

Service d'hépatologie et gastroentérologie pédiatrique

Hypercholestérolémie

Pr. Xavier Stephenne



A. B., 17 ans

HF/Bilan pré-greffe

- Hypercholestérolémie familiale (HF) dépistée suite à la présence de xanthomes
- Patient référé pour bilan pré-greffe/HF démontrée génétiquement
- 1 frère cadet greffé hépatique par donneur vivant (non hétérozygote)
- Parents consanguins
- LDL Cholestérol 467 mg/dl sous statine-ezetimibe



A. B., 17 ans

- Echographie des carotides :

Épaississement bilatéral du complexe intima-media formant une gangue continue avec des vitesses qui restent homogènes et correctes dans la carotide commune et les carotides internes droites. L'artère vertébrale droite présente également un flux normal, normograde. A gauche, la carotide commune montre une sténose focale à 15mm environ de la bifurcation carotidienne ainsi que la partie toute proximale de la carotide interne. Les vitesses systoliques qui atteignent respectivement 300 et 340 cm/s soit une **sténose entre 70 et 80%** à ce niveau. De ce côté également, la vertébrale reste normale sans effet de vol

A. B., 17 ans

- Stress Test:

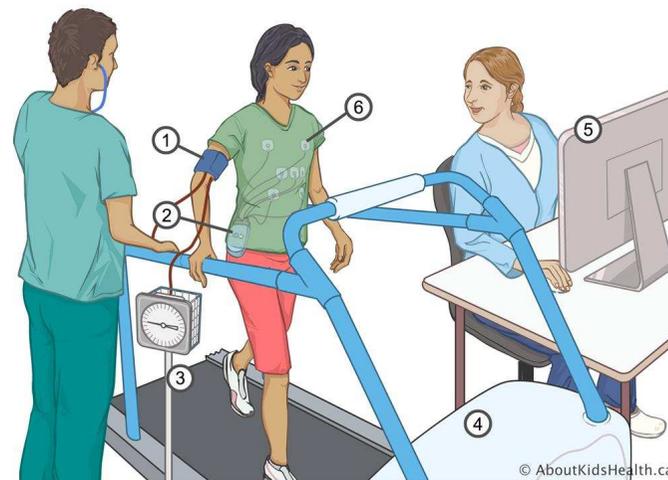
Epreuve d'effort sur tapis roulant, conditions optimales.

Examen clinique et rythmologique négatif, même si arrêt pour dyspnée et sensation d'oppression thoracique décrite à l'effort mais pas aujourd'hui. **Sus et sous décalage ST** de plus en plus marqué avec progression de la charge, sans plaintes.

Performances cardio-respiratoires anormales pour l'âge.

Reponse corotrope normale pour l'âge.

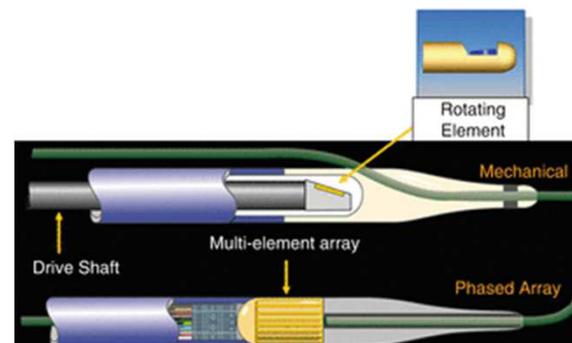
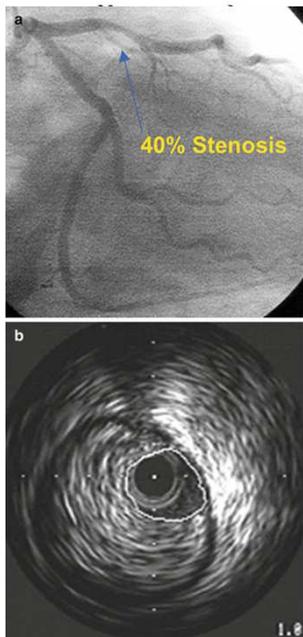
Réponse inotrope normale à l'effort, avec HTA significative au repos et à l'effort.



A.B., 17 ans

INTRAVASCULAIRE ULTRASOUND LE 12/03/2012 sous anesthésie locale :

Sténose serrée du tronc commun mise en évidence par une méthode hémodynamique (étude FFR positive 0.77 à l'état basal, 0.55 après infusion intraveineuse d'adénosine) et anatomique (IVUS: plaque concentrique serrée sur le tronc commun ostial diamètre 2 mm), surcharge athéromateuse s'étendant sur le segment proximal de l'I.V.A.



A.B., 17 ans

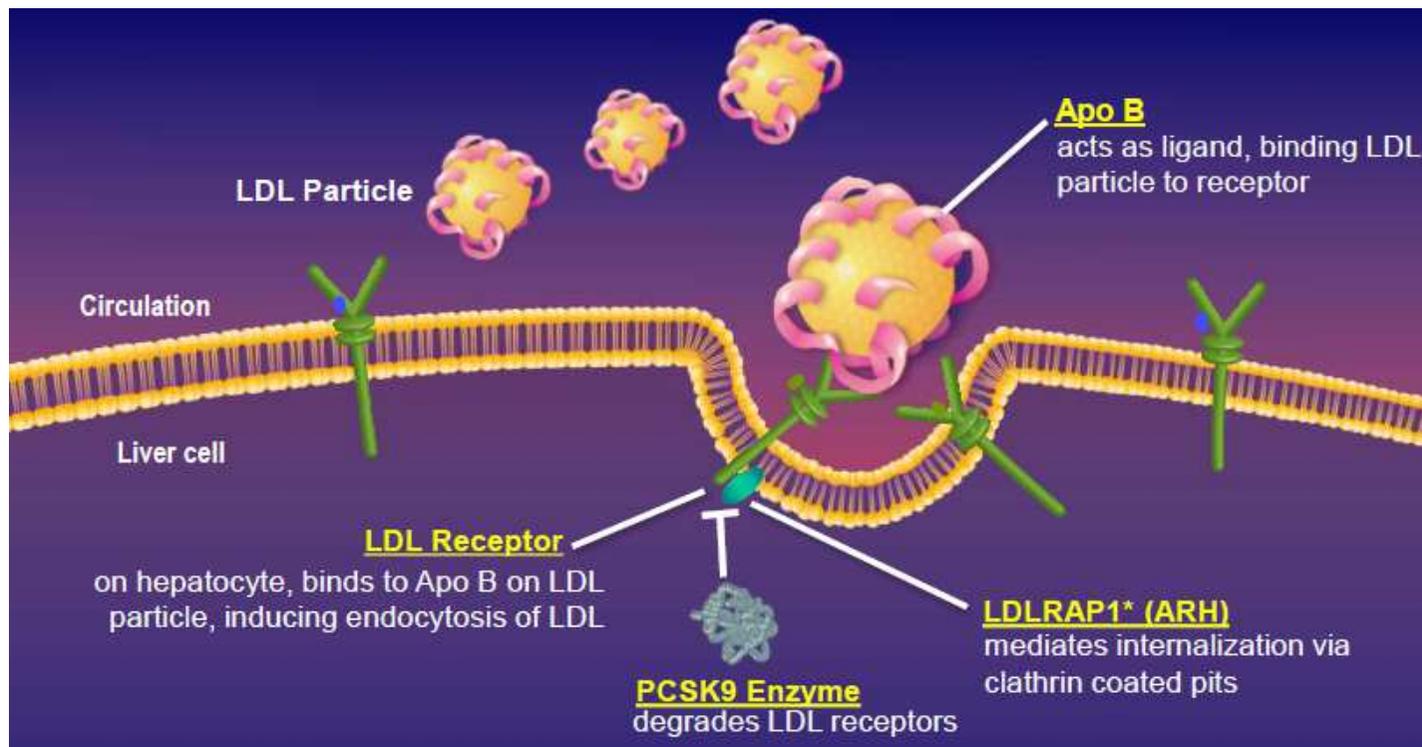
Pontage Coronarien

Sterntomie. Thymectomie gauche et droite sub-totale. Prélèvement d'une artère mammaire interne gauche sans la bifurcation distale. Cette artère mesure 2 mm de diamètre, elle est épaissie. A l'exploration, des plaques diffuses sont présentes sur l'ensemble de sa longueur, il existe également une inflammation périvasculaire avec un fascia retro-sternal fortement adérentiel à l'adventice. Le flux après transection/héparine est parfait. Préparation du pédicule mammaire. Suspension péricardique. Réalisation d'une bourse aortique Prolène 4.0. L'exploration des segments 2 et 3 de l'artère interventriculaire antérieure montre des multiples plaques molles et ce jusqu'à l'apex. Mise en place du stabilisateur sur le segment moyen de l'IVA (IVA2), absence de modification hémodynamique ou électrique. Dissection de l'artère interventriculaire antérieure, coronarotomie après avoir préalablement mis un fil 4.0 monocril de tension proximale. Mise en place d'un shunt 1.75 mm qui est passé doucement afin de ne pas déloger les plaques molles. Electrocardiogramme normal. Réalisation d'une anastomose termino-latérale au Prolène 8.0 descendu selon la technique du parachute. Mise en charge du greffon après vérification du flux antégrade. L'hémostase est correcte. Fixation du pédicule sur l'épicarde. Protamine. Pas de fermeture péricardique. Hémostase sternale. 3 drains. 7 fils d'acier. Fermeture en 3 plans. Compte de compresses exact. Intervention bien supportée.

Hypercholestérolémie familiale

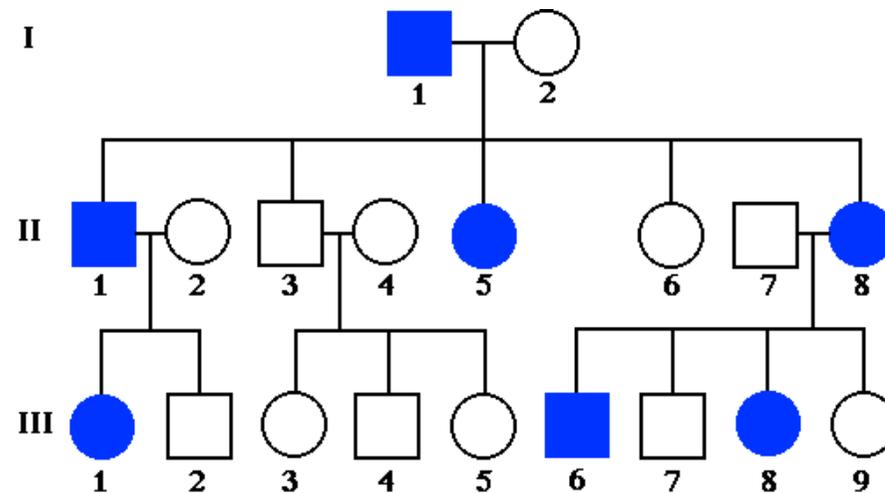
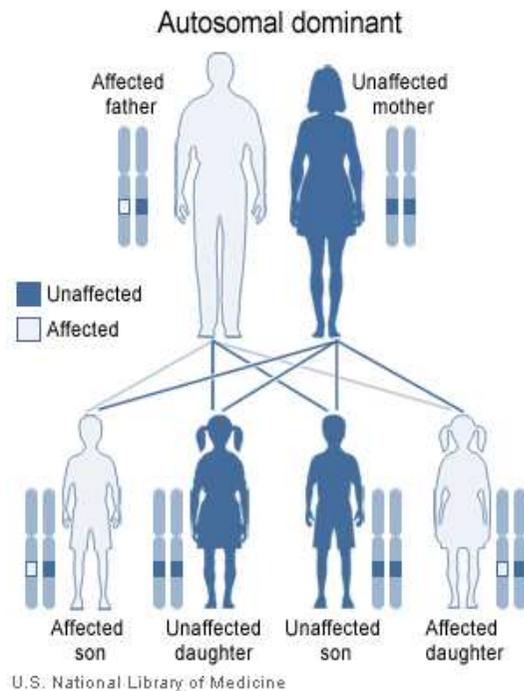
Causée par des mutations sur 4 gènes connus

- LDLR, ApoB, PCSK9 (gain de fonction), LDLRAP1



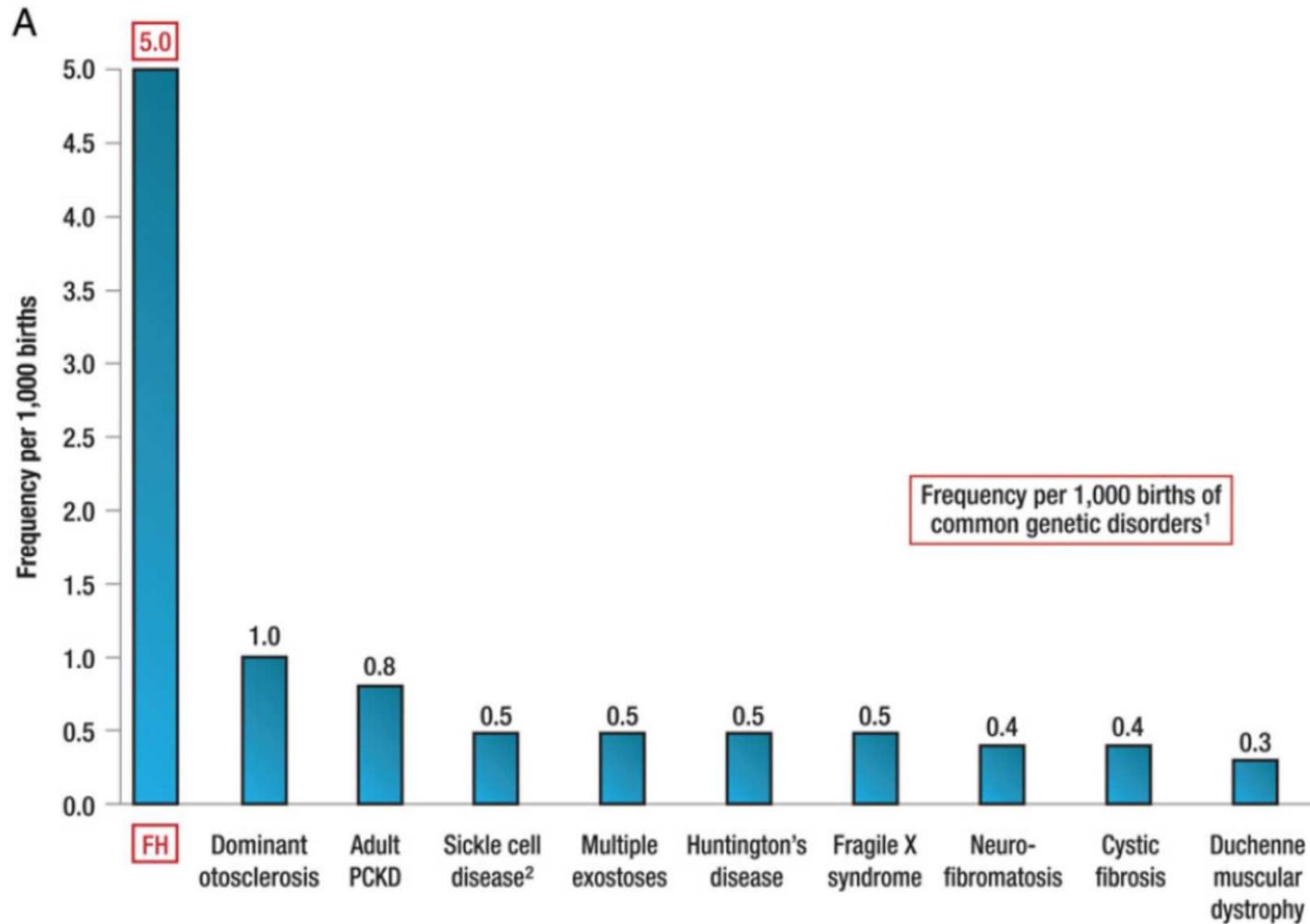
Hypercholestérolémie familiale hétérozygote

- Hétérozygote : 1/200-1/500
- Homozygote : $1/10^6$: $1/500 \times 1/500 \times 1/4$
- $1/160\ 000$: $1/200 \times 1/200 \times 1/4$



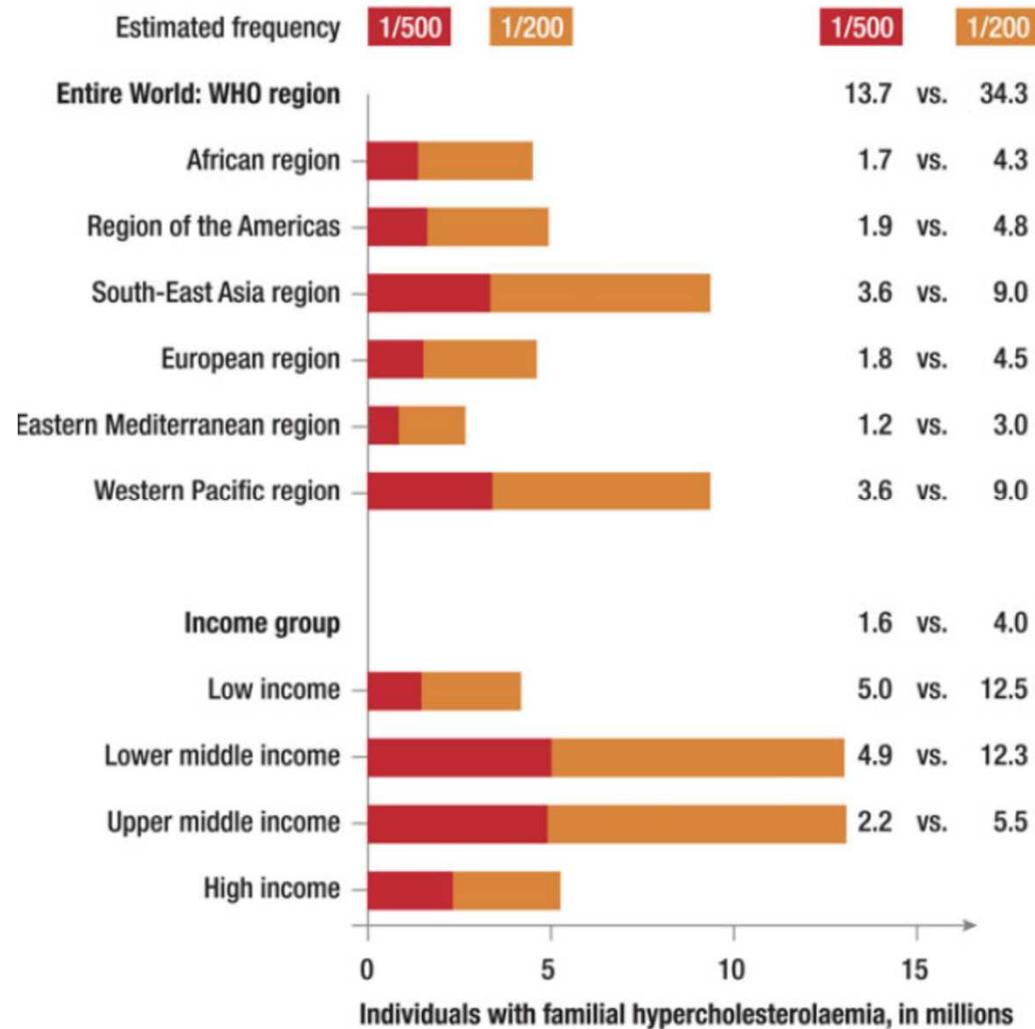
Pedigree 1. An idealized pedigree of a family with hypercholesterolemia, an autosomal dominant disease where the heterozygote has a reduced number of functional low density lipoprotein receptors.

HF: Maladie rare fréquente



European Heart Journal (2015) **36**, 2425–2437

HF: Maladie rare fréquente



www.institutdesmaladiesrares.be

ERN TransplantChild, Rare Liver

INSTITUT DES MALADIES RARES
Cliniques universitaires SAINT-LUC | UCL Bruxelles

Accueil Présentation Centres Support pratique Enseignement Contact

Rechercher

Centre des maladies hépatiques de l'enfant

Le Service de gastroentérologie et hépatologie pédiatrique des Cliniques universitaires Saint-Luc est reconnu comme centre d'expertise européen pour les maladies du foie de l'enfant, les maladies héréditaires du métabolisme hépatique, les transplantations hépatiques pédiatriques et la thérapie cellulaire hépatique. L'équipe est multidisciplinaire, et dispose de collaborations étroites avec des psychologues, diététiciens et assistants sociaux.

Le service est étroitement connecté au Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique qui organise et coordonne les essais cliniques pédiatriques. Cette structure permet l'accès à des traitements innovants, y compris des études de phase (II). En particulier, le service mène actuellement une étude de phase (III) sur la thérapie cellulaire des maladies héréditaires du métabolisme hépatique (Crigler-Najjar, déficit cycle de l'urée, acidurie organique).

Le service a mis sur pied la banque de tissus (hépatocytes et cellules souches hépatiques) qui bénéficie d'un agrément du Ministère de la Santé et fait partie du Centre de Thérapie Cellulaire des Cliniques universitaires Saint-Luc. Le service dispose également d'un laboratoire de recherche translationnelle dans lequel est développée la thérapie cellulaire par transplantation d'hépatocytes et de cellules souches hépatiques, pour le traitement des maladies métaboliques. Ce laboratoire est rattaché à l'Institut de Recherche expérimentale et clinique (IREC), de l'Université catholique de Louvain. La spinoff **Promethera Biosciences** est issue de la recherche du service et du laboratoire.

Groupe de maladies concernées

- atrophie des voies biliaires
- syndrome d'Alagille
- PRC 1 2 3
- galactosémie
- fructosémie
- tyrosinémie
- maladie de Wilson
- maladie de Menkes
- déficit en alpha 1 anti trypsin

Contacts

Coordinateur
Pr Etienne Sokal

Secrétariat
Ilse van Elewijck : 02 764 13 87 ilse.vanelewijck@uclouvain.be

Génétiennne
Pr Nicole Revencu

HF chez l'enfant et le jeune adulte

- Dépistage familial (un parent HF)
- HC sévère ou maladie CV précoce dans la famille
- Découverte fortuite d'une HC

Pas de screening avant 2 ans (pas de mesures diététiques avant cet âge)

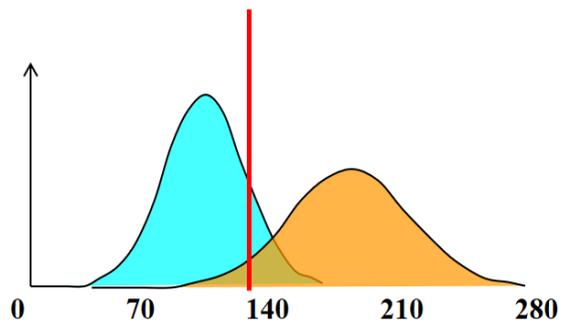
Doser LDL-C (chol tot, TG, HDL-C) + TSH, créat, enz hépat, glycémie

Et vérifier le diagnostic d'HF chez l'un des parents.

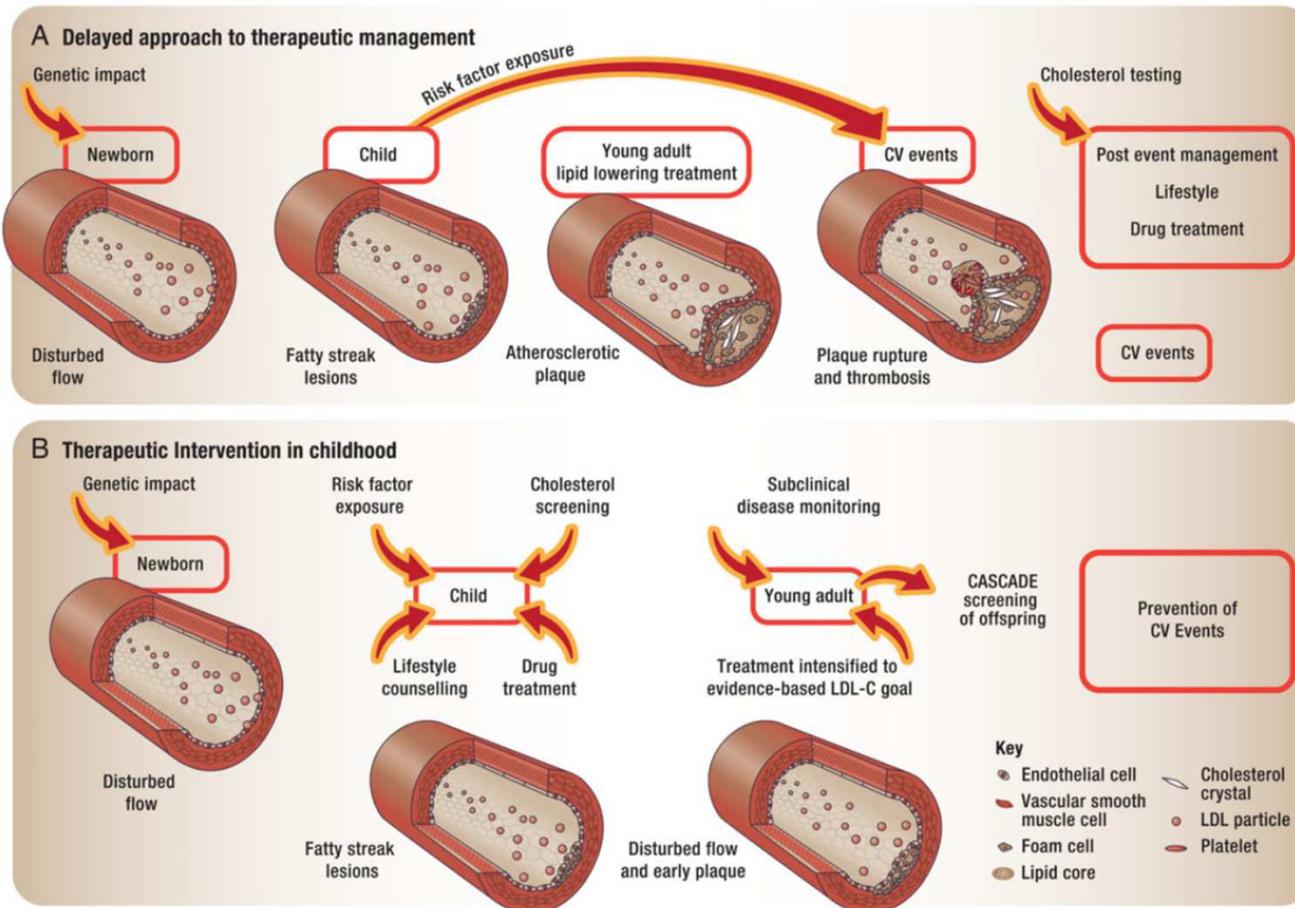
- Conjonction d'éléments : histoire familiale de maladies cardiovasculaires précoces et xanthomes tendineux
- Test génétique !

HF: seuil diagnostique

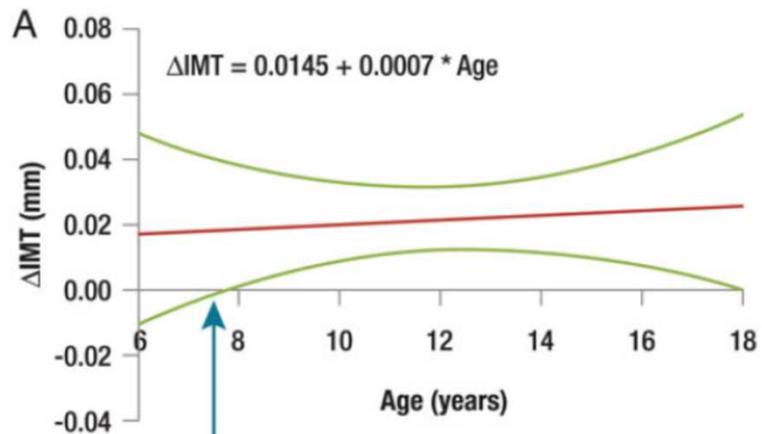
135 mg/dl



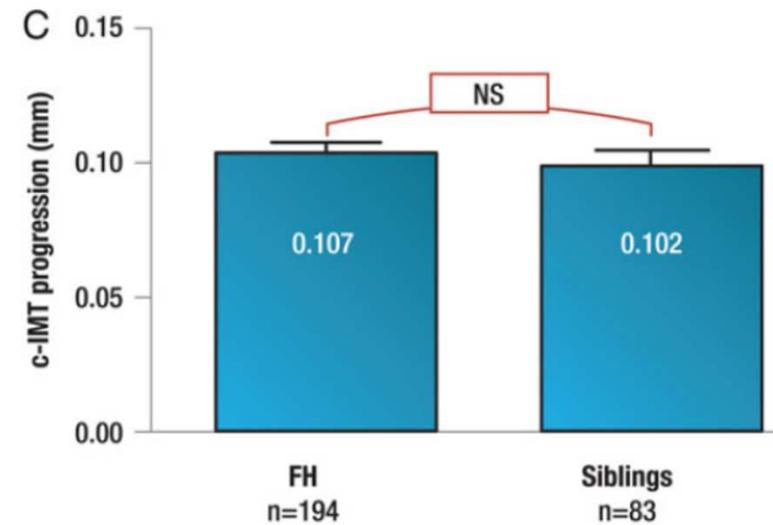
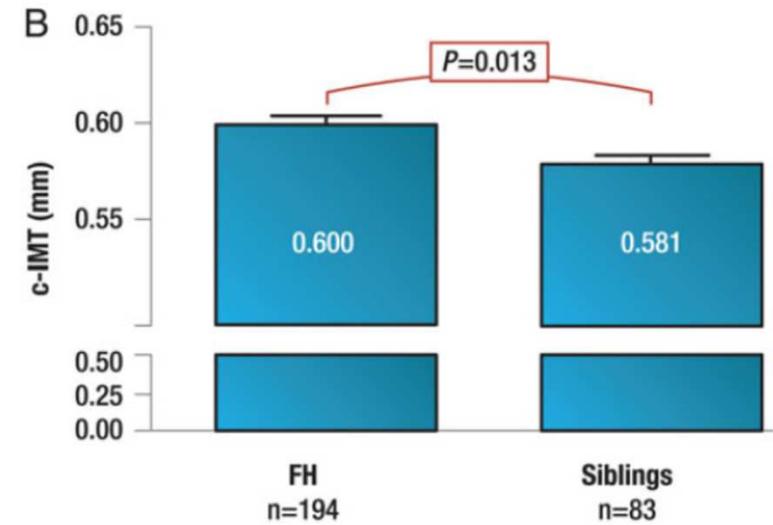
HF: arguments pour traiter



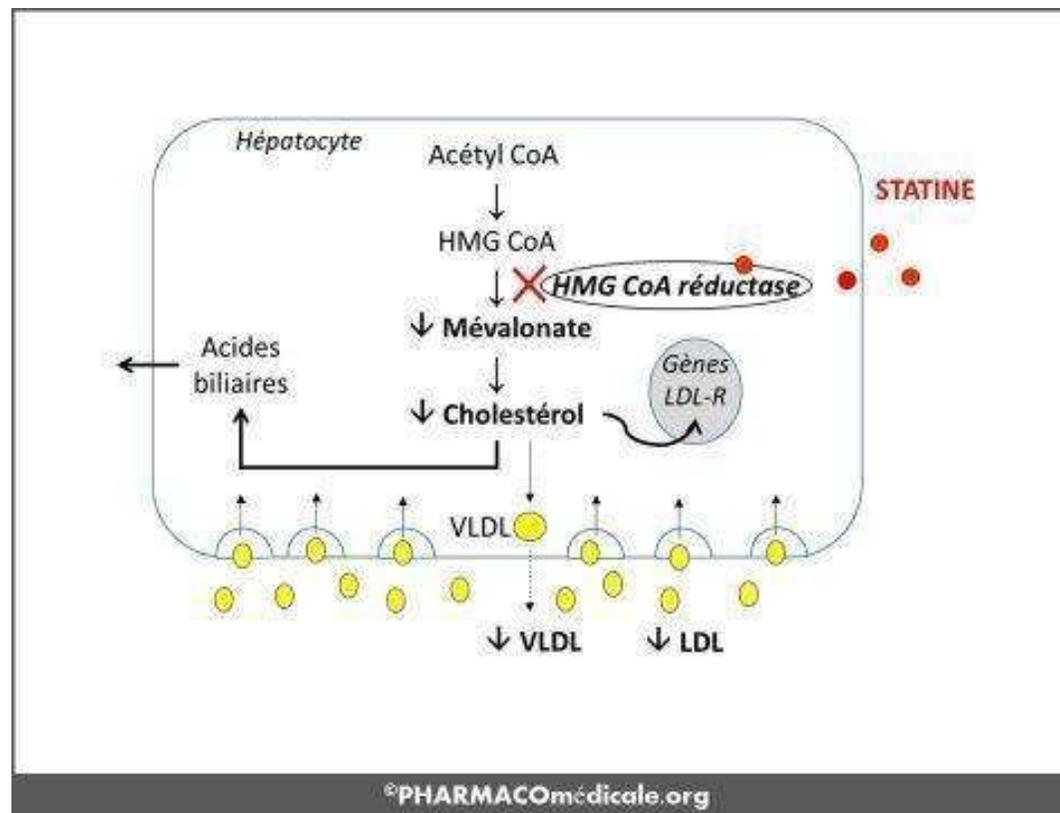
HF: arguments pour traiter



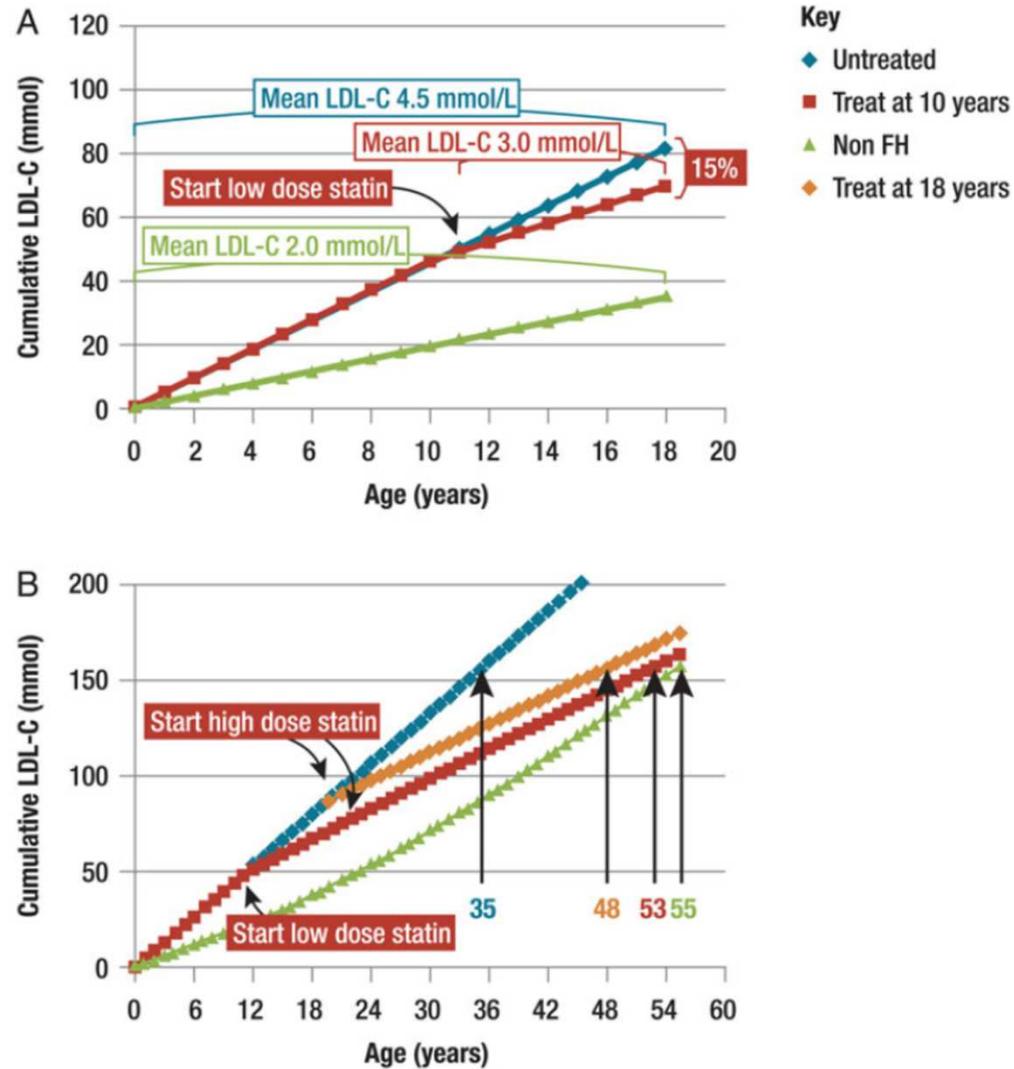
From age 7.5 years, there is a significant difference between c-IMT in FH children and their unaffected siblings



Statines

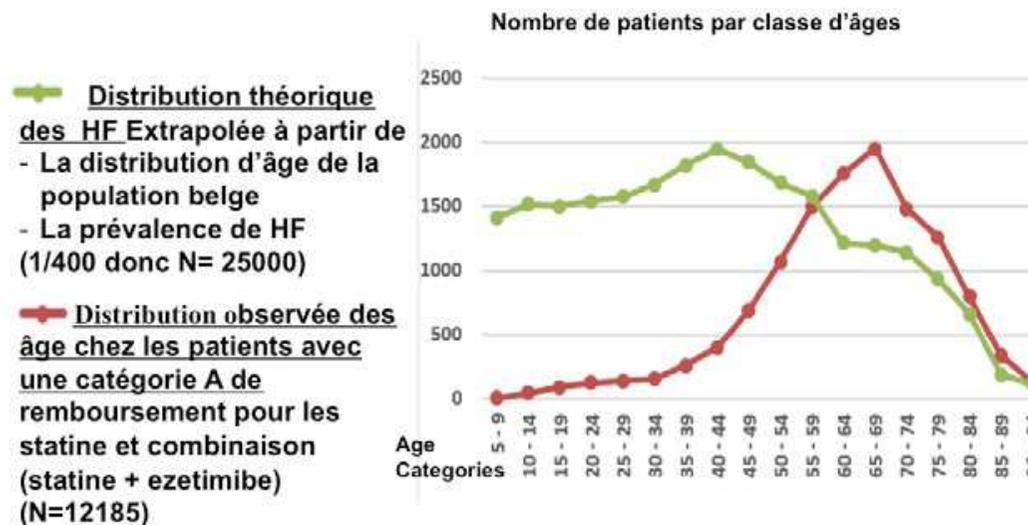


HF: arguments pour traiter



HF: on traite trop tard

La distribution en âge observée dans les données PHARMANET des patients recevant les statines en catégorie A est comparée à la distribution théorique des âges des individus porteurs d'une hypercholestérolémie familiale (calculée en extrapolant au nombre présumé de patients HF en Belgique, soit 25,000, la distribution d'âge de la population générale belge). On constate que la grande majorité des patients sont traités après l'âge de 50 ans, soit à un âge où les maladies cardio-vasculaires ont déjà largement eu le temps de s'installer.



HF: arguments pour traiter

- Essai clinique des statines chez enfants/AMM
 - Bonne efficacité : - 30 à 40 % LDL cholestérol
 - Bonne tolérance musculaire et hépatique
 - Pas de déséquilibres hormonaux
 - Pas de déficit de croissance
 - Plus fidèlement suivi que si commencé à l'âge adulte
 - Pas de problème psychologique particulier

S.D., 3 ans



Profil lipidique

-Cholestérol total 752 mg/dl

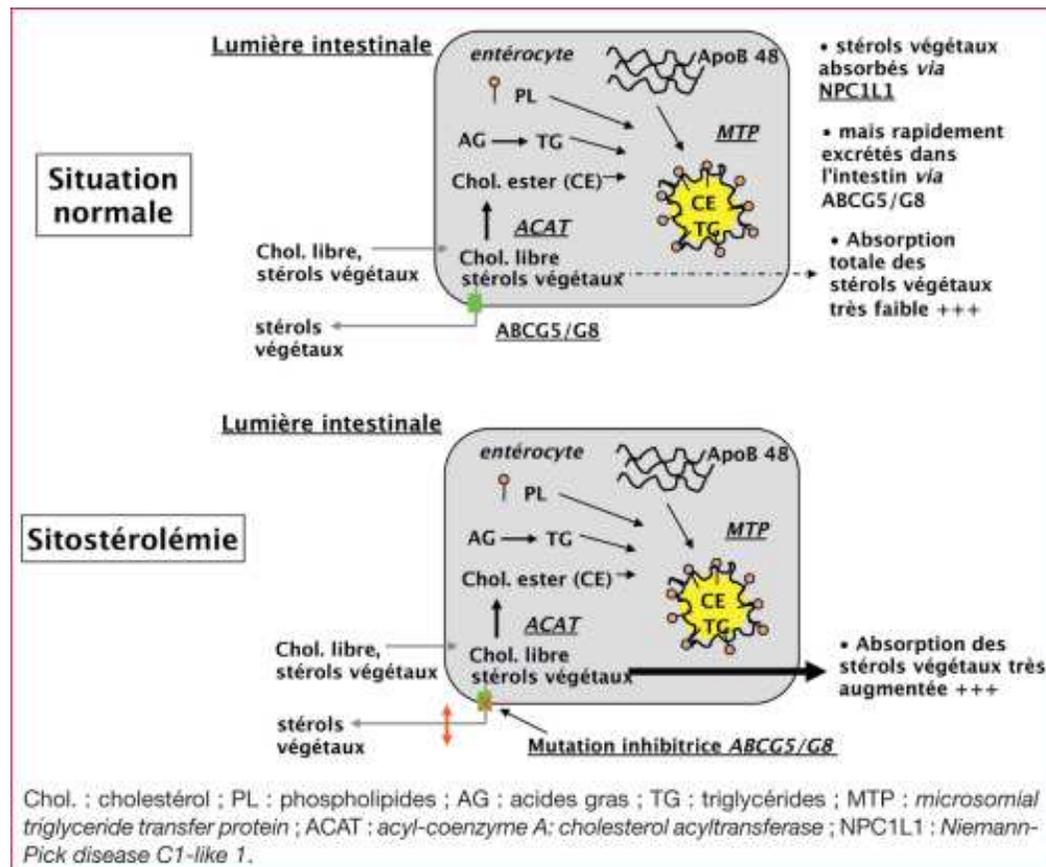
-LDL-cholestérol 658 mg/dl

-Pas de mutation LDLR/ApoB/PCSK9

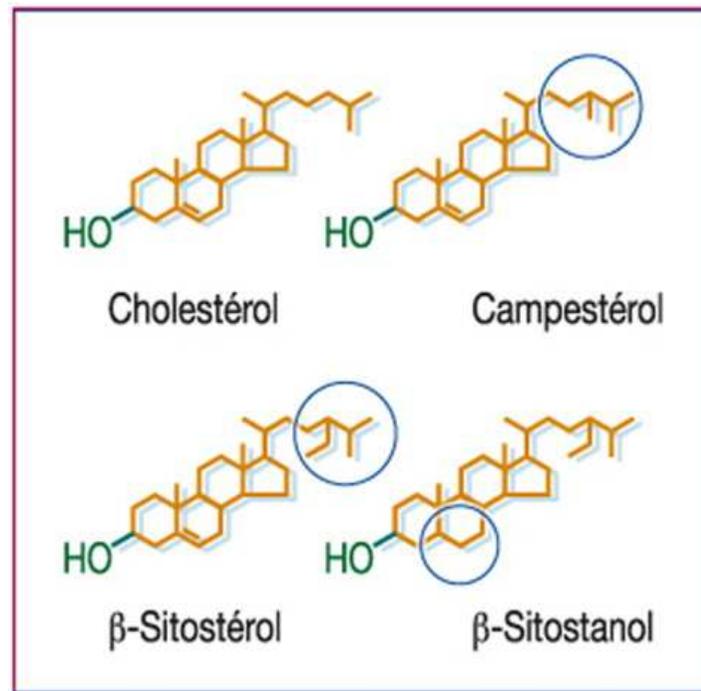
Profil des stérols

PROFIL DES STEROLS	
7- α -dihydrocholestérol	0,0
8-déhydrocholestérol	
27-hydroxycholestérol	0,92
Desmostérol	0,93
Lathostérol	1,87
Cholestanol	21,4 *
Sitostérol	176,00
Campestérol	99,00
Ratio 7DHC / chole..	0,000007

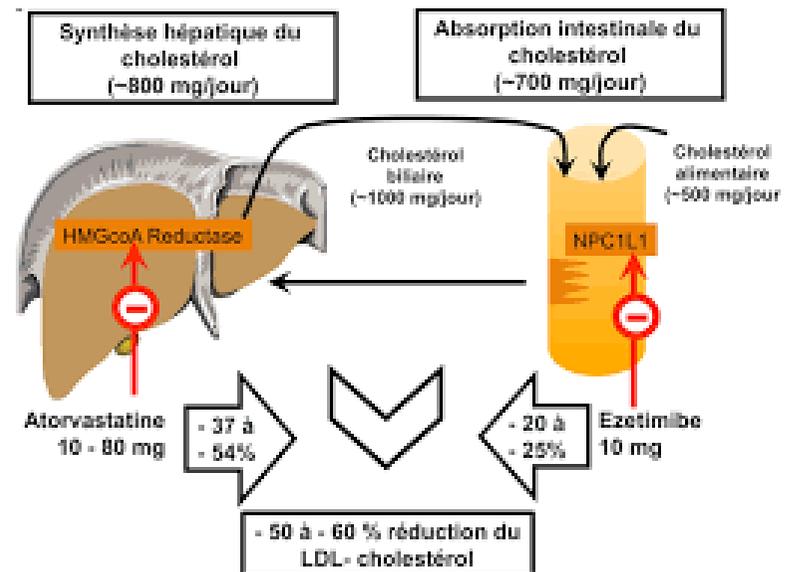
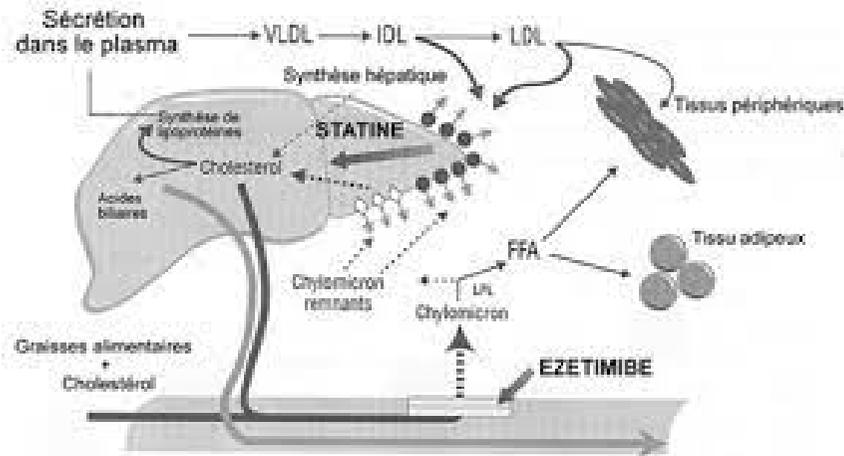
Sitostérolémie



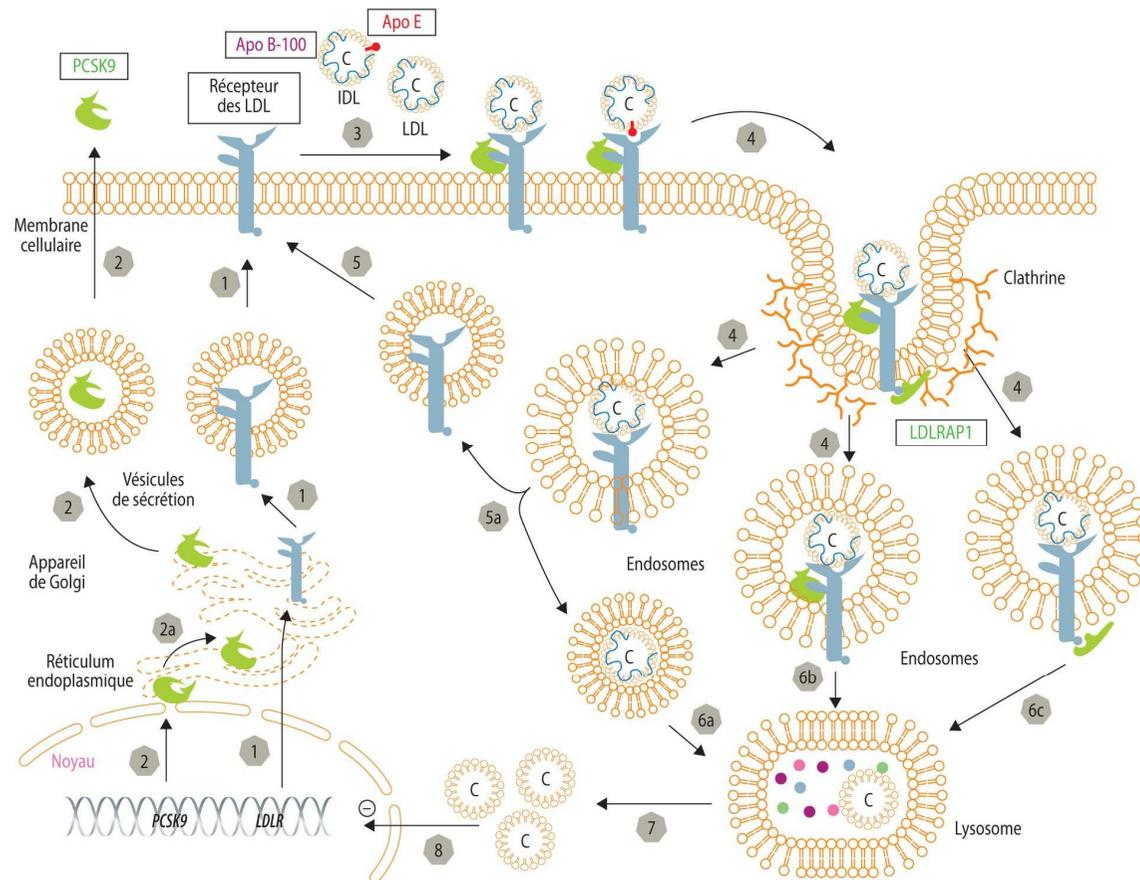
Les stérols végétaux



Sitostérolémie-Ezetrol



Les nouveaux traitements-Anti PCSK 9



PCIC

Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

A total of 157 patients underwent randomization and received evolocumab (104 patients) or placebo (53 patients). At week 24, the mean percent change from baseline in LDL cholesterol level was -44.5% in the evolocumab group and -6.2% in the placebo group, for a difference of -38.3 percentage points ($P < 0.001$). The absolute change in the LDL cholesterol level was -77.5 mg per deciliter (-2.0 mmol per liter) in the evolocumab group and -9.0 mg per deciliter (-0.2 mmol per liter) in the placebo group, for a difference of -68.6 mg per deciliter (-1.8 mmol per liter) ($P < 0.001$).

N Engl J Med 2020;383:1317-27.

Merci pour votre attention



Université de Louvain
SAINT-LUC
UCLouvain BRUXELLES

