

Hyperlipoprotéinémie Type 2a

Auteur : Docteur Pascale Benlian¹

Date de création : janvier 2000

Editeur scientifique : Professeur Philippe Bouchard

¹Laboratoire de biochimie, CHU Hôpital Saint-Antoine, 184 Rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12, France. pascale.benlian@sat.ap-hop-paris.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Définition](#)

[Critères diagnostiques](#)

[Commentaires sur le diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge, incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

Le cholestérol circule dans le sang grâce à des transporteurs appelés lipoprotéines. Les lipoprotéines qui transportent les 2/3 du cholestérol circulant sont appelées les LDL. Les LDL délivrent le cholestérol aux tissus par un système de reconnaissance entre l'apolipoprotéine B et un récepteur : le récepteur des LDL (système clé-serrure) qui permet l'entrée des LDL et de leur contenu en cholestérol dans les cellules. Lorsque les récepteurs LDL sont déficients, les LDL s'accumulent dans le sang et dans la paroi des artères. Les mutations génétiques du récepteur des LDL sont la cause de l'hypercholestérolémie familiale. Les taux de cholestérol sont élevés dès la naissance et l'accumulation du cholestérol dans la paroi artérielle favorise le développement de lésions d'athérosclérose qui seront causes d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) parfois mortels dès l'âge de 30 ans. Certains symptômes cliniques et biologiques permettent de reconnaître cette maladie. Le diagnostic génétique permet d'en identifier la cause avec certitude. Lorsqu'un sujet est atteint d'hypercholestérolémie familiale par mutation du récepteur des LDL, un sujet sur deux dans sa famille peut être atteint. Lorsque la maladie est reconnue, un traitement médicamenteux (bien adapté à chaque âge et à chaque cas) permet de normaliser le taux de cholestérol, voire de faire régresser les lésions d'athérosclérose et d'en prévenir les complications cardiovasculaires. Cette maladie toucherait en France entre 120 000 et 150 000 personnes (2/1000), de nombreuses personnes ignorent qu'elles en sont porteuses, car elle est dénuée de symptômes d'alerte et ne peut être suspectée que par la mesure des taux de cholestérol sanguins.

Mots-clés

Récepteur LDL, Hypercholestérolémie, Maladies cardiovasculaires

Nom de la maladie et ses synonymes

Hypercholestérolémie familiale

Hypercholestérolémie par mutation du récepteur

LDL

Maladie du récepteur des LDL

Nom des maladies exclues

Déficience familiale en Apolipoprotéine B-100
Hypercholestérolémie de type IIa non familiale (polygénique)

Définition

Le cholestérol circule dans le sang grâce à des transporteurs appelés lipoprotéines. Les lipoprotéines qui transportent les 2/3 du cholestérol circulant sont appelées les LDL. Les LDL délivrent le cholestérol aux tissus par un système de reconnaissance entre l'apolipoprotéine B et un récepteur: le récepteur des LDL (système clé-serrure) qui permet l'entrée des LDL et de leur contenu en cholestérol dans les cellules. Lorsque les récepteurs LDL sont déficients, les LDL s'accumulent dans le sang et dans la paroi des artères. Les mutations génétiques du récepteur des LDL sont la cause de l'hypercholestérolémie familiale.

Dans la forme la plus courante (forme hétérozygote), les taux de cholestérol sont élevés dès la naissance et l'accumulation du cholestérol dans la paroi artérielle favorise le développement de lésions d'athérosclérose qui seront causes d'accidents cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) parfois mortels dès l'âge de 30 ans. Il existe aussi une forme très rare de l'enfant (forme homozygote) où le premier infarctus peut survenir avant l'âge de 10 ans.

Critères diagnostiques

(Forme hétérozygote)

Ils sont établis par un score en fonction des critères suivants :

[(*) hors traitement hypolipémiant, avec triglycérides < 1,5 g/l (1,75 mmol/l). En l'absence de mesure directe, utiliser la formule de Friedewald : LDLc g/l = CT-HDL-TG/5 (si TG < 4 g/l)]

Histoire familiale

- Parent du 1 degré avec une insuffisance coronaire prématurée ou cardiovasculaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 65 ans)	SCORE 1
- Parent du 1 degré avec des xanthomes et/ou un arc cornéen	2
- Parent du 1 degré avec un taux de LDL cholestérol (*) > 2,00 g/l ou 5 mmol/l	2
- Enfant avec un taux de LDL cholestérol > 1,60 g/l ou 4 mmol/l	2
- Parent du 1 degré avec un taux de cholestérol total > 3,0 g/l ou 8 mmol/l	1

On compte autant de points que de sujets atteints dans la famille

Histoire personnelle

- Insuffisance coronaire prématurée (homme < 55 ans, femme < 65 ans)	SCORE 2
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée	1

Examen clinique

- Xanthomes tendineux ou cutanés	SCORE 6
- Arc cornéen (< 40 ans)	4

Données biologiques

- LDL cholestérol (*) > 3,30 g/l (> 8,5 mmol/l)	SCORE 8
- LDL cholestérol (*) 2,50 - 3,30 g/l (6,5 - 8,4 mmol/l)	5
- LDL cholestérol (*) 2,00 - 2,49 g/l (5,0 - 6,4 mmol/l)	3
- LDL cholestérol (*) 1,55 - 1,99 g/l (4,0 - 4,9 mmol/l)	1

Diagnostic (total des points)

CERTAIN	> 8 points
PROBABLE	6 - 8 points
POSSIBLE	3 - 5 points

Lorsque le score diagnostique est certain, les chances que le sujet soit porteur d'une mutation du récepteur LDL sont proches de 90%.

Commentaires sur le diagnostic différentiel

Le diagnostic de certitude ne peut être obtenu que par l'analyse génétique. L'identification d'une cause génétique spécifique d'hypercholestérolémie familiale permet d'affirmer que l'hypercholestérolémie est importante et permanente depuis la naissance, ce qui nécessite des mesures thérapeutiques spécifiques et adaptées.

Incidence

Forme hétérozygote: 1/ 500 naissances (environ 120 000 à 150 000 porteurs en France).

Forme homozygote: 1/10⁶ naissances.

Description clinique

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante (locus: chromosome 19p13)

Forme hétérozygote

- Hypercholestérolémie avec taux de LDL cholestérol 2N dès la naissance (> 2,50 g/l ou 7 mmol/l chez l'adulte).

- Apparition de xanthomes tendineux à la fin de la deuxième décennie (surtout achilléens et métacarpo-phalangiennes).

- Premières complications cardiovasculaires, principalement coronariennes, dès l'âge de 30 ans avec, comme première manifestation, la mort subite dans 60% des cas.

Forme homozygote

- Hypercholestérolémie avec taux de LDL cholestérol 3-4N dès la naissance.

- Apparition de xanthomes cutanés plans dès la première décennie (points de friction, fesses, genoux, coudes).
- Premières complications cardiovasculaires, principalement coronariennes, dès l'âge de 10 ans, avec 100% de mortalité à 30 ans.

Mode de prise en charge, incluant les traitements

Forme hétérozygote

Statines chez l'adulte, résines (Questran chez l'enfant) avec comme objectif thérapeutique un taux de LDL cholestérol < 1,00-1,30 g/L.

Forme homozygote

LDL aphérese ; statines, antioxydants.

La greffe hépatique a été proposée dans le passé.

Etiologie

L'hypercholestérolémie familiale est due à des mutations génétiques du récepteur LDL. Plus de 600 allèles ont été décrits dans le monde, sur 839 acides aminés de séquence codante et le promoteur.

Il n'y a pas de points chauds de mutations.

Méthodes de diagnostic biologique

Elle consiste en l'analyse du gène du récepteur

LDL par Southern et séquençage.

Conseil génétique

Le dépistage des sujets à risque dans la famille peut être réalisé sur des critères clinico-biologiques ou génétiques si la mutation est connue.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal peut se poser dans les cas de risque de récurrence d'une forme homozygote dans une famille.

Questions non résolues et commentaires

- Validation de critères diagnostiques clinico-biologiques optimaux, notamment chez l'enfant.
- Codification des traitements, objectifs thérapeutiques et importance du bénéfice clinique induit.
- Traitement de la forme homozygote (thérapie génique)
- Méconnaissance de la maladie dans le grand public et en pratique clinique courante.

Références

Benlian P. Génétique et Dyslipidémies. Editions INSERM, 1996, Paris.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic Basis of Inherited Disease. Mac Graw Hill, New Jersey, 1995.