaerg-Hansen, Børge G. Nordestgaard



- Proposition en 2016 d'un **seuil de 1,70g/L** comme **marqueur discriminatif d'HC familiale**

## Recommandations HAS 2017 :

- HAS 2017** ⇒ **diagnostic évoqué si** :  
C-LDL élevé  
et/ou dépôts extravasculaires  
et/ou maladie coronaire précoce  
et/ou antécédents familiaux  
⇒ **diagnostic suspecté si** :  
-LDLc > 1,9 g/L chez l'adulte  
-LDLc > 1,6 g/L chez l'enfant  
⇒ **à confirmer par les critères de DLCN**  
**ou si possible analyse génétique**

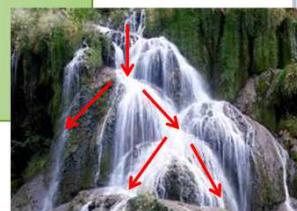
## Intérêts du diagnostic génétique :

### DIAGNOSTIQUE

- Permet le diagnostic de certitude lorsque le score diagnostique n'est que « **possible** »
- Permet l'identification de la mutation causale quand le diagnostic est **probable** ou **certain**
- Facilite le dépistage familial orienté :
  - la ou les mutation(s) mise(s) en évidence
  - dépistage en « cascade »

Score total	Diagnostic
>8 points	HF avérée
6-8 points	HF probable
3-5 points	HF possible
0-2 points	HF peu probable

### Cas index



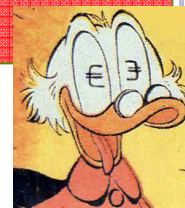
### apparentés

### En pratique:

- doit être réalisé dans un **centre biologique agréé**
- consentement obligatoire**

### THERAPEUTIQUE


- Permet l'instauration d'un traitement à des doses adaptées (+ fortes)
- Permet la prise en charge des apparentés



## Exemple des Pays-Bas dans la stratégie de dépistage familial de l'HF:

Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands

THE LANCET

Marina AW Umans-Eckenhausen, MD, Joep C Defesche, PhD, Eric JG Sijbrands, MD, Robert LJM Scheerder, MA, Dr John JP Kastelein, MD 

❑ Important programme de dépistage organisé entre 1994 et 1999 aux Pays-Bas

→ **Objectif:** préciser les modalités de recours au diagnostic moléculaire dans les stratégies de dépistage.

- ❑ Les patients diagnostiqués HF se sont vus proposer un test génétique de façon systématique pour identifier la mutation causale
- ❑ Collecte en parallèle d'informations sur les membres de la famille:
  - Bilans lipidiques
  - Présence ou absence de la mutation génétique

### Conclusions:

- **Ne pas limiter le dépistage à la réalisation d'un bilan lipidique seul:**  
18% des patients avec mutation avaient un C-LDL normal
- **Approche la plus coût-efficace: utilisation de la génétique en complément du bilan lipidique dès lors que la mutation causale est identifiée**

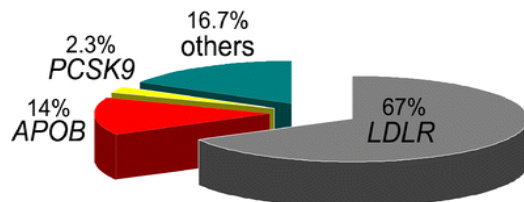
## Retour sur le cas de l'enfant Sahel et sa famille :

	Mère	Père	Grand frère (20 ans)	Sahel
CT (g/L)	NC	2,32	2,43	<b>4,52</b>
C-LDL (g/L)	<b>3,29</b>	1,59	1,69	<b>3,63</b>
Biologie Moléculaire	c 97C>T dans l'exon 2 p Gln12Stop hétérozygote	Absence de mutation causale dans les régions analysées	c 97C>T dans l'exon 2 p Gln12Stop hétérozygote	c 97C>T dans l'exon 2 p Gln12Stop hétérozygote
Conclusion	Hétérozygotie pour une mutation causale d'HF	Sujet sain	Hétérozygotie pour une mutation causale d'HF	Hétérozygotie pour une mutation causale d'HF



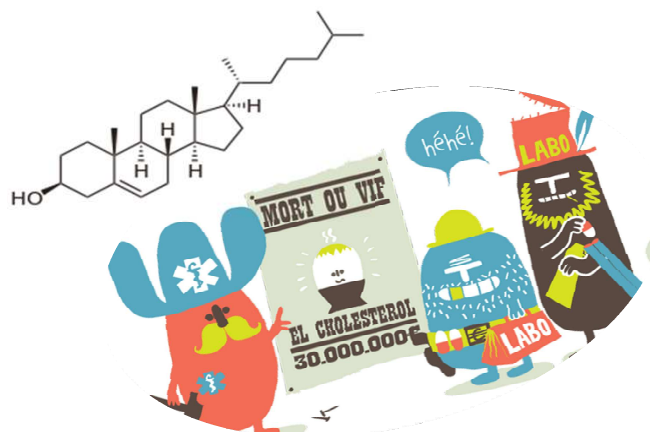
Autosomal Dominant Hypercholesterolemia  
Familial Hypercholesterolemia

	FH1	FH2	FH3...
chromosome	19p13	2p23-24	1p32
defect	LDL ↑	LDL ↑	LDL ↑
gene	<i>LDLR</i>	<i>APOB</i>	<i>PCSK9</i>



⇒ La génétique de l'HC Familiale,  
c'est aussi une certaine logique clinique et  
en économie de santé

VOUS AI-JE CONVAINCUS ?



## CAS CLINICO-BIOLOGIQUES :

### 2 – HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES CAS N°1

- **Madame T Bernadette, 60 ans, traitée pour HC**
- **Motif de CS :**
  - **Bilan lipidique perturbé :**
    - Aspect : trouble
    - CT = 3,50 g/L
    - TG = 4,12 g/L
    - C-HDL = 0,42 g/L
    - C-LDL = 2,50 g/L
  - Glycémie à jeun = 1,12 g/L (à 2 reprises > 1,10 g/L)
  - Pas de facteur de RCV
- **ATCD :**
  - Personnels de MCV : néant
  - **Familiaux : père décédé d'IMC à 60 ans, frère avec DT2 et hyperlipidémie mixte, neveux avec perturbations lipidiques**

**Hyperlipidémie mixte de type IIb :**  
**Hyperlipidémie combinée familiale**  
**Plusieurs gènes en cause**  
**Cible : RHD + C-LDL +++**

- Hyperlipidémie Combinée Familiale (type IIb) :
  - dyslipidémie génétique la + fréquente : prévalence de 1-2%
  - 20% de patients victimes d'ACV prématurés donc pouvoir athérogène
  - apparaît après 30 ans
  - surproduction de VLDL hépatiques (↑ apoB100)
  - possibilité de décompensation en type V avec risque de pancréatite aigüe
  - existence d'un état d'insulinorésistance sous-jacent
  - souvent révélée et aggravée par un syndrome métabolique



## CAS CLINICO-BIOLOGIQUES :

### 2 – HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES CAS N°2

- **Monsieur G Benoît, 42 ans**
- **Motif de CS :**
  - Apparition de lésions protubérantes indolores mais inesthétiques au niveau des coudes
  - Prise de poids récente : IMC = 32
- **Bilan lipidique perturbé :**
  - Aspect : trouble
  - CT = 5,81 g/L
  - TG = 6,56 g/L
  - C-HDL = 0,33 g/L
  - C-LDL = 1,49 g/L
  - Glycémie à jeun = 1,40 g/L
  - Pas de facteur de RCV
- **ATCD :**
  - Personnels de MCV : néant
  - Familiaux : père fumeur ayant subi un pontage aorto-bifémoral < 55 ans et décédé subitement à 66 ans, mère + DT2, sœur avec HC

**Hyperlipidémie mixte de type III :**  
**avec présence d'IDL**  
**Polymorphismes de l'apoE**  
**Très athérogène**

**Pierre angulaire :**



### Causes des HTG mineures à modérées/sévères

#### **MIXTE**

#### **Les causes génétiques sont les plus fréquentes**

= à rechercher dans un premier temps :

- **hyperlipidémie combinée familiale (type IIb)**
- **dysbétalipoprotéïnémie (type III)**

#### **Les causes secondaires sont à évoquer ensuite:**

syndrome néphrotique,  
 insuffisance rénale chronique,  
 hypothyroïdie périphérique ou centrale,  
 grossesse (au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre et majorée au 3<sup>ème</sup>)  
 médicaments (corticoïdes, rétinoïdes, antirétroviraux, IFN $\alpha$ ,  
 immuno-suppresseurs)

**PURE****Les causes secondaires sont les plus fréquentes**

= à rechercher en premier lieu :

↳ Facteur métabolique : Dans le cadre du syndrome métabolique ou syndrome d'insulino-résistance : obésité androïde, hypertension artérielle, glycémies à jeûn anormales, augmentation de la production des VLDL, baisse du HDL-cholestérol. Le diabète de type 1 / type 2 +++ induit une hypertriglycémie en cas de déséquilibre. Le SIDA.

↳ Facteurs nutritionnels : une alimentation hypercalorique, riches en sucres simples et en alcool.

↳ Causes médicamenteuses : les hypertriglycémie peuvent être aggravées par la prise de médicaments comme l'éthinylestradiol per os, le tamoxifène, le clomifène, l'interféron, les glucocorticoïdes, les diurétiques thiazidiques, l'acide rétinoïdes, les bêtabloquants, certains immunosuppresseurs, les antipsychotiques (clozapine et olanzapine en particulier, en complément de la prise pondérale induite), les antirétroviraux.

Les causes génétiques sont à évoquer dans un deuxième temps:

**L'hypertriglycémie familiale (type IV)**

est une entité rare, se manifestant après la puberté.

## Stratégies thérapeutiques de la dyslipidémie mixte et de l'hypertriglycéridémie isolée

Hypertriglycéridémie modérée : TG < 5 g/L (5,6 mmol/L)		Hypertriglycéridémie sévère : TG ≥ 5 g/L (5,6 mmol/L)						
non-HDL-C* ou LDL-C à l'objectif		non-HDL-C* ou LDL-C non à l'objectif		Prescription de fibrates				
		Prescription de statine		Si TG < 5 g/L		Si TG ≥ 5 g/L		
		Si objectif de non-HDL-C ou LDL-C atteint	Si objectif de non-HDL-C ou LDL-C non atteint	et non-HDL-C ou LDL-C à l'objectif	et non-HDL-C ou LDL-C non à l'objectif	et non-HDL-C à l'objectif	et non-HDL-C non à l'objectif	
Avec RCV faible à modéré : pas de traitement hypolipémiant	Avec RCV élevé à très élevé : prescription de fibrates	Avec HDL-C normal et RCV faible à modéré : maintien de la statine	Avec HDL-C bas** et RCV élevé à très élevé : association d'un fibrates	Association d'ezetimibe	Maintien du fibrates	Association d'une statine	Eventuelle association d'oméga-3	Association d'une statine

\* Cholestérol non lié aux HDL = (CT - HDL-C), avec pour objectif : non-HDL-C < 1,3 g/L chez les patients à risque CV élevé ; non-HDL-C < 1,0 g/L chez les patients à risque CV très élevé.

\*\* HDL-C bas : < 0,4 g/L chez l'homme et < 0,5 g/L chez la femme.

Les fibrates sont contre-indiqués pour des doses ≥ 40 mg de rosuvastatine. De plus, le gemfibrozil est contre-indiqué en association avec la simvastatine, et déconseillé avec les autres statines.

Les fibrates sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique.

## CAS CLINICO-BIOLOGIQUES :

### 2 – HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES CAS N°3

- **Madame W Nathalie, 36 ans**
- **Contexte:**
  - suivie dans le service de diabétologie dans le cadre d'un **diabète gestationnel**
  - **Découverte d'une anomalie du bilan lipidique au décours de l'accouchement... avec des TG à 9,73 g/L et présence de chylomicrons, C-HDL bas**
- **Interrogatoire:**
  - Pas d'antécédent personnel médical particulier (en dehors du diabète gestationnel)
  - Antécédents familiaux: hypertriglycéridémie traitée par Omacor chez le père
- **Examen clinique:**
  - Poids: 58kg - Taille: 1,60
  - Examen cardio-pulmonaire sans particularité
  - Eruption intermittente de **petites plaques infiltrées** sur les mains, disparaissant sans laisser de traces...

### ✓ Cas d'HTG majeure pendant la grossesse :

L'augmentation des lipides plasmatiques\* au cours de la grossesse vise à répondre aux besoins fœtaux. Elle repose principalement sur l'accroissement de la synthèse hépatique des lipoprotéines de type VLDL, constituées essentiellement de TG, sous l'influence des estrogènes. La grossesse permet ainsi de révéler des mutations habituellement silencieuses perturbant directement ou indirectement (mutation de l'apolipoprotéine C-II) l'activité de la lipoprotéine lipase qui contribue à la clairance des VLDL. Dans la majorité des cas les hypertriglycéridémies majeures de la grossesse surviennent sur des dyslipidémies préexistantes idiopathiques, génétiques ou éthyliques. En l'absence de facteur de prédisposition elles sont exceptionnelles mais elles s'associent souvent à un diabète, même gestationnel

\* X 2 à 4 fois

Quel que soit le terrain de survenue l'HTG engage le pronostic vital maternel et fœtal en augmentant l'incidence des complications gravidiques comme la prééclampsie ou la macrosomie fœtale (indépendamment des autres facteurs) et en exposant au risque de PA (4 à 6% des PA gestationnelles sont liées à une HTG). La mortalité maternelle et fœtale globale des PA varie de 15 à 20% avec 60% de menace d'accouchement prématuré. Des mécanismes d'ischémie similaires pourraient expliquer la survenue rapide d'une insuffisance rénale aiguë



Nutrition parentérale, héparinothérapie, ± plasmaphérèse  
Possibilité d'interruption de grossesse si le terme le permet



En prévention : alimentation pauvres en lipides,  $\omega 3$  à LC, voire plasmaphérèses itératives

## CAS CLINICO-BIOLOGIQUES :

### 2 – HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES CAS N°4

- **Madame B Odile, 64 ans**
- **Contexte:**
- **Hospitalisée à Arcachon pour des douleurs abdominales d'apparition brutale**
- **Interrogatoire:**
- Suivie depuis 20 ans par son médecin pour des **soucis de triglycérides** »
- traitée au long cours par (Ciprofibrate)
- Décès récent de son mari: avoue avoir fait « **quelques écarts** » **alimentaires (charcuterie, fromages, ...)**
- **Examen clinique:**
- Poids: 43kg - Taille: 1,60m
- Examen abdominal: abdomen tendu, **douleur à la palpation épigastrique, transfixiante, irradiant vers le dos**

**Lipasémie: 1324 UI/L**

## BILAN ÉTIOLOGIQUE

- **Alcool (40%)**
- **Lithiase biliaire (40%)**
- **Idiopathique (10%)**
- **Autres (10%):**
  1. **HyperTG majeure si >10g/L**
  2. Infection (virus, parasite)
  3. Hypotension
  4. Mucoviscidose
  5. Trauma abdominal, chirurgie
  6. Intoxication médic. aiguë (opiacés, ...)

**TG = 35 g/L**

La **physiopathologie de la PA hyper TG** est mal connue.  
 On évoque la libération massive d'acides gras libres dans les capillaires pancréatiques sous l'effet d'une activation inappropriée de la lipase pancréatique, qui hydrolyserait les triglycérides des chylomicrons extravasés. La formation d'acides gras libres en concentration élevée serait toxique pour les cellules pancréatiques.  
 La survenue de microthromboses ou de microembols lipidiques entraînerait une ischémie pancréatique aggravant le processus.

Le cours évolutif de cette complication est identique à celui des autres causes de pancréatite aiguë, avec une possible survenue d'autres épisodes aigus ou subaigus, de faux kystes, et plus rarement d'une insuffisance pancréatique endocrine et exocrine.

### ✓ Dans le cas de pancréatite aiguë hyperTG :

#### Le traitement est avant tout symptomatique reposant sur :

- Mise au repos du tube digestif  $\geq$  48h
- Prescription d'antalgique à la demande
- Réhydratation par voie veineuse
- ± Nutrition parentérale hypocalorique (max 2000 cal/j) et sans Intralipid® afin d'obtenir des TG < 10 g/L sous 48h
- ± Héparino-TTT (favorisant l'action de la LPL = accélérant la lipolyse des TG circulants)

#### Le traitement curatif peut reposer sur :

- Plasmaphérèse d'emblée ou si pas de résultats en 48h
- Si PA récidivantes, des plasmaphérèses itératives pvt permettre d'éviter les récurrences de PA
- Insulino-TTT si hyperglycémie (l'insuline favorise l'activité de la LPL)
- Puis : des mesures HD ± un traitement pharmacologique

**Dans le cas d'hyperchylomicronémie (type I),**

Avec une prévalence de la PA = 33%

Le régime alimentaire doit être pauvre en graisses < 10% et utilisation d'huiles à AG à chaînes courtes / moyennes évitant la formation de chylomicrons

= complément thérapeutique majeur

± Xénical® (inhibiteur de l'absorption des graisses)

**Dans le cas d'hyperchylomicronémie (type V),**

Avec une prévalence de la PA = 22 à 30%, le type IIb et IV pouvant décompenser en type V

Ces dyslipidémies sont dépendantes des apports en sucres, graisses, et alcool

± traitement pharmacologique

= les formes dépendantes des graisses sont très rares mais doivent être obligatoirement diagnostiquées car erreur de prescription et régime inadapté.

## **Place de la Biologie Moléculaire:** **LPL, GPI-HBP1, apoA5, LMF1, apoC2**

**GÈNE APOA5****1<sup>er</sup> cas**♦ **Recherche de Mutation Ponctuelle**

*Exploration du promoteur et des séquences non codantes proximales, de la séquence codante et des régions péri-exoniques par séquençage « Sanger » sur produit PCR de l'ADN leucocytaire (RefSeqGene NG\_015894).*

Résultat : **Mutation hétérozygote de l'exon 4.**

Mutation faux sens Ala 315 → Val (GCG → GTG) sur un résidu hautement conservé du domaine en hélice  $\alpha$ -amphiphile C-terminal, crucial pour l'interaction avec les lipoprotéines (c.344 C>T; p.A115V).

Commentaire :

- Variant non synonyme rapporté comme rare ( $q=0.001$ ) dans les bases de données génomiques, et observé dans notre série en association à une hypertriglycéridémie majeure dominante avec HDL bas.
- Variant estimé probablement délétère par 3 algorithmes ; concordance avec le tableau clinique d'HTG majeure dominante.

Conclusion :

Génotype probablement causal d'hypertriglycéridémie majeure dominante par déficit en APOA5.

2<sup>ème</sup> cas**GÈNE DE LA LIPOPROTÉINE LIPASE, (LPL)**

## ♦ Recherche de Mutation Ponctuelle

Exploration du promoteur proximal, de la séquence codante et des régions péri-exoniques par séquençage « Sanger » sur produit PCR de l'ADN leucocytaire. Références : LPL-001(RefSeqGene NG\_008855, NM\_000237.2). Variations génétiques rapportées si présentes selon nomenclature internationale des variations génomiques (Human Genome Variation Society): HGVS v2.0.

Résultat : Double hétérozygotie pour deux mutations de l'intron 1.

-Variant 1. Duplication d'un nucléotide « T » (GT A→ GTT A) altérant un motif très hautement conservé du site consensus donneur d'épissage (c.88+2insT).

-Variant 2. Substitution nucléotidique (AG→ AT) au niveau du site consensus accepteur d'épissage (c.89-1G>T).

NM\_000237.2(LPL\_v001):c.[88+2dup(; )89-1G>T];[-]

-Variant 1. Allèle déficient, probablement pathogène. Variant non décrit, estimé comme réduisant profondément l'épissage de l'intron 1, et la synthèse de l'enzyme.

-Variant 2. Allèle Nul pathogène. Variant estimé comme abolissant in-vitro l'épissage de l'intron 1 et la synthèse de l'enzyme, et associé dans notre registre in-vivo à l'hyperchylomicronémie familiale.

## ♦ Conclusion :

Génotype probablement causal d'hyperchylomicronémie familiale par déficit complet en Lipoprotéine Lipase.

La recherche des mutations et variations identifiées chez les apparentés, permettra d'en déterminer la nature allélique et la sévérité du déficit en LPL.

LA GRASSE, CE FAUX  
ENNEMI



Merci pour votre  
attention ....