

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs)

Hypocholestérolémies génétiques intestinales

Juin 2021

Centre de référence des maladies rares digestives

Filière de santé des maladies rares abdomino-thoracique

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Mécanisme d'absorption des lipides	3
2. Physiopathologie des hypocholestérolémies	3
3. Classification des hypocholestérolémies génétiques	3
4. Signes cliniques	3
5. Explorations complémentaires	3
6. Diagnostics différentiels	4
7. Complications	4
8. Traitement.....	4
9. Conclusion.....	5
10. Informations utiles	5

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Mécanisme d'absorption des lipides

Les lipides étant insolubles dans l'eau, leur transport dans la circulation sanguine nécessite des transporteurs spécifiques appelés lipoprotéines (Lp) incluant les chylomicrons fabriqués par les entérocytes et transportant les lipides alimentaires jusqu'aux cellules. Trois étapes successives sont indispensables pour la fabrication et la sécrétion des chylomicrons : 1) fabrication d'Apolipoprotéine B (ApoB) synthétisée dans le réticulum endoplasmique (RE) qui assure la structure du chylomicron et son interaction avec les cellules cibles ; 2) la Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTTP) assure le transfert des lipides dans les lipoprotéines en cours de synthèse ; 3) enfin la sécrétion des chylomicrons hors de l'entérocyte vers la circulation lymphatique dépend de la protéine Sar1GTPase.

2. Physiopathologie des hypocholestérolémies

L'altération de l'une de ces 3 étapes induit un défaut de sécrétion des chylomicrons, leur accumulation dans l'entérocyte ce qui perturbe son fonctionnement d'absorption pour tous les autres nutriments également, une baisse des taux de lipides circulants avec hypocholestérolémie (LDL) sévère (LDL < 0,6 g/L chez l'enfant et adulte avant 40 ans ; < 0,7-0,8 g/L après 40 ans) et une carence en vitamines liposolubles (A, D, E et K).

3. Classification des hypocholestérolémies génétiques

Les hypocholestérolémies familiales (ou génétiques) intestinales (Familial Hypobetalipoproteinemia Secretion Defect – FHBL-SD) regroupent 3 maladies rares correspondant aux mutations des gènes codant pour ces 3 protéines : 1) l'hypobêtalipoprotéinémie (HB ou FHBL-SD2) par mutation d'APOB qui étant autosomique dominante présente une forme hétérozygote (Hz) habituellement asymptomatique avec simplement une hypocholestérolémie biologique modérée souvent de découverte fortuite, elle est fréquente (0,03%), et une forme homozygote (Ho) sévère plus rare (1/1 million), d'expression clinique variable, et dont les parents sont nécessairement hétérozygotes avec une hypocholestérolémie biologique ; 2) l'Abêtalipoprotéinémie (ABL ou FHBL-SD1) par mutation de MTTP maladie autosomique récessive, forme particulièrement sévère et rare (1/1 million) ; 3) la maladie de rétention des chylomicrons (MRC ou FHBL-SD3) par mutation de SAR1B autosomique récessive, très rare (1/1 million), d'expression clinique initiale identique à l'Abêtalipoprotéinémie.

4. Signes cliniques

Les signes cliniques précoces permettant leur diagnostic sont des troubles digestifs en période néonatale ou dans la petite enfance (diarrhée chronique, malabsorption avec stéatorrhée abondante, vomissements, ballonnements) sans retard de croissance intra-utérin (RCIU). Chez l'adulte se sont souvent les complications neuro-ophtalmiques ou hépatiques qui révèlent la maladie (cf. ci-dessous).

5. Explorations complémentaires

Les explorations comprennent : 1) un bilan biologique avec une exploration des anomalies lipidiques (prescrire « EAL » au laboratoire) retrouvant une hypcholestérolémie profonde touchant les LDL et les triglycérides mais variable selon le gène muté, une carence en vitamines liposolubles (constante en vitamine E), une NFS avec la présence d'érythrocytes anormaux spiculés (acanthocytes), des CPK augmentées pour la FHBL-SD3, une stéatorrhée augmentée (normale enfant < 4-5 g/j, adulte < 7 g/j). 2) Souvent une endoscopie haute avec aspect de muqueuse blanche (stéatose entérocytaire) sans anomalie histologique structurale en dehors de la surcharge en gouttelettes lipidiques. 3) la confirmation par génotypage.

6. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels incluent les principales causes de malabsorption et de cassure staturopondérales (allergie aux protéines de lait de vache, maladie coeliaque, insuffisances pancréatiques exocrines, diarrhées chroniques d'origine infectieuse), ainsi que d'hypcholestérolémie métabolique (syndromes inflammatoires, insuffisance hépatique, hyperthyroïdie, dénutrition d'autre origine). En cas de diarrhée, en particulier chez l'enfant, il faut rechercher d'autres causes, et évaluer la malabsorption et ses conséquences. En cas de découverte d'une diminution franche du LDL-C et de l'ApoB chez un patient asymptomatique, un contrôle à distance pour confirmation (1 à 3 mois) est recommandé en cas de déficit modéré. Un bilan complémentaire d'emblée est souhaitable en cas de déficit sévère comprenant : Bilan lipidique (CT, LDL, HDL, TG, apoB) chez le propositus et ses parents, Stéatorrhée sur 3j, Recherche d'acanthocytes (NFS), Dosage de vitamines liposolubles (A, D, E, K), Ionogramme sanguin avec bilan phosphocalcique, Détermination du taux de prothrombine (Vitamine K). Après élimination d'une autre cause, une forme génétique rare d'hypobêtalipoprotéïnémie peut être soupçonnée.

7. Complications

Les principales complications sont : 1) chez l'enfant la dénutrition rapide et le retard de croissance staturo-pondéral. 2) puis chez l'adulte selon le type d'hypcholestérolémie et son intensité : une rétinite pigmentaire (perte de la vision nocturne, des couleurs, puis cécité), des complications neurologiques dégénératives (abolition des réflexes ostéotendineux et de la proprioception initialement, syndrome cérébelleux et ataxie, troubles de l'élocution, faiblesse musculaire), une hépatopathie chronique stéatosique pouvant évoluer vers la cirrhose et une cardiomyopathie plus rarement. Soulignons que l'atteinte hépatique est la seule complication connue des formes hétérozygotes de FHBL-SD2. Ces complications semblent être principalement la conséquence des

carences en vitamines liposolubles notamment de la vitamine A et E pour les atteintes neuro-ophtalmiques.

Concernant les formes asymptomatiques, il est rare de découvrir à l'âge adulte une FHBL-SD1 ou une FHBL-SD3 chez un patient jusque-là asymptomatique, on retrouve souvent des symptômes négligés dès l'enfance (diarrhée ou signes neurologiques). Par contre, le diagnostic de FHBL-SD2-Hz, voire Ho peut être porté de façon fortuite, sur la base du bilan lipidique ou lors de l'exploration d'une Non-Alcoholic SteatoHepatitis (NASH). Il est important de porter le diagnostic pour surveiller l'atteinte hépatique chez les patients FHBL-SD2, et dépister les apparentés.

8. Traitement

Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable coordonnée habituellement par un médecin nutritionniste (gastropédiatre ou lipidologue d'adulte) avec médecin généraliste ou

pédiatre pour le suivi de proximité, une diététicienne pour l'adaptation alimentaire ; et selon les complications : un ophtalmologue, un neurologue, un hépatologue et un cardiologue. Le recours à un centre de référence maladie rare (CRM) est indispensable pour les formes sévères.

Le traitement doit être précoce, pour améliorer le confort digestif, corriger le déficit calorique, permettre une croissance optimale, et prévenir les complications liées aux carences en vitamines liposolubles et autres nutriments. Il comprend :

- la correction de la malabsorption par exclusion des acides gras à chaîne longue, afin de réduire la stéatose intestinale. Surveiller le risque de déficit calorique et en acides gras essentiels (AGE).
 - Régime pauvre en graisses : < 15% apport énergétique total, 5-15 g/j chez l'enfant,
 - enrichissement en AGE n-3 (huile de colza, de poisson...) : 1 à 3 cuillères à café par repas, une portion de poisson 2 à 3 fois par semaine
 - ± supplémentation en AGE n-3 : DHA-EPA d'huile de poisson : 1 à 4 gélules 500mg /j selon l'âge
 - ± enrichissement en Triglycérides à Chaînes Moyennes (TCM).
- la supplémentation en vitamines liposolubles à très fortes doses par voie orale
 - Vitamine E (forme hydrosoluble): FHBL-SD1 et FHBL-SD2: 100-200 mg/kg/j ; FHBL-SD3: 50 mg/kg/j
 - Vitamine A: 15 000 UI/j (100-400 mg/kg/j) à adapter aux taux plasmatiques
 - Vitamine D: 800-1200 UI/kg/j ou 100 000 UI/ 2 mois si < 5 ans, et 600 000 UI/ 2 mois si > 5 ans (à adapter aux taux plasmatiques de 25-OH vitamine D)
 - Vitamine K: 5-35 mg/semaine selon le taux de prothrombine (TP)

Remarque : formes IM des vitamines possibles en cas de non-observance ou d'atteinte hépatique sévère aggravant la malabsorption par cholestase

- Surveiller et supplémenter si besoin : Fer, Calcium, éléments trace: Cu, Zn, Se

9. Conclusion

Les hypcholestérolémies génétiques intestinales sont des maladies rares dont la prise en charge est relativement simple et comprend un régime pauvre en lipides et de fortes doses de vitamines liposolubles avec un suivi principalement nutritionnel, neuro-ophtalmique, et hépatique.

10. Informations utiles

Centre de référence constitutif des maladies rares digestives (MaRDi)

Hôpital Femme Mère Enfant de Lyon – HCL
59 Boulevard Pinel
69677 Bron

Secrétariat : 04.72.35.70.50

Mail : hcl.crmardi@chu-lyon.fr

Site internet : <http://www.chu-lyon.fr/fr/maladies-rares>

Service / Pôle de rattachement : Service d'hépatogastroentérologie et nutrition pédiatrique

Responsable : Pr PERETTI Noël