

Athérosclérose et hyperlipidémies primaires – un problème pédiatrique?

J.-M. Nuoffer, Berne

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Introduction

Les maladies coronariennes sont la cause de mortalité la plus importante dans les pays industrialisés. Le développement de l'athérosclérose est un processus multifactoriel, s'étendant sur des décennies et qui commence déjà pendant l'enfance. Nous savons aujourd'hui que neuf facteurs de risque contribuent essentiellement au développement de l'athérosclérose et d'un infarctus (étude INTERHEART): hyperlipidémies, sédentarité, obésité du tronc, diabète, hypertension artérielle, tabagisme, consommation insuffisante de fruits et légumes, niveau socioéconomique et consommation excessive d'alcool¹. Une partie significative de ces facteurs de risque est étroitement liée au mode de vie. Les patients ayant en plus des facteurs de risque génétiques constituent un groupe à risque particulier. Sont particulièrement significatifs à ce titre les patients atteints d'hypercholestérolémies primaires et d'élévation de lipoprotéine a.

Les formes génétiques d'hypercholestérolémie (HC) constituent l'un des troubles

congénitaux du métabolisme les plus fréquents. En Suisse, cela concerne environ 8% de la population. A l'exception de la dys- β -lipoprotéinémie, la plupart des HC se manifestent par des valeurs biochimiques anormales déjà pendant l'enfance et peuvent donc être dépistées par un screening simple. Plusieurs études ont démontré que des atteintes vasculaires d'athérosclérose peuvent apparaître déjà chez l'enfant.

De plus, en Suisse les risques cardiovasculaires dus au mode de vie augmentent continuellement². Le pourcentage d'enfants et d'adolescents obèses a augmenté en Suisse entre 1990 et 2002 de 6 à 9 fois³. La prévention des risques cardio-vasculaires n'est donc plus une exclusivité de l'interniste ou du généraliste, mais le pédiatre doit lui aussi s'occuper de plus en plus de ce domaine. Dans un premier temps, il s'agit de réduire les facteurs de risque liés au mode de vie et de dépister précocement les patients avec un risque génétique élevé. Sur le fond de cette évolution, le but de cette publication est de donner un aperçu du métabolisme des lipides et des hyperlipidémies primaires et de discuter du dépistage ainsi que des

Hypercholestérolémies

- Hypothyroïdie
- Anorexie mentale
- Hépatopathies cholestatiques
- Syndrome de Cushing
- Syndrome néphrotique, insuffisance rénale, dialyse

Hypertriglycéridémies

- Obésité
- Diabète sucré
- Glycogénoses du type I
- Pancréatite

Hyperlipidémies combinées

- Obésité
- Diabète sucré
- Glycogénoses du type I
- Hépatite
- Syndrome néphrotique, insuffisance rénale, dialyse
- Médicaments: β -bloquants, corticoïdes, oestrogènes, thiazides
- Lupus érythémateux disséminé

Tableau 1: Hyperlipidémies secondaires

mesures préventives et thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent.

Métabolisme des lipides

On distingue un métabolisme lipidique exogène et endogène (fig. 1). Le métabolisme exogène a pour but le transport des lipides alimentaires jusqu'au foie et comporte:

- formation de chylomicrons riches en triglycérides dans la muqueuse intestinale
- hydrolyse des chylomicrons par la lipoprotéine-lipase endothéliale hormono-dépendante (LPL) et formation de particules résiduelles (remnants de chylomicrons)
- captation des remnants dans le foie

Le but du métabolisme endogène est de garantir l'apport en cholestérol et en lipides aux tissus périphériques et comporte les étapes suivantes:

- synthèse des VLDL dans le foie et distribution dans la circulation sanguine
- hydrolyse des VLDL par la lipoprotéine-lipase endothéliale hormono-dépendante (LPL) et formation des IDL et LDL
- captation des LDL par un récepteur dans le foie et les autres tissus.

Le HDL-cholestérol se forme dans le foie et sert au transport du cholestérol excessif

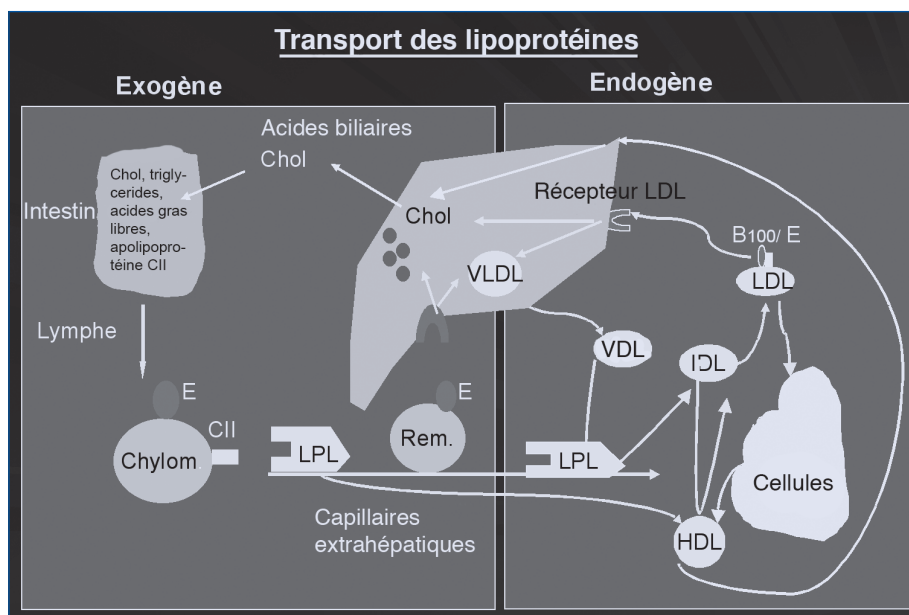


Figure 1: Métabolisme endogène et exogène des lipides

	Prévalence (CH)	Hérédité/déficit
Hypercholestérolémie polygénique	1:30	inconnu
Hypercholestérolémie combinée, familiale	1:50	inconnu
Déficit en Apo B-100 familial	1:210	dominante, déficience en ApoB-100
Hypercholestérolémie familiale	1:500	dominante, déficience du récepteur LDL
Dys- β -lipoprotéïnémie familiale	1:1000	récessive, déficience en Apo E

Tableau 2: Hyperlipidémies primaires (Miserez, Forum médical suisse 2001, 12: 320–4)

de la périphérie au foie. Seul le foie peut éliminer le cholestérol en le transformant en acides biliaires. Ces voies métaboliques sont influencées par la composition des lipides alimentaires et par des hormones. Une alimentation riche en acides gras saturés, l'obésité et la résistance à l'insuline mènent tous à une augmentation du cholestérol et sont donc une cause possible d'une hyperlipidémie secondaire (tableau 1) et la cible de mesures préventives et thérapeutiques.

Sont décrites ici les formes d'hyperlipidémie primaires génétiques, importantes en pédiatrie et pour le développement d'une athérosclérose (tableau 2). Ces patients devraient être dépistés le plus tôt possible pour éviter le développement des facteurs de risques secondaires et pour instaurer un traitement.

La forme hétérozygote de l'hypercholestérolémie (HC) familiale, à transmission dominante, est l'un des troubles congénitaux du métabolisme les plus fréquents. Suite à une fonction déficiente des récepteurs pour les low-density-lipoprotéines (LDL), dès que le nourrisson est alimenté, s'installe une forte augmentation du LDL-cholestérol (en général >4.5mmol/l) et du cholestérol total (en général >6.5mmol/l) ainsi que des Apo B (>150mg/dl). Déjà à l'adolescence, lors d'HC familiale on constate à l'échographie une augmentation du diamètre de l'intima-media de la carotide⁴⁾ ou une dysfonction endothéliale avancée⁵⁾. L'augmentation des inclusions de cholestérol dans les parois vasculaires est souvent à l'origine d'infarctus à l'âge moyen. Il n'est pas rare de trouver chez les membres de la famille touchés des xanthes sur le tendon d'Achille et sur face d'extension des articulations ainsi que des dépôts de cholestérol dans la cornée. Le diagnostic repose 1. sur l'anamnèse familiale (hérédité

dominante); 2. sur le dosage répété des lipides plasmatiques à jeun. Il est possible de préciser le diagnostic par génétique moléculaire.

La forme homozygote de l'hypercholestérolémie familiale est très rare, avec une prévalence d'environ 1:750000. Les symptômes apparaissent tous déjà pendant la première décennie de la vie (cholestérol total >15mmol/l) et, sans traitement, les patients décèdent en général durant la deuxième décennie.

Le déficit familial en apolipoprotéine B est particulièrement fréquent en Suisse. Cette maladie se caractérise par un trouble de la fixation des particules de LDL-cholestérol à leur récepteur avec des perturbations biochimiques et des symptômes cliniques comparables à l'HC familiale; son diagnostic se confirme par génétique moléculaire.

La plupart des enfants et des adolescents avec un LDL-cholestérol légèrement élevé de façon récurrente présentent une hypercholestérolémie héréditaire polygénique. Les taux de cholestérol légèrement élevés n'augmentent de façon significative qu'après la puberté. Ces patients ont eux aussi un risque élevé d'athérosclérose à l'âge avancé.

L'hyperlipidémie familiale combinée mène avec l'âge à une augmentation des triglycérides et du cholestérol avec un risque d'athérosclérose élevé, mais n'est souvent pas dépistée pendant l'enfance. Le diagnostic de la dys- β -lipoprotéïnémie familiale peut également être manqué par les examens de laboratoire effectués pendant l'enfance. L'élimination des VLDL remnants dépend d'un récepteur dans le foie. Celle-ci est perturbée par une anomalie structurelle des Apo E et provoque une augmentation

des triglycérides et du cholestérol. Des dépôts jaunâtres dans les plis palmaires sont pathognomoniques, mais peuvent se trouver aussi à d'autres endroits. Le risque d'athérosclérose est très élevé. Les anomalies réagissent très bien à la normalisation du poids et aux mesures diététiques. Un traitement médicamenteux avec des fibrates ou de l'acide nicotinique n'est généralement nécessaire qu'à l'âge adulte.

Selon l'American Academy of Pediatrics (AAP)⁶⁾, l'American Heart Association (AHA)⁷⁾ et l'Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen allemande (APS)⁸⁾ les enfants avec une hypercholestérolémie devraient être déjà traités pendant l'enfance.

Comment ces risques peuvent/doivent-ils être reconnus?

Qui dépister

La plupart des recommandations proposent un dépistage sélectif à partir d'une anamnèse familiale positive (hyperlipidémie primaire ou maladies cardio-vasculaires avant l'âge de 55 ans chez les parents, leurs frères et sœurs et chez les grands-parents). L'AAP conseille un dépistage aussi dans les situations où l'anamnèse familiale ne peut pas être obtenue. L'APS s'exprime en faveur d'un dépistage généralisé. D'après les résultats de nombreuses études, le dépistage sélectif basé sur une anamnèse familiale positive ne permet de découvrir qu'une petite partie des enfants avec une hypercholestérolémie sévère. L'anamnèse familiale est souvent négative, p.ex. parce que les parents concernés sont encore jeunes et que leur hypercholestérolémie ne s'est pas encore manifestée cliniquement, p.ex. par un infarctus ou parce que l'anomalie métabolique éventuellement présente chez les autres membres de la famille, p.ex. dans la génération des grands-parents, n'est pas connue. En Allemagne, les coûts du dépistage généralisé à l'âge de 10–13 ans sont remboursés.

Comment dépister

Lors du dépistage sélectif, il faut doser à jeun cholestérol, triglycérides, HDL-cholestérol sériques et calculer le LDL-cholestérol d'après Friedewald (valeurs en mg/dl: LDL-chol. = chol.total – HDL-chol. [tri-gl/5]). Pour le dépistage généralisé, on dosera, pour des raisons pratiques et économiques, le cholestérol sanguin total. Les enfants

Cholestérol total >5.7mmol/l	Indication au dosage du cholestérol HDL et LDL
HDL normal (>0.9mmol/l):	
LDL > 4mmol/l	En principe indication au traitement diététique
LDL > 3.4-4mmol/l	Contrôle dans les 2 ans
LDL > 6.5mmol/l	Contrôle ambulatoire du patient dans un centre pédiatrique pour maladies métaboliques
Dès l'âge de 7-8 ans après un traitement diététique adéquat d'au moins 6-12 mois:	
LDL > 4.9mmol/l	Envisager en plus un traitement médicamenteux
LDL > 4,2mmol/l + facteurs de risque supplémentaires*	Envisager en plus un traitement médicamenteux

Tableau 3: Taux de lipides sériques de référence conseillés par l'APS pour le diagnostic et le traitement d'enfants et adolescents.

* Sont considérés des facteurs de risque supplémentaires l'anamnèse familiale positive pour les maladies coronariennes avant 55 ans, l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme, l' HDL-cholestérol < 1mmol/l. L'HDL-cholestérol > 1.5mmol/l est protecteur et peut être déduit des facteurs de risque.

avec une «hypercholestérolémie transitoire» représentent dans ce cas un problème, car ils seront surmédicalisés. Une répétition du dosage est donc nécessaire, complété par un status lipidique complet.

Quand dépister

À ce propos il y a peu de consensus: d'après l'AAP et l'AHA cela devrait se faire si possible entre l'âge de 2 et 5 ans. C'est en effet à cet âge que les conseils concernant l'alimentation et le mode de vie promettent les meilleurs résultats. Mais il faut considérer qu'à cet âge, selon le type d'hyperlipidémie, certains échapperont au dépistage. Il est donc important, en cas d'anamnèse familiale positive, de déterminer chez le cas index le type d'hyperlipidémie.

Traitement des hypercholestérolémies

La base du traitement en pédiatrie est la modification de l'alimentation et la prévention d'autres facteurs de risque. Le but est la diminution du LDL-cholestérol en dessous de 4 mmol/l. Une condition essentielle pour un traitement efficace à long terme est une bonne information et motivation ainsi qu'un soutien régulier et répété du patient et de sa famille. Le risque d'athérosclérose (fig. 2) dans ce groupe de patients s'accroît par les facteurs de risque dus au mode de vie. Pendant l'enfance, la modification de l'alimentation est donc la base du traitement; on visera aussi une activité physique régulière. Les adolescents doivent être mis en garde contre les risques supplémentaires dus au tabagisme. Pour la contraception orale, les produits à petit dosage sont à préférer. Les valeurs de référence

des lipides sériques pour les interventions diagnostiques et thérapeutiques chez l'enfant et l'adolescent sont résumées dans le tableau 3.

Conseils diététiques

Fondamentale est une alimentation variée et adaptée à l'enfant, garantissant un apport énergétique et en substances nutritives adéquates. Il ne s'agit en effet pas d'un régime, mais d'une alimentation normale, saine, adaptée à l'âge. Pour les enfants avec un surpoids ou obèses, la normalisation du poids est une des mesures des plus importantes. Par la perte ou la stabilisation du poids, le cholestérol total diminue et souvent le LDL-cholestérol augmente. L'activité physique régulière favorise considérablement la perte de poids.

Chez les enfants avec un poids normal on veillera à une prise pondérale normale pour l'âge.

Principes alimentaires: Au premier plan d'une alimentation adaptée à l'enfant avec une hypercholestérolémie se trouve la **modification de l'apport en lipides**. L'élément le plus important est la réduction des acides gras saturés (<10% de l'apport calorique). Cela s'obtient facilement en remplaçant les aliments riches en graisses, tels le lait, la viande et la charcuterie ainsi que les sucreries par des alternatives pauvres en graisses (p.ex. yoghourts maigres, viandes maigres, oursours en gomme etc). L'huile d'olive ou de colza qui contiennent des acides gras mono-insaturés (>10% de l'apport énergétique), présentent l'avantage sur l'huile de tournesol, de maïs, de chardon et sur la margarine qui contiennent des acides gras poly-insaturés (7-10% de l'apport énergétique), de ne pas baisser seulement le LDL-cholestérol, mais aussi d'augmenter le LDL-cholestérol protecteur. L'huile de colza a en plus un rapport entre acides gras oméga-3 et oméga-6 très favorable.

On limitera aussi l'apport en cholestérol (<200mg/jour). Il faut aspirer à un apport abondant en anti-oxydants (vitamine C, E et β-carotènes) et en fibres alimentaires par une consommation régulière de fruits, légumes et de céréales complètes.

Il est conseillé de procéder environ 6 à 8 semaines après la modification de l'alimentation à un contrôle des taux de cholestérol et de renouveler de façon ciblée les conseils diététiques. Des contrôles ultérieurs devraient se faire en général à intervalle de 3 à 6 mois. Par la modification alimentaire, on peut généralement obtenir une baisse des taux de cholestérol d'environ 15%.

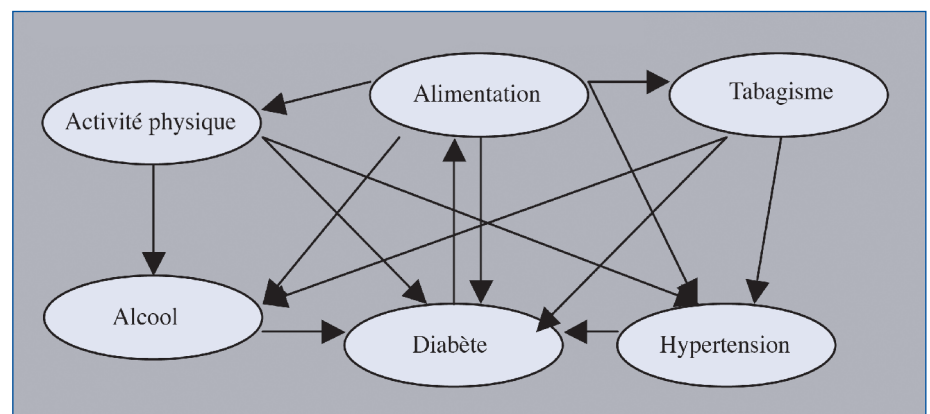


Figure 2: Risque génétique des hyperlipidémies

Le risque d'athérosclérose résulte de l'influence réciproque du risque génétique et des risques dus au mode de vie qui devraient absolument être évités en cas d'hyperlipidémie.

Traitement médicamenteux

Si le LDL-cholestérol reste élevé malgré un changement rigoureux de l'alimentation, à partir de l'âge de 8-10 ans, on envisage en plus un traitement médicamenteux (*tableau 3*).

Les résines **échangeuses d'ions** (cholestyramine) agissent dans l'intestin par interruption du cycle entéro-hépatique et inhibent ainsi la résorption du cholestérol et des acides biliaires. En cas d'hypercholestérolémie familiale, l'effet est modeste. Sous traitement, triglycérides et HDL-cholestérol augmentent souvent légèrement. Les effets indésirables principaux sont un sentiment de réplétion et une constipation. Il est important d'ingérer ces médicaments avec beaucoup de liquides. La compliance est souvent mauvaise. La dose journalière dépend du taux de cholestérol et se situe entre 2 fois 2g et 24g par jour.

Les **phytostérols** sont des stérines végétales et ont un effet comparable aux résines échangeuses d'ions. On trouve sur le marché suisse des aliments enrichis en phytostérols sous forme de margarine (Becel® proactive) et de yoghurt-drink (Becel®, Benecol®). Pour obtenir une baisse du cholestérol il faut ingérer au moins 2g de phytostérols (c'est à dire 20g de Becel® proactive ou une petite bouteille de Benecol®). Un désavantage est le prix relativement élevé de ces aliments spécialisés.

Les **fibrates** (Fenofibrat®, Gemfibrozil®) augmentent l'activité de la lipoprotéine-lipase, ils abaissent ainsi les triglycérides plasmatiques et augmentent le HDL-cholestérol; le LDL-cholestérol diminue de 5-25%. Chez l'enfant, ils sont envisagés dans le cas d'une hyperlipidémie combinée sévère. En raison des effets secondaires (myosite, augmentation des transaminases, troubles gastro-intestinaux) ils ne devraient pas être associés aux statines.

En raison des effets secondaires fréquents (flush, accès de goutte, cholestase et réduction de la tolérance au glucose), l'**acide nicotinique** et ses dérivés ne sont que rarement employés en pédiatrie.

L'utilisation des inhibiteurs de la synthèse du cholestérol (inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase comme Atrovastatin®, Pravastatin®) a été sensiblement libéralisée en pé-

diatrie sur la base d'études récentes⁹⁾. Les effets indésirables sont l'augmentation des transaminases et de la CK. Ces paramètres devraient donc être contrôlés en début de traitement, après 6 semaines et ensuite tous les 6 mois. Si le taux atteint 3 fois la norme, le traitement devrait être interrompu. Pravastatin® est enregistré en Suisse pour les enfants à partir de l'âge de 8 ans.

En résumé on peut retenir qu'il est important de dépister les patients avec une hyperlipidémie déjà pendant l'enfance. Ils courent un risque élevé de maladie coronarienne déjà durant le jeune âge adulte. La condition pour un traitement efficace à long terme est une bonne information et une bonne motivation ainsi qu'un soutien régulier et répété du patient et de sa famille. Le but est la prévention des facteurs de risque secondaires qui augmentent sensiblement suite à notre mode de vie et de baisser le taux de LDL-cholestérol.

Correspondance:

Dr J.-M. Nuoffer
métabolisme,
Clinique pédiatrique universitaire
et analyses spéciales
Institut de chimie clinique
Hôpital de l'Île
3000 Berne
jean-marc.nuoffer@insel.ch

Références

- 1) Yusuf et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17; 364(9438): 937-52.
- 2) Janner. Die XXL Generation: Eine neue Herausforderung im 21. Jahrhundert *Paediatrica*, 2005; 16, No. 4: 40-43).
- 3) Zimmermann et al. Detection of overweight and obesity in a national sample of 6-12-year-old Swiss children: accuracy and validity of reference values for body mass index from the US Centers for Disease Control and Prevention and the International Obesity Task Force. *Am J Clin Nutr*. 2004 May; 79(5): 838-43.
- 4) Wiegman et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet*. 2004 Jan 31; 363(9406): 369-70.
- 5) De Jongh et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 18; 40(12): 2117-21
- 6) American Academy of Pediatrics: <http://aappolicy.aappublications.org/cgi/reprint/pediatrics;117/2/544.pdf>
- 7) American Heart Association *Circulation*. 2002; 143-160, www.circulationaha.org
- 8) Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselkrankheiten: www.aps-med.de/hyper.htm
- 9) Wiegman et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia - A randomized controlled trial, *JAMA* 2004; 292: 331-337