

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hypocholestérolémies génétiques intestinales

Centre de référence des maladies rares digestives



Filière de santé des maladies rares abdomino-thoracique



**SEPTEMBRE 2021**

Ce PNDS a été élaboré par le centre de référence des maladies rares digestives (MaRDi) de Lyon. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Hypocholestérolémie intestinale génétique.  
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence des MaRDi  
[www.centresmardi.fr](http://www.centresmardi.fr)

# Sommaire

<b>1</b>	<b>Préambule.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Objectifs du PNDS.....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Généralités.....</b>	<b>7</b>
3.1	Abétalipoprotéinémie (FHBL-SD1).....	13
3.2	Hypobétalipoprotéinémie par mutation Apo B (FHBL1-SD2).....	13
3.3	Maladie de rétention des chylomicrons (FHBL-SD3).....	14
3.4	Hypocholestérolémie combinée familiale de type 2 (FHBL-EC2).....	14
3.5	Hypocholestérolémie de type 3 (FHBL-EC1).....	15
<b>5</b>	<b>Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>16</b>
5.1	Objectifs.....	16
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	16
5.2.1	Pour les hypocholestérolémies génétiques intestinales.....	16
5.2.2	Pour les autres hypocholestérolémies génétiques.....	16
5.3	Circonstances de découverte.....	16
5.3.1	Découverte.....	16
5.3.2	Age aux premiers symptômes.....	18
5.3.3	Symptômes digestifs.....	18
5.3.4	Retard de croissance.....	19
5.3.5	Complications neuro-dégénératives.....	19
5.3.6	Complications hépatiques.....	19
5.3.7	Les autres hypocholestérolémies génétiques touchant le LDL cholestérol	19
5.4	Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel.....	19
5.4.1	Diagnostic différentiel.....	19
5.4.2	Bilan lipidique.....	21
5.4.3	Dosage d'ApoB48, test de charge en graisses.....	24
5.4.4	Mesure de la stéatorrhée.....	24
5.4.5	Dosage des vitamines liposolubles.....	24
5.4.6	Numération formule sanguine avec recherche d'acanthocytes.....	24
5.4.7	Endoscopie haute et biopsies duodénales.....	25
5.4.8	Génétique.....	26
5.5	Complications des hypocholestérolémies génétiques.....	27
5.5.1	Carence en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles.....	27
5.5.2	Signes neuromusculaires.....	27
5.5.3	Manifestations musculaires et cardiaques.....	28
5.5.4	Signes ophtalmologiques.....	28
5.5.5	Anomalies osseuses.....	29
5.5.6	Troubles de coagulation.....	29
5.5.7	Complications hépatiques : stéatofibrose hépatique.....	29
5.5.8	Risque cardiovasculaire.....	30
5.5.9	Fonctions hormonales.....	30

5.5.10	Développement neuro-cognitif .....	31
5.5.11	Aspects psychopathologiques.....	31
5.5.12	Formes asymptomatiques.....	31
5.6	<b>Recherche de contre-indications au traitement et précautions particulières .....</b>	<b>31</b>
5.7	<b>Annonce du diagnostic et information du patient.....</b>	<b>31</b>
5.8	<b>Conseil génétique .....</b>	<b>32</b>
<b>6</b>	<b><i>Prise en charge thérapeutique .....</i></b>	<b>33</b>
6.1	Objectifs.....	33
6.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	33
6.3	<b>Prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>34</b>
6.3.1	Aspects médico-légaux et remboursement des frais.....	34
6.3.2	Généralités.....	34
6.3.3	Prise en charge de la malabsorption.....	34
6.3.4	Vitamines liposolubles.....	35
6.3.5	Traitement des patients Hz-FHBL1-SD2 .....	36
6.3.6	Prévention des complications hépatiques.....	36
6.3.7	Prise en charge psychologique .....	36
6.3.8	Prise en charge globale .....	37
6.4	<b>Recours aux associations de patients.....</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b><i>Suivi .....</i></b>	<b>38</b>
7.1	Objectifs.....	38
7.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	38
7.3	Fréquence et contenu des consultations.....	38
7.4	Examens complémentaires .....	39
7.5	Grossesse.....	41
7.6	Réaliser la transition de la prise en charge .....	42
7.7	Animer la recherche .....	43
<b>8</b>	<b><i>Conclusion .....</i></b>	<b>44</b>
<b>9</b>	<b><i>Références bibliographiques .....</i></b>	<b>53</b>

<b>Annexe 1. Liste des participants</b> .....	45
<b>Annexe 2. Coordonnées du centre de référence</b> .....	47
<b>Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique / génétique</b> .....	48
<b>Annexe 4. Vitamines liposolubles</b> .....	51
<b>Annexe 5. Recherche documentaire et sélection des articles</b> .....	52

Figure 1 métabolisme intraentérocytaire des lipides. ....	8
Figure 2 Métabolisme des lipoprotéines contenant de l'apo B.....	10
Figure 3 Acanthocytes à la numération formule sanguine.....	25
Figure 4 A et B Aspect endoscopique de la muqueuse duodénale, C biopsies en microscopie optique.....	26
Figure 5. Démarche diagnostique en cas d'hypocholestérolémie associée à des signes digestifs	48
Figure 6. Démarche diagnostique en cas d'hypocholestérolémie sans signes digestifs.....	49
Figure 7 . Arbres diagnostiques d'une hypocholestérolémie.....	50

Tableau 1. Limite inférieure (5 <sup>e</sup> percentile) du <i>LDL-cholestérol</i> en fonction du sexe et de l'âge d'après des études françaises et hollandaises .....	9
Tableau 2. Principales caractéristiques cliniques des hypocholestérolémies familiales d'origine intestinale.....	12
Tableau 3. Synthèse clinico-biologique des béta-hypocholestérolémies (LDL-C et Cholestérol total) .....	18
Tableau 4. Principales maladies responsables d'une hypocholestérolémie secondaire. ....	20
Tableau 5. Principaux syndromes génétiques associés à une hypocholestérolémie. ....	20
Tableau 6 Analyses biologiques et test de charge lipidique .....	21
Tableau 7. Signes biologiques des hypocholestérolémies génétiques intestinales (défaut de production).....	22
Tableau 8. Signes biologiques des hypocholestérolémies par excès de dégradation.....	23
Tableau 9. Liste des professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique .....	33
Tableau 10. Traitement .....	35
Tableau 11. Consultations, rythme et contenu .....	38
Tableau 12. Examens à réaliser pour le suivi, la fréquence des examens sera à moduler selon la gravité de l'atteinte. ....	40
Tableau 13. Anomalies et conduite à tenir durant la grossesse.....	42

## Liste des abréviations

Å	Ångström
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
AD	Autosomique dominant
AGE	Acides gras essentiels
ALAT	Alanine aminotransférases
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANGPTL3	Angiopoietin like protein 3
APLV	Allergie aux protéines de lait de vache
ApoB	Apolipoprotéine B
AR	Autosomique récessif
ASAT	Aspartate aminotransférase
AVS	Auxiliaire de vie scolaire
CAMPS	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CCMR	Centres de compétence maladies rares
CNV	Copy number variation
CPK	Créatinine phospho-kinase
CRM	Centres de référence maladies rares
CRP	C réactive protéine
CV	Cardiovasculaire
DHA	Acide docosahexaénoïque
DHEA	DéHydroEpiAndrostérone
Dr	Docteur
EAL	Exploration d'une anomalie lipidique
ECG	Electrocardiogramme
EMG	Electromyogramme
EPA	Acide eicosapentaénoïque
ETP	Education thérapeutique du patient
FHBL-EC1	Hypolipémie combinée familiale par mutation d'ANGPTL3
FHBL-EC2	Hypobétalipoprotéïnémies par mutation PCSK9
FHBL-SD1	Abétalipoprotéïnémie
FHBL-SD2	Hypobétalipoprotéïnémie par mutation d'APOB
FHBL-SD3	Maladie de rétention des chylomicrons par mutation de SAR1B
GGT	Gamma-glutamyl transférase
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hospitalisation de jour
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol
Ho	Homozygote
Ho-FHBL	Hypobétalipoprotéïnémie familiale homozygote
Hh	Hétérozygote

Hz-FHBL1-SD2	Hypobétalipoprotéinémie familiale hétérozygote
IDL	Intermediate density lipoprotein
IMC	Indice de masse corporelle
INR	International normalized ratio
iv	Intra-veineux
LDL	Low density lipoprotein
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol
Lp	Lipoprotéines
LRP	LDL-receptor related protein
m	Mois
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein (protéine)
MTTP	Microsomal triglyceride transfer protein (gène)
NASH	Non-Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique)
NFS	Numération-formule sanguine
P	Poids
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PCSK9	Proprotéine convertase subtilisine/kexine-9
PEV	Potentiels évoqués visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNMR	Plan National Maladies Rares
PO	Per os
PTH	Parathormone
RAS	Rien à signaler
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
R-LDL	Récepteur des LDL
SAR1B	SAR1 gene homolog B (S. cerevisiae)
Sar1GTPase	Guanosine triphosphatase de la protéine Sar1
SESSAD	Services d'Education Spéciale et de Soins A Domicile
SNV	Single nucleotid variation
T	Taille
T4	Thyroxine
TCM	Triglycérides à chaîne moyenne
TG	Triglycérides
TP	Taux de prothrombine
TSH	Thyroid-stimulating hormone
UI	Unité internationale
VLDL	Very low density lipoprotein
VLDL-C	Very low density lipoprotein cholesterol
VS	Vitesse de sédimentation

## 1 Préambule

Le PNDS sur les hypocholestérolémies génétiques intestinales (Abétalipoprotéïnémie, hypobétalipoprotéïnémie par mutation de l'ApoB et maladie de rétention des chylomicrons) a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## 2 Objectifs du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'exposer aux professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins des patients atteints d'une hypocholestérolémie génétique intestinale.

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste coordonnateur, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas de la demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée hors liste, idéalement avant la fin de l'hospitalisation.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des prises en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole rapporte cependant la structure essentielle de la prise en charge d'un patient atteint d'hypocholestérolémie génétique intestinale et sera mis à jour en fonction de la validation de nouvelles données.

Ce PNDS concerne l'enfant et l'adulte, il est axé sur les hypocholestérolémies génétiques intestinales (FHBL-SD1, FHBL1-SD2 et FHBL-SD3).

## 3 Généralités

Les lipides étant insolubles dans l'eau, leur transport dans la circulation sanguine nécessite des transporteurs spécifiques appelés lipoprotéines. Il s'agit de complexes micellaires associant des lipides et des protéines dont la cohésion est maintenue par des interactions hydrophobes. Ces lipoprotéines peuvent être produites soit par les entérocytes afin de transporter les graisses d'origine alimentaire (chylomicrons), soit par les hépatocytes sous forme de very low density lipoproteins (VLDL). L'assemblage de ces lipoprotéines n'est possible qu'en présence de 2 protéines principales : 1) l'apolipoprotéine B (ApoB) permettant le maintien de la structure de la lipoprotéine (1<sup>ère</sup> étape) ainsi que son interaction avec les cellules cibles via des récepteurs spécifiques ; 2) la Microsomal triglyceride transfer protein (MTTP), protéine chaperone permettant le

transfert des lipides et leur assemblage dans les lipoprotéines en cours de synthèse (2<sup>e</sup> étape), ainsi qu'une activité enzymatique clé dans la biosynthèse du cholestérol-ester. La sécrétion de la lipoprotéine (3<sup>e</sup> étape) ainsi fabriquée est sous la dépendance, surtout au niveau intestinal, d'un complexe protéique de transport contrôlée par la Sar1GTPase. Le dysfonctionnement de l'une de ces trois étapes induit un défaut de sécrétion des lipoprotéines. Il en résulte ainsi, au niveau intestinal une malabsorption lipidique par défaut de fabrication ou de sécrétion de chylomicrons et une accumulation de lipides dans l'entérocyte, et au niveau hépatique, une stéatose et un défaut de production des VLDL. La Figure 1 résume le métabolisme intraentérocytaire des lipides.

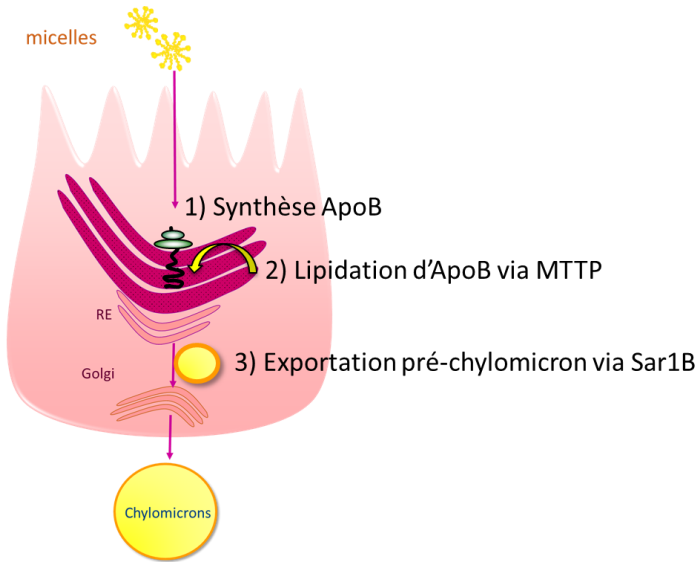


Figure 1 métabolisme intraentérocytaire des lipides.

*Légende : 1) l'apolipoprotéine B (ApoB) synthétisée dans le réticulum endoplasmique (RE) assure la structure des chylomicrons et leur interaction avec les cellules cibles; 2) la Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) assure le transfert des lipides dans les lipoprotéines en cours de synthèse; 3) La sécrétion des chylomicrons dépend de la Sar1GTPase. (Fig E Reboul C2VN).*

Les hypolipidémies génétiques sont des pathologies rares du métabolisme des lipoprotéines (Lp) qui se caractérisent par des taux bas de cholestérol total, essentiellement de LDL-cholestérol, d'ApoB, et/ou des triglycérides (TG) inférieurs au 5<sup>e</sup> percentile pour l'âge (Tableau 1) (1,2).

Ce document ne détaille que les hypocholestérolémies primitives résultant d'une anomalie des Lp riches en ApoB (chylomicrons, LDL, VLDL). Il abordera principalement les hypocholestérolémies génétiques intestinales (FHBL-SD1, FHBL-SD2 et FHBL-SD3) puisque ce sont celles qui sont symptomatiques et induisent des complications.



**Tableau 1. Limite inférieure (5<sup>e</sup> percentile) du LDL-cholestérol en fonction du sexe et de l'âge d'après des études françaises et hollandaises**

	Femmes	Hommes
7-10 ans <sup>(1)</sup>	1.9 mmol/L (0.73g/L)	
11-13 ans <sup>(1)</sup>	1.8 mmol/L (0.69 g/L)	
14-17 ans <sup>(1)</sup>	1.7 mmol/L (0.66 g/L)	
18 ans <sup>(1)</sup>	1.9 mmol/L (0.73 g/L)	1.7 mmol/L (0.66 g/L)
19 ans <sup>(1)</sup>	2.0 mmol/L (0.77g/L)	1.7 mmol/L (0.66 g/L)
20-29ans <sup>(2)</sup>	1.5 mmol/L (0.58 g/L)	
30-34 ans <sup>(2)</sup>	1.6 mmol/L (0.62 g/L)	1.8 mmol/L (0.69 g/L)
35-39ans <sup>(2)</sup>		2.0 mmol/L (0.77g/L)
40-44 ans <sup>(2)</sup>	1.7 mmol/L (0.66 g/L)	2.1 mmol/L (0.81 g/L)
45-49 ans <sup>(2)</sup>	1.9 mmol/L (0.73 g/L)	2.2 mmol/L (0.84 g/L)
50-54 ans <sup>(2)</sup>	2.1 mmol/L (0.81 g/L)	
55-59 ans <sup>(2)</sup>	2.3mmol/L (0.89 g/L)	2.2 mmol/L (0.84 g/L)
60-64 ans <sup>(2)</sup>	2.4 mmol/L (0.93 g/L)	
65-74 ans <sup>(2)</sup>	2.5 mmol/L (0.97 g/L)	
50-59 ans <sup>(2)</sup>	2.3mmol/L (0.89 g/L)	
60-74 ans <sup>(2)</sup>	2.5 mmol/L (0.95 g/L)	2.3mmol/L (0.89 g/L)
≥ 75 ans <sup>(2)</sup>	2.4mmol/L (0.92 g/L)	2.2 mmol/L (0.84 g/L)

Adapté à partir des données disponibles dans la littérature : Mellerio et al (1) (population française), Balder et al (2) (population des pays bas)

Un taux abaissé de Lp contenant de l'apo B peut résulter de 2 grands mécanismes (3) :

1) d'un défaut de production des LP riches en apo B (Familial Hypobetalipoproteinemia Secretion Defect – FHBL-SD) : 3 pathologies principales sont décrites, l'abétalipoprotéïnémie (anciennement ABL devenue FHBL-SD1) par mutation de *MTTP* (4), l'hypobétalipoprotéïnémie (FHBL-SD2) par mutation d'*APOB* (4-6), et la maladie de rétention des chylomicrons (anciennement MRC devenu FHBL-SD3) par mutation de *SAR1B* (7).

Elles sont souvent associées à des troubles digestifs dans la petite enfance (diarrhée, malabsorption, vomissements).

Leurs principales complications sont la dénutrition chez l'enfant, puis chez l'adulte selon le type d'hypocholestérolémie et son intensité : une rétinite pigmentaire, des complications neurologiques dégénératives, une hépatopathie chronique stéatosique

pouvant évoluer vers la cirrhose et une cardiomyopathie. Ces complications semblent être principalement la conséquence des carences en vitamines liposolubles.

Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 2.

2) d'une accélération du catabolisme des Lp riches en apoB (Familial Hypobetalipoproteinemia Enhanced Lipoproteine Catabolism - FHBL-EC : avec 2 pathologies principales, l'hypolipidémie combinée familiale (FHBL-EC1) par mutation d'ANGPTL3 (4); et l'hypobétalipoprotéinémie (FHBL-EC2) par mutation perte de fonction de PCSK9 (4). Elles sont asymptomatiques et sont associées à une diminution du risque cardio-vasculaire ischémique, elles ne nécessitent donc aucune surveillance ni traitement spécifique.

La Figure 2 résume le métabolisme des lipoprotéines.

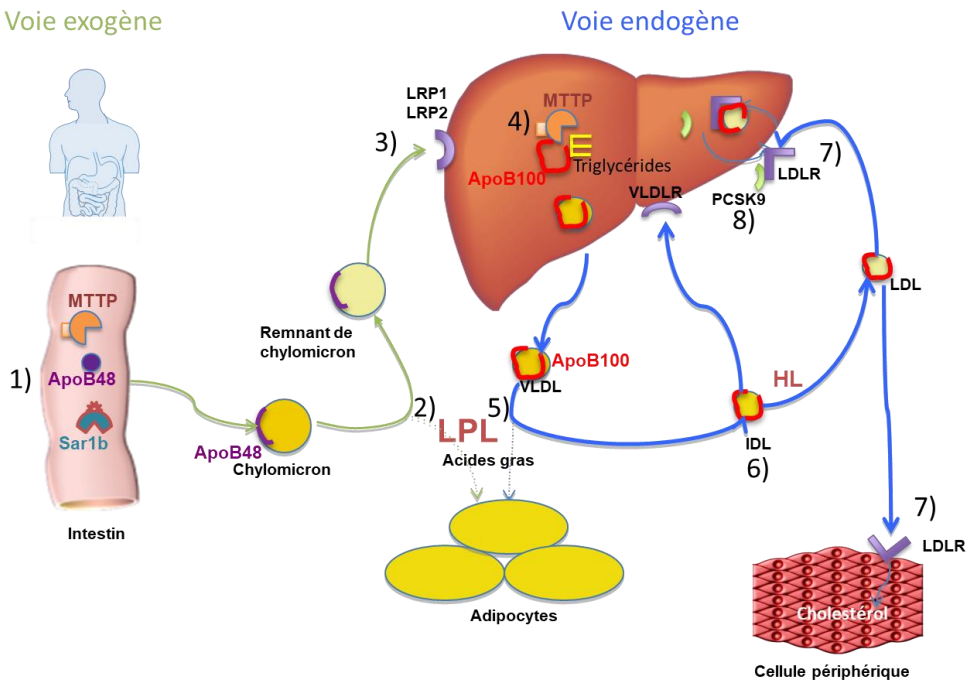


Figure 2 Métabolisme des lipoprotéines contenant de l'apo B

*Légende : 1) après digestion, les lipides alimentaires sont absorbés par l'entérocyte et intégrés aux chylomicrons grâce à l'ApoB48, de la MTTP puis de Sar1b (cf figure 1 pour détail), puis sécrétés dans la circulation lymphatique puis sanguine; 2) la lipoprotéine lipase (LPL) hydrolyse les triglycérides (TG) dans la circulation libérant des acides gras (AG) captés par les cellules (adipocytes par exemple), et produisant des remnants de chylomicrons; 3) les remnants sont captés au niveau hépatique par les récepteurs LRP; 4) l'hépatocyte intègre les lipides dans les VLDL grâce à l'ApoB100 et à la MTTP et les sécrète dans la circulation sanguine; 5) la LPL hydrolyse les TG des VLDL permettant la captation des AG par les cellules; 6) l'hydrolyse des lipides se poursuit sous l'action de la LPL et de la lipase hépatique (HL) produisant des lipoprotéines IDL, puis VLDL; 7) enfin, la capture des LDL par le*

*récepteur aux LDL (RLDL) permet l'intégration des lipides dans les cellules (hépatocyte ou autres cellules périphériques). Le RLDL subit plusieurs cycles internalisation-libération des lipides-recyclage à la surface cellulaire; 8) La protéine PCSK9 en se fixant au RLDL provoque sa dégradation dans le protéasome réduisant ainsi sa demi vie.*

**Tableau 2. Principales caractéristiques cliniques des hypocholestérolémies familiales d'origine intestinale**

	FHBL-SD1	FHBL-SD2 biallélique (homozygote)	FHBL1-SD2 hétérozygote	FHBL-SD3
<b>OMIM</b>	20100		615558	246700
<b>Gène muté</b>	MTTP		APOB	SAR1B
<b>Transmission</b>	AR		AD	AR
<b>Consequences</b>	Absence de lipidation d'ApoB. Dégradation précoce d'ApoB,		ApoB tronquée ApoB dysfonctionnelle	Défaut transfert au Golgi
	Absence de pré-chylomicrons et de VLDL	Réduction ou absence de VLDL ± de chylomicrons	Réduction de VLDL ± de chylomicrons	Rétention des chylomicrons dans entérocyte. Synthèse de VLDL possible
<b>Clinique</b>				
Age de début	néonatal	néonatal*	asymptomatique	néonatal
Diarrhée	+++	+++*	-	+++
Vomissements	+++	+++*	-	+++
Dénutrition	++	++*	-	++
<b>Complications</b>				
Rétinopathie	+++	+++*	-	+
Myopathie	+++	+++*	±	+
Neuropathie	+++	+++*	±	+
Cardiomyopathie	++	++	-	±
Stéatose hépatique	++	++	++	+

Légende : FHBL-SD1 abetalipoprotéïnémie, AD autosomique dominant, AR autosomique récessif, HBL hypobétalipoprotéïnémie, MRC rétention de chylomicron, - absence de signe, + rare ou minime, ++ fréquent ou modéré, +++ très fréquent ou intense ; \*symptomatique si taille de l'apoB tronquée <30%, biallélique, c'est-à-dire homozygote ou hétérozygote composite (sinon, découverte fortuite possible)

### 3.1 Abétalipoprotéinémie (FHBL-SD1)

L'abétalipoprotéinémie (MIM 200100) est une maladie de transmission autosomique récessive, causée par un déficit de la MTP. Cette protéine est indispensable à la formation des chylomicrons et des VLDL, en permettant au sein du réticulum endoplasmique le transfert des lipides vers l'Apo B au cours de sa synthèse. Cette lipodation de l'Apo B empêche sa dégradation dans le protéasome. Sans MTP, l'Apo B est dégradée et aucun chylomicron ni VLDL ne peut être synthétisé.

Le gène *MTTP* est situé sur le chromosome 4 (4q24) et organisé en 18 exons (8). Il est fortement exprimé dans l'entérocyte et l'hépatocyte, et à un niveau plus faible dans le rein et les cardiomyocytes (4,9). Plus d'une cinquantaine de mutations ont été décrites, conduisant le plus souvent à une protéine tronquée (10). La conséquence est une absence des lipoprotéines contenant l'ApoB : chylomicrons, VLDL et LDL.

L'FHBL-SD1 se manifeste dès les premiers mois de vie de façon variable. La présentation clinique est similaire à celle de la FHBL1-SD2 homozygote ou biallélique (cf ci-dessus) (4). Toutefois le bilan lipidique des parents (hétérozygotes) est le plus souvent normal.

### 3.2 Hypobétalipoprotéinémie par mutation Apo B (FHBL1-SD2)

L'hypobétalipoprotéinémie familiale par mutation du gène *APOB* (MIM107730), situé sur le chromosome 2, est une maladie à transmission autosomique dominante. L'ApoB est indispensable à la structure des chylomicrons et des VLDL. L'ApoB synthétisée dans le foie est la protéine complète, appelée ApoB100, alors que celle synthétisée dans les entérocytes a une longueur en acides aminés correspondant à 48% de la protéine complète, et est appelée ApoB48. Plus de 120 variants délétères ont été décrits (11). La plupart d'entre eux induisent la formation d'une protéine ApoB tronquée. Les conséquences dépendent de la taille de la protéine : si elle est inférieure à 48% de la normale, la sécrétion des chylomicrons et des VLDL est altérée, induisant une malabsorption lipidique et une stéatose hépatique. Si la taille de la protéine est entre 48 et 100% de la normale, seule la sécrétion des VLDL est diminuée, avec des conséquences hépatiques (11).

La FHBL1-SD2 étant de transmission dominante, les patients hétérozygotes ont une hypobétalipoprotéinémie. La fréquence de cette situation est estimée à 0,03 % (12). La découverte de l'hypocholestérolémie est souvent fortuite à l'occasion d'un EAL. Mais les patients peuvent développer une stéatofibrose hépatique et des signes chroniques d'hypovitaminose E modérée.

Les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites sont très rares : une cinquantaine a été rapportée. La FHBL1-SD2 homozygote peut avoir des conséquences variables, allant de l'absence de symptômes à l'apparition dès les premiers mois de vie d'une malabsorption lipidique avec diarrhée, acanthocytose, profonde hypocholestérolémie, hypotriglycémie et déficit en vitamines liposolubles (A, D, E, K). Sans traitement vitaminique substitutif, la maladie peut être révélée par ses complications plus tardives associées : rétinite pigmentaire, ou dégénérescence spinocérébelleuse. D'autres complications peuvent être révélatrices comme l'atteinte hépatique sous forme de stéatose ou de cirrhose.

Dans tous les cas, du fait du mode de transmission, au moins un des parents est hétérozygote et présente également une hypocholestérolémie.

### 3.3 Maladie de rétention des chylomicrons (FHBL-SD3)

Les mutations du gène *SAR1B* sur le chromosome 5 sont responsables de la maladie de rétention des chylomicrons, anciennement appelée maladie d'Anderson (MIM [607689](#)) (13). Les chylomicrons sont les lipoprotéines les plus volumineuses (700 à 6 000 Å). Elles sont les principaux transporteurs des lipides alimentaires et sont sécrétées exclusivement par les entérocytes. Chaque chylomicron ne contient qu'une seule molécule d'ApoB48, qui est indispensable à la cohésion de sa structure (14–16). Le gène *SAR1B* code pour la protéine Sar1b, impliquée dans le transport des chylomicrons depuis le réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi (17,18). Sar1b forme un complexe protéique avec deux hétéro-dimères Sec23/24 and Sec 13/31 appelé *coating protein complex type 2* (COPII), qui permet l'exocytose des chylomicrons du réticulum endoplasmique et leur transport par des vésicules « cargo » vers l'appareil de Golgi. En cas d'anomalie de Sar1b, les vésicules ne peuvent fusionner avec l'appareil de Golgi et s'accumulent dans le cytoplasme entérocytaire, (4,13,19–21). *SAR1B* est exprimé dans l'intestin mais aussi dans le foie, le muscle et le cerveau, ce qui pourrait expliquer certaines anomalies, comme la stéatose hépatique par accumulation de VLDL dans les hépatocytes (22), ou des altérations du myocarde ou du muscle squelettique (4,19,23,24).

Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique récessive, se manifestant habituellement dès les premières semaines de vie par une diarrhée de malabsorption avec stéatorrhée.

C'est une maladie extrêmement rare : sa prévalence estimée serait inférieure à 1/1 000 000. Environ une soixantaine de cas et quelques petites cohortes ont été décrits (4,18–20,25–30).

### 3.4 Hypocholestérolémie combinée familiale de type 2 (FHBL-EC2)

Une fois dans la circulation, les lipoprotéines provenant de l'intestin et du foie subissent l'action lipolytique de la lipoprotéine lipase (LPL) liée à l'endothélium vasculaire. Plusieurs protéines inhibent l'action de la LPL, comme l'angiopoïétin-like protein 3 (ANGPTL3). La perte de fonction de cette protéine, due à des mutations homozygotes du gène *ANGPTL3*, participe à la baisse des lipides plasmatiques retrouvée dans l'hypocholestérolémie combinée familiale (FHBL-EC2) (OMIM#605019) (4). On observe une augmentation d'activité de la LPL et de la lipase endothéliale par levée d'inhibition, induisant un catabolisme accru des lipoprotéines contenant des triglycérides et l'Apo B (VLDL, résidus de chylos, remnants) et des HDL (effet prédominant de l'activation de la lipase endothéliale), une baisse des lipides plasmatiques liée à un effet de frein d'ANGPTL3 sur la sécrétion hépatique des lipoprotéines natives : LDL-C, TG, mais aussi HDL-C, et VLDL-C (31).

Contrairement aux hypocholestérolémies d'origine intestinale, la FHBL-EC2 est asymptomatique. Non seulement elle n'est pas associée à des complications à long terme (6), mais elle semble même être bénéfique avec un faible risque cardiovasculaire ischémique, malgré la baisse du HDL-C (4).

### 3.5 Hypocholestérolémie de type 3 (FHBL-EC1)

En conditions normales, la lipolyse des lipoprotéines contenant l'ApoB produit des résidus (*remnants*) de chylomicrons et des IDL (*remnants* des VLDL) qui génèrent les LDL après lipolyse complémentaire par la lipase hépatique. Alors que les *remnants* et les IDL sont épurés via le LRP (*LDL-receptor related protein*), les LDL sont éliminées de la circulation par captation hépatique en se fixant au récepteur des LDL (R-LDL). Après internalisation par le R-LDL, elles sont dégradées au sein des lysosomes. En revanche, le R-LDL est conservé intact et ré-adressé à la membrane hépatocytaire. La proprotéine convertase subtilisine/kexine-9 (PCSK9) proprotéine sécrétée par l'hépatocyte se lie au R-LDL et favorise sa dégradation lysosomiale. Il contribue à augmenter la concentration plasmatique de LDL-cholestérol en diminuant sa clairance. Inversement, la perte de fonction de la protéine par mutation du gène *PCSK9* accroît le recyclage des R-LDL favorisant ainsi la clairance hépatique du LDL-cholestérol (32,33) induisant ainsi une hypobetalipoprotéïnémie à transmission dominante. Elle est asymptomatique comme la FHBL-EC2, avec un faible risque cardiovasculaire ischémique (8).

## **5 Diagnostic et évaluation initiale**

### **5.1 Objectifs**

L'objectif initial est de

- 1) diagnostiquer l'hypocholestérolémie
- 2) éliminer une cause secondaire
- 3) affirmer le diagnostic génétique

### **5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

#### **5.2.1 Pour les hypocholestérolémies génétiques intestinales**

Les principaux symptômes apparaissent généralement dans les premières semaines de vie, impliquant l'intervention du néonatalogiste si les symptômes sont très précoces, ou d'un pédiatre gastroentérologue-nutritionniste s'ils apparaissent plus tard.

Une révélation à l'âge adulte est possible, par des complications hépatiques ou neurologiques, impliquant alors un médecin d'adulte référent en lipidologie (endocrinologue), hépatologie ou neurologie.

L'expertise d'un biologiste spécialisé et/ou d'un lipidologue est nécessaire, car les anomalies biologiques peuvent guider le diagnostic lors de l'évaluation initiale (hypocholestérolémie au bilan lipidique, acanthocytose sur la NFS)

Le généticien moléculaire interviendra pour confirmer le diagnostic grâce au génotypage comme élément clé du conseil génétique.

Pour ces maladies rares, un suivi en centre référent (Maladies Rares Digestives ou centre pour dyslipidémies complexes) apparaît indispensable, en coordination avec le médecin traitant et les autres spécialistes impliqués.

#### **5.2.2 Pour les autres hypocholestérolémies génétiques**

Un lipidologue (endocrinologue, cardiologue...) intervient pour orienter le diagnostic d'après les anomalies lipidiques trouvées souvent fortuitement. Le biologiste et le généticien sont nécessaires comme pour les formes précédentes.

### **5.3 Circonstances de découverte**

#### **5.3.1 Découverte**

La symptomatologie est peu spécifique. Durant la petite enfance, elle est associée à la diarrhée et des vomissements, des douleurs abdominales parfois intenses, un retard de croissance, et parfois une distension abdominale ; chez l'adulte ce sont des complications neuro-dégénératives ou hépatiques ou anomalie sur le bilan sanguin. Chez l'enfant les premiers diagnostics sont souvent une allergie aux protéines de lait de vache (APLV) ou une maladie coéliquaie. L'hypocholestérolémie, lorsqu'elle est mise en évidence, est attribuée à la dénutrition secondaire à la diarrhée.

La majorité des hypocholestérolémies sont des FHBL1-SD2 hétérozygotes asymptomatiques, entraînant peu de risques de complications en dehors de la fibrose hépatique (cf chapitre 5.5).



Dès leur plus jeune âge (quelques mois de vie), ces pathologies doivent être suspectées chez les enfants en cas de :

- Diarrhées chronique et/ou vomissements, douleurs abdominales, malabsorption des graisses, éviction spontanée des graisses
- retard de croissance

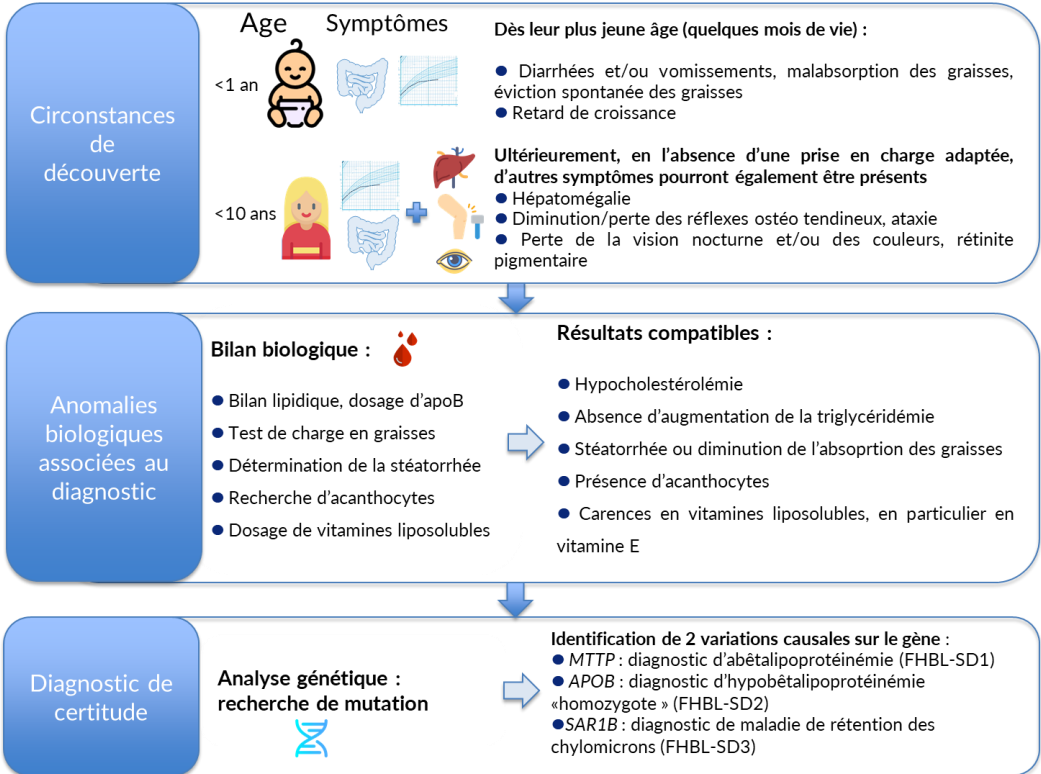
Ultérieurement, à l'âge adulte en l'absence d'une prise en charge adaptée, d'autres symptômes pourront apparaître de façon inconstante et sont détaillés dans le paragraphe 5.5

- hépatomégalie
- diminution/perte des réflexes ostéo tendineux, ataxie
- perte de la vision nocturne et/ou des couleurs, rétinite pigmentaire

Faire un bilan biologique (cf. 7.4)

Le Tableau 3 résume les données clinico-biologiques des hypocholestérolémies génétiques.

**Tableau 3. Synthèse clinico-biologique des bêta-hypocholestérolémies (LDL-C et Cholestérol total)**



### 5.3.2 Age aux premiers symptômes

Il n'y a pas de retard de croissance in-utérin.

Les premiers symptômes apparaissent dans les premières semaines ou mois de vie, en particulier en cas de maladie de rétention des chylomicrons ou d'abétalipoprotéinémie: plus de 80% des patients présentent des signes avant l'âge d'un an (7). Le diagnostic est cependant retardé chez 60% des patients (7), en moyenne à l'âge de 6 ans pour les FHBL-SD3 et 4 ans pour les FHBL-SD1 (4).

En cas d'hypobétalipoprotéinémie biallélique (homozygote), seuls les patients chez qui l'ApoB est significativement réduite (troncature de l'ApoB < 30-48%) présentent des signes digestifs.

### 5.3.3 Symptomes digestifs

Le défaut de synthèse ou de sécrétion des chylomicrons entraîne une surcharge lipidique entérocytaire et une malabsorption lipidique, responsable d'une diarrhée chronique. La

diarrhée est quasiment constante, souvent associée à des douleurs abdominales, un ballonnement et parfois des vomissements. La sévérité des symptômes dépend de la quantité de graisses dans l'alimentation. Ils entraînent rapidement une dénutrition. Ils diminuent après instauration d'un régime pauvre en graisses riches en triglycérides à chaînes longues (grande majorité des graisses alimentaires en France) ; ce régime est parfois adopté spontanément par les patients.

#### **5.3.4 Retard de croissance**

La dénutrition résultant des symptômes digestifs entraîne une cassure de la croissance pondérale puis staturale qui traduit une dénutrition chronique. Le suivi de la croissance sous traitement permet d'évaluer l'efficacité de la prise en charge. La HAS a récemment publié des recommandations pour le diagnostic de la dénutrition chez l'enfant et chez l'adulte ([https://has-sante.fr/jcms/p\\_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitration-de-l-enfant-et-de-l-adulte](https://has-sante.fr/jcms/p_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitration-de-l-enfant-et-de-l-adulte)).

Un traitement adapté précoce permet généralement de rattraper le retard de croissance, mais pas si la prise en charge est retardée (4).

#### **5.3.5 Complications neuro-dégénératives**

Les complications neurologiques sont principalement la conséquence de la carence en vitamine E, qui participe aussi avec la carence en vitamine A aux complications ophtalmiques.

Chez l'adulte, l'apparition progressive d'une ataxie, de troubles de l'élocution, d'une faiblesse musculaire, ou une baisse de la vision initialement nocturne puis diurne, peuvent révéler une hypocholestérolémie familiale digestive. L'abolition des réflexes et la diminution de la pallesthésie sont généralement présents à ce stade.

#### **5.3.6 Complications hépatiques**

Chez l'adulte, des signes révélateurs peuvent être la découverte d'une hépatomégalie avec ou sans splénomégalie, d'une cytolyse avec cholestase, voire d'une cirrhose. Cette complication n'est pas constante.

#### **5.3.7 Les autres hypocholestérolémies génétiques touchant le LDL cholestérol**

Ce sont les formes les plus fréquentes (Hz-FHBL1-SD2, et plus rarement FHBL-EC1 puis FHBL-EC2). La découverte de l'hypocholestérolémie est le plus souvent fortuite. Cependant l'hypocholestérolémie peut également être découverte lors d'un bilan lipidique réalisé devant une stéatose hépatique (Hz-FHBL1-SD2).

### **5.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel**

#### **5.4.1 Diagnostic différentiel**

Devant une hypocholestérolémie abaissant le LDL-cholestérol, il convient en premier lieu d'exclure une cause secondaire (cf Tableau 4, Tableau 5, **Annexe 3**).

**Tableau 4. Principales maladies responsables d'une hypocholestérolémie secondaire.**

<b>Etiologie</b>	<b>Clinique</b>	<b>Examens</b>
Allergie aux protéines de lait de vache	Nourrisson Diarrhée, vomissements, rectorragies, urticaire	Tests allergologiques peu fiables, test d'éviction.
Maladie cœliaque	Prise de gluten, diarrhée, vomissements, dénutrition	Anticorps anti-transglutaminase
Insuffisance pancréatique exocrine (mucoviscidose)	Diarrhée grasseuse	Elastase fécale, stéatorrhée
Diarrhée chronique d'origine diverse (infectieuse...)	Diarrhée, dénutrition	Bilan selon étiologie (Coproculture et parasitologie des selles)
Syndrome inflammatoire	Anamnèse et examen complet	CRP, VS, NFS
Insuffisance hépatique	Hépatosplénomégalie, ictère, oedèmes	albuminémie, taux de prothrombine
Hyperthyroïdie	Goître, exophtalmie, tremblement, sueurs	TSH, T4
Dénutrition d'autre origine	P, T, IMC	Contexte clinique

**Tableau 5. Principaux syndromes génétiques associés à une hypocholestérolémie.**

<b>Hypocholestérolémies syndromiques</b>	<b>Signes associés</b>
Chondrodysplasie métaphysaire de McKusick (OMIM#250250, #607095, #250460)	Insuffisance staturale, déficit immunitaire, malabsorption
Syndrome de Shwachman-Diamond (OMIM#260400)	Syndrome malformatif, neutropénie, insuffisance pancréatique exocrine
Syndrome de Smith-Lemli-Opitz (OMIM#270400)	Dysmorphie faciales et d'organes, malformations des extrémités, syndactylie, retard de croissance, retard mental.

En cas de diarrhée, en particulier chez l'enfant, il faut rechercher d'autres causes, et évaluer la malabsorption et ses conséquences ([Annexe 3](#), Figure 5).

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 (Tableau 6 Analyses biologiques et test de charge lipidique).

Après élimination d'une autre cause, une forme génétique rare d'hypobétalipoprotéïnémie peut être soupçonnée. La démarche diagnostique est résumée en **Annexe 3** et le bilan nécessaire résumé dans le Tableau 6.

### Tableau 6 Analyses biologiques et test de charge lipidique

#### **Bilan biologique à proposer en cas de suspicion d'une de ces pathologies :**

- Bilan lipidique (CT, LDL, HDL, TG, apoB) chez le propositus et ses parents
- Test de charge en graisses éventuellement
- Stéatorrhée sur 3j
- Recherche d'acanthocytes (NFS)
- Dosage de vitamines liposolubles (A, D, E, K)
- Ionogramme sanguin avec bilan phospho-calcique
- Détermination du taux de prothrombine (Vitamine K)

#### 5.4.2 Bilan lipidique

Le bilan lipidique à jeun (exploration d'une anomalie lipidique (EAL comprenant CT, LDL, HDL, TG) et un dosage d'ApoB réalisés chez le cas index et ses parents permettent d'orienter le diagnostic étiologique (cf Tableau 7, Tableau 8). Les valeurs normales du bilan lipidique en fonction de l'âge sont présentées au Tableau 1. Limite inférieure (5<sup>e</sup> percentile) du *LDL-cholestérol* en fonction du sexe et de l'âge d'après des études françaises

Dans les hypocholestérolémies avec symptomatologie intestinale, le bilan lipidique montre une nette diminution du cholestérol total, inférieur à 2 mmol/L, des concentrations en LDL-cholestérol et triglycérides inférieures à 0,1 mmol/L et en ApoB inférieures à 0,1 g/L chez plus de 90% des FHBL-SD1 et des HoFHBL. Dans la FHBL-SD3, l'hypocholestérolémie est moins sévère avec un cholestérol total inférieur à 2 mmol/L chez 60%, une diminution des concentrations en LDL et en HDL cholestérol, et des concentrations en triglycérides normales. L'hypocholestérolémie est aussi moins sévère chez les patients présentant une FHBL1-SD2 et FHBL-EC1.

Un bilan lipidique normal chez les deux parents oriente le diagnostic vers une FHBL-SD1 ou une FHBL-SD3.

Tableau 7. Signes biologiques des hypocholestérolémies génétiques intestinales (défaut de production)

	<b>FHBL-SD1</b>	<b>FHBL1-SD2 homozygote</b>	<b>FHBL1-SD2 hétérozygote</b>	<b>FHBL-SD3</b>
<b>Bilan lipidique mmol/L (g/L)</b>	Médiane [IC 95 % (J Hepatol 2014)	Médiane [IC 95 % (J Hepatol 2014)	Moyenne ± SD ou médiane [25-75 <sup>ème</sup> percentile]	Moy (min-max)
<b>Chol total</b>	Effondré 0,87 [0,82–1,02] (0,33)	Effondré 0,88 [0,83–1,37] 0,34)	Bas 2,76±0,62 (1,06±0,24)	Bas 1,81 [1,11–2,82] (0,70)
<b>LDL</b>	Effondré 0,09 [0,1–0,2] (0,03)	Effondré 0,06 [0,04–0,18] (0,02)	Bas 1,05±0,43 (0,4±0,16)	Très bas 0,88 [0,31–1,61] (0,34)
<b>HDL</b>	Diminué 0,71 [0,66–0,83] (0,27)	N 0,77 [0,68–1,23] (0,29)	N 1,45±0,52 (0,56±0,2)	Bas 0,5 [0,32–0,83] (0,19)
<b>TG</b>	Très bas 0,09 [0,1–0,2] (0,08)	Très bas 0,23 [0,22–0,53] (0,20)	Bas à N 0,48 [0,34–0,7] (0,42)	N 0,92 [0,36–1,98] (0,80)
<b>ApoB g/L</b>	Effondré <0,02 [0,001–0,023]	Effondré < 0,02 [0,016–0,080]	Très bas 0,26 [0,2–0,3]	Bas 0,49 [0,2–0,82]
<b>Stéatorrhée</b>	+++	+++	±	++
<b>CPK</b>	N	N	N	++
<b>Acanthocytes</b>	+	+	±	-

Tableau 8. Signes biologiques des hypocholestérolémies par excès de dégradation

	FHBL-EC2 homozygote	FHBL-EC2 Hétérozygote	FHBL-EC1 (PCSK9)
<b>Bilan lipidique</b>			
<b>mmol/L</b>	Moyenne ± SD	Moyenne ± SD	Moyenne ± SD
<b>(g/L)</b>			
	Bas	N	Bas
<b>Chol total</b>	1,9 ±0,5 (0,73±0,19)	4,2 ± 1 (1,62±0,38)	3,63 ± 0,62 (1,4±0,24)
	Bas	Bas à N	Bas
<b>LDL</b>	1,1 ±0,4 (0,42±0,15)	2,5 ±0,8 (0,96±0,31)	1,63±0,6 (0,63±0,24)
	Diminué	N	N
<b>HDL</b>	0,6 ±0,2 (0,23±0,07)	1,3 ±0,4 (0,50±0,15)	1,55 ± 0,54 (0,6±0,20)
	Bas à N	N à bas	Bas à N
<b>TG</b>	0,4 ±0,2 (0,34±0,17)	0,9 ±0,5 (0,78±0,43)	0,93 ± 0,45 (0,81±0,39)
<b>ApoB</b>	Bas à N	N	
<b>g/L</b>	0,6 ±0,2	0,8 ±0,2	Pas de données

Légende : FHBL-SD1 abétalipoprotéinémie, FHBL hypobétalipoprotéinémie familiale, FHBL-SD3 maladie de rétention des chylomicron, N normal, - absence de signe, + rare ou minime, ++ fréquent ou modéré, +++ très fréquent ou intense

### 5.4.3 Dosage d'ApoB48, test de charge en graisses

L'apoB48 peut être dosée par une méthode ELISA. Un taux effondré, inférieur à la limite de quantification oriente vers une FHBL-SD1 ou une FHBL-SD3.

Le test de charge en graisses consiste en l'administration de 50 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle de graisses après 12h de jeûne, afin d'évaluer la sécrétion de chylomicrons. Ce test est pratiquement abandonné au profit des explorations génétiques, mais peut être utile pour les formes atypiques (34).

### 5.4.4 Mesure de la stéatorrhée

La malabsorption lipidique peut être évaluée par une mesure de la quantité des graisses dans les selles (stéatorrhée), soit par la détermination du coefficient d'absorption des graisses. La stéatorrhée se définit par une quantité anormalement élevée de graisses (lipides) dans les selles (normale enfant < 3 g/j, adulte < 5 g/j). Elle dépend de la quantité de graisses ingérées. Le pourcentage d'absorption des graisses après alimentation normale en graisses permet de s'affranchir de cette variabilité. Un taux inférieur à 85% est retrouvé en cas de malabsorption lipidique. Une malabsorption lipidique est présente chez plus de 80% des patients présentant une FHBL-SD3 ou une FHBL-SD1, et chez les patients Ho-FHBL1-SD2 dont l'ApoB est de taille inférieure à 30% de la normale. Les patients He-FHBL1-SD2 n'ont pas de malabsorption.

### 5.4.5 Dosage des vitamines liposolubles

Le dosage des vitamines liposolubles permet non seulement d'estimer la carence initiale mais également d'orienter le diagnostic. Un déficit profond en vitamine E (inférieure à la limite de quantification) oriente vers une FHBL-SD1, une Ho-FHBL1-SD2 avec ApoB courte ou une FHBL-SD3. La supplémentation en vitamines liposolubles ne permet généralement pas de normaliser les concentrations sériques en vitamine E, contrairement aux carences en vitamines A, D et K qui, si elles sont présentes au diagnostic, peuvent être corrigées *per os* (4). En cas de variant délétère sur l'APOB, les carences peuvent être profondes dans la forme biallélique et modérées chez les Hz, reflétant la diminution du LDL-C, transporteur sanguin de la vitamine E (35).

### 5.4.6 Numération formule sanguine avec recherche d'acanthocytes

Les acanthocytes (Figure 3) sont des globules rouges dont la membrane est déformée avec des spicules (= en forme d'oursin), conséquence de la carence en vitamine E. Une acanthocytose (acanthocytes > 5 % des érythrocytes) est fréquemment retrouvée dans l'FHBL-SD1 où elle peut concerner plus de 50% des érythrocytes, plus rarement en cas d'Ho- FHBL1-SD2 et de FHBL-SD3, avec une hémolyse modérée conduisant à une réticulocytose.



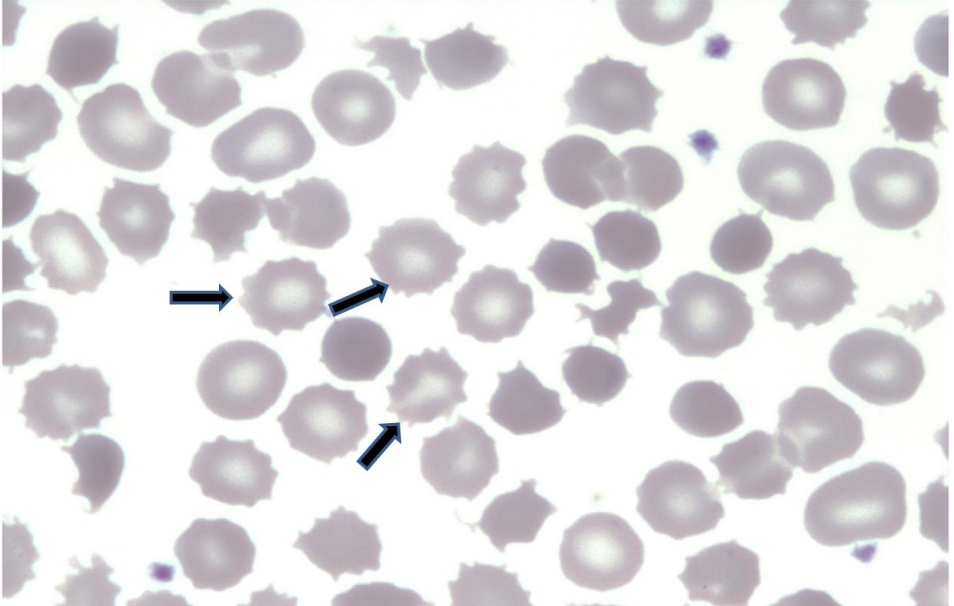


Figure 3 Acanthocytes à la numération formule sanguine

#### 5.4.7 Endoscopie haute et biopsies duodénales

Auparavant, l'endoscopie digestive était indispensable au diagnostic des hypocholestérolémies d'origine intestinale (FHBL-SD1, Ho-FHBL1-SD2, FHBL-SD3), pour évaluer l'aspect macroscopique de la muqueuse duodénale, et réaliser des biopsies.

L'endoscopiste voit une muqueuse « blanche » avec un aspect en « chute de neige », ou « gelée blanche », qui traduit la surcharge lipidique entérocytaire (Figure 4 A et B Aspect endoscopique de la muqueuse duodénale, C biopsies en microscopie optique.). Cet aspect est majoré par un régime riche en graisses durant les 3 jours précédant l'endoscopie. Cependant il faut l'éviter chez certains patients particulièrement sensibles, chez qui il risque d'induire une diarrhée importante.

A l'histologie (Figure 4-C) l'architecture est normale sans atrophie villositaire, ou avec une atrophie très modérée pouvant faussement orienter vers une maladie cœliaque (26). Il existe par contre une surcharge lipidique entérocytaire sous forme de vésicules. La surcharge lipidique varie chez un même patient selon la hauteur des villosités et la région biopsiée (20). Dans la majorité des cas, la vacuolisation n'est visible que sur le tiers supérieur des villosités. Les vacuoles sont constituées, soit de gouttelettes

lipidiques seules, soit de particules ressemblant à des chylomicrons, entourées d'une membrane correspondant au réticulum endoplasmique (20).

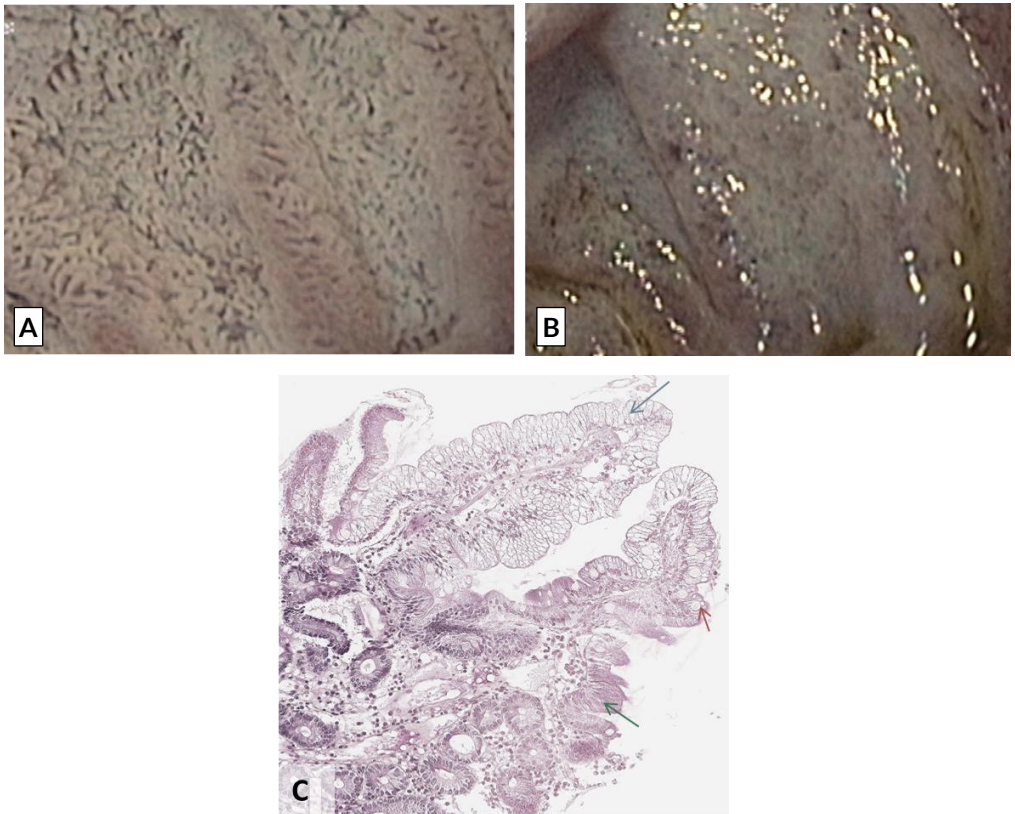


Figure 4 A et B Aspect endoscopique de la muqueuse duodénale, C biopsies en microscopie optique.

Légende A et B: aspect blanchâtre de la muqueuse duodénale chez patiente avec FHBL-SD1 (abétalipoprotéinémie) avec surcharge entérocytaire à la microscopie optique.

Légende C: aspect « spiculé » des érythrocytes, aspect anormal lorsque leur nombre est trop important. Cet aspect se retrouve dans les carences profondes en vitamine E.

Hospices Civils de Lyon - Laboratoire d'Hématologie. Dr F Mestrallet, Dr L Jallades.

#### 5.4.8 Génétique

L'analyse moléculaire permet de confirmer le diagnostic. Le diagnostic génétique est réalisé après un conseil génétique et l'obtention d'un consentement éclairé. Chez des patients mineurs ou sous tutelle il relève d'une procédure particulière qui requiert la signature du (ou des) représentant(s) légal (-aux) (Règles de bonnes pratiques en génétique institutionnelle à des fins médicales).

Les techniques de diagnostic moléculaire doivent permettre la détection des variations de petite taille (*single nucleotid variation* [SNV]), mais aussi de grands réarrangements (*copy number variation* [CNV]) puisque plusieurs ont été décrits sur les

gènes *APOB*, *MTTP* et *SAR1B*. La liste des laboratoires génétiques référents est disponible sur Orphanet.

L' FHBL-SD1 et la FHBL-SD3 sont des maladies de transmission autosomique récessive et sont donc plus fréquentes en cas de consanguinité, alors que la FHBL1-SD2 est de transmission autosomique co-dominante. En France, ces maladies rares ne bénéficient pas de dépistage néonatal systématique.

L'identification de deux variants délétères transmis par chacun des deux parents sur les gènes *MTTP*, *SAR1B* ou *APOB* permet d'affirmer le diagnostic d' FHBL-SD1, de FHBL-SD3 ou de Ho-FHBL1-SD2 respectivement. La pénétrance des symptômes est variable (36), la corrélation génotype-phénotype n'est pas clairement établie (4).

L'identification d'un seul variant délétère sur les gènes *APOB*, *ANGPTL3* et *PCSK9* confirme le diagnostic de Hz-FHBL1-SD2, Hz-FHBL-EC2, et FHBL-EC1. L'identification de deux variants délétères transmis par chacun des deux parents sur le gène *ANGPTL3* permet d'affirmer le diagnostic d'Ho-FHBL-EC2.

## 5.5 Complications des hypocholestérolémies génétiques

Peu de données sont disponibles concernant le suivi à très long terme de patients adultes. Les complications les plus sévères ont été décrites chez les patients porteurs d' FHBL-SD1 ou de Ho-FHBL1-SD2.

### 5.5.1 Carence en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles

En cas de FHBL-SD3, FHBL-SD1 et Ho-FHBL1-SD2, les patients présentent une carence profonde en acides gras essentiels. Les carences en vitamines liposolubles sont la conséquence de la malabsorption intestinale des lipides, et du défaut de lipoprotéines impliquées dans leur transport : la vitamine E, exclusivement transportée par les lipoprotéines, est le plus souvent effondrée au diagnostic, alors que les carences en vitamines A, D et K sont habituellement plus modérées.

### 5.5.2 Signes neuromusculaires

Ils sont la conséquence de la carence en vitamine E, à l'origine de lésions oxydatives sur le système nerveux central et périphérique.

Dans l'expérience pédiatrique, les formes les plus sévères sont vues chez les patients avec les taux les plus bas de vitamine E au diagnostic.

Les complications sont en général sévères chez les patients FHBL-SD1. Quelques cas sévères ont été décrits dans la FHBL-SD3 (4,25,26,30), mais les complications sont généralement moins sévères et moins fréquentes chez les patients Ho-FHBL et FHBL-SD3 (4,7). Aucune complication neurologique majeure n'a été rapportée chez les patients Hz-FHBL1-SD2 ; toutefois sont parfois signalées des paresthésies ou dysesthésies périphériques (pieds, mains) témoignant d'une hypovitaminose E modérée, soulagées par la supplémentation.

Les complications neurologiques sévères débutent avant l'âge de 20 ans, touchant à la fois le système nerveux central et périphérique. Elles sont associées à une démyélinisation des axones spinocérébelleux et conduisent progressivement à une perte

des réflexes ostéotendineux, un déficit de la pallesthésie et de la proprioception, des paresthésies, une faiblesse musculaire, une atteinte cérébelleuse avec des tremblements, une dysarthrie, une dysmétrie et un tableau d'ataxie proche de celle de Friedrich (4,37), pouvant aller jusqu'à la perte de la marche.

Un traitement précoce par forte dose de vitamine E pourrait permettre d'enrayer ou prévenir ces complications neurologiques (4,38,39).

On peut utiliser l'EMG pour surveiller l'atteinte neurologique périphérique, mais la surveillance clinique peut suffire, avec des examens complémentaires uniquement en cas d'anomalies (4).

### 5.5.3 Manifestations musculaires et cardiaques

Les CPK sont souvent augmentées chez les patients FHBL-SD3 (4), mais pas les autres, et peuvent être un critère diagnostique.

Cette augmentation est généralement autour de 5 fois la normale. Chez un patient chez qui elles étaient à 10 fois la normale, la fraction d'éjection ventriculaire gauche était diminuée (4). Bien que la physiopathologie de cette augmentation ne soit pas connue, il n'y a pas de corrélation entre les taux de CPK et l'atteinte musculaire.

De rares cas de myocardopathies non-obstructives sévères pouvant entraîner des décès avant l'âge de 50 ans ont été rapportés dans l' FHBL-SD1 (4).

Une diminution modérée de la fraction d'éjection à 40 % (normal > 60%) a été rapportée chez un adulte FHBL-SD3 (4). Dans une large cohorte de patients jeunes (moins de 25 ans), l'échographie cardiaque était normale, le suivi de cohortes à plus long terme est un élément manquant actuellement dans la littérature sur ce point cardiologique précis (4).

### 5.5.4 Signes ophtalmologiques

Les signes ophtalmologiques sont liés surtout aux déficits en vitamine A produisant une rétinite pigmentaire et de manière synergique au déficit en vitamine E qui protège en tant qu'anti-oxydant la dégradation de la vitamine A en contexte de stress oxydant (cf. *supra*), mais aussi potentiellement en acide eicosapentaénoïque (EPA), acide docosahexaénoïque (DHA) et autres composés liposolubles anti-oxydants.

Des troubles mineurs de l'adaptation à l'obscurité (nyctalopie liée au déficit en rétinol) ou de la vision des couleurs ont été rapportés dans la FHBL-SD3 et l'Ho-FHBL, et mis en évidence uniquement lors des tests fonctionnels ophtalmologiques (anomalies des potentiels évoqués visuels ou électrorétinogrammes).

Chez 60 % des patients FHBL-SD1, il y a une atteinte ophtalmologique principalement à type de rétinite pigmentaire qui peut survenir dès l'enfance (4,7). On observe initialement une baisse de la vision nocturne et parfois une dyschromatopsie, jusqu'à la cécité vers l'âge de 40 ans, même sous fortes doses de vitamines (4,40,41). Plus rarement, un nystagmus, un ptosis, une ophtalmoplégie, une anisocorie, probablement liés à la démyélinisation des nerfs crâniens liée au déficit en vitamine E, ou des ulcères de la cornée liés au déficit en vitamine A, ont été rapportés (4).

### 5.5.5 Anomalies osseuses

Un déficit modéré en vitamine D favorisant l'hypocalcémie entraîne une augmentation de la parathormone (PTH), une résorption osseuse avec un risque de fracture, une ostéoporose chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte. Le régime pauvre en lipides destiné à limiter la stéatorrhée est souvent pauvre en calcium, ce qui peut participer à la fragilité osseuse. La vitamine K est aussi impliquée dans la minéralisation (4,26). Il n'y a pas eu jusqu'à présent d'étude systématique de densitométrie osseuse démontrant une augmentation du risque fracturaire.

### 5.5.6 Troubles de coagulation

Un déficit partiel en vitamine K peut conduire à une anomalie de la coagulation (diminution du taux de prothrombine) mais rarement à un niveau majorant le risque hémorragique, sauf exception : des hémorragies du post-partum ont été décrites dans l' FHBL-SD1 (32) et des cas d'hémorragie intracrânienne en particulier chez le nouveau-né (4).

### 5.5.7 Complications hépatiques : stéatofibrose hépatique

Le défaut de sécrétion des VLDL entraîne une accumulation intrahépatique des VLDL exposant au risque de stéatose (33).

Une stéatose est retrouvée chez tous les patients FHBL-SD1 et la plupart des patients Ho-FHBL1-SD2 (4). Plusieurs cas de stéatohépatite non-alcoolique (*non-alcoholic steatohepatitis* [NASH]) avec fibrose, voire cirrhose, ayant nécessité une transplantation hépatique, ont été rapportés chez des porteurs de variants délétères d'APOB, même à l'état hétérozygote, sans facteur de risque additionnel (4,42-45). La FHBL1-SD2 est un facteur de risque important de stéatose hépatique comme démontré par l'étude rétrospective d'une cohorte de 740 enfants suivis pour stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) qui retrouvait 58 sujets (8%) avec une FHBL1-SD2. Le risque est majoré en cas de lipogenèse importante et de stress oxydatif peroxydant, comme c'est le cas dans le diabète de type 2 ou le syndrome métabolique (46).

Chez les patients FHBL-EC2, il n'y a pas d'augmentation du risque de stéatose ou de maladie hépatique chronique (4).

Dans la FHBL-SD3, une hépatomégalie est retrouvée dans 20 % des cas. Une élévation des transaminases est fréquente (1,5 à 3 N), sans corrélation avec la stéatose ou l'hépatomégalie (4). Trois cas de NASH, mais aucun de cirrhose, ont été publiés (4,7).

Le rôle de la protéine Sar1B dans la production de VLDL n'est pas connu. Cependant ces patients, dont la production de VLDL est diminuée, ont un taux généralement normal de TG (47).

Chez les porteurs de mutation « perte de fonction » PCSK9 ou ANGPTL3, le contenu intrahépatique en TG et la prévalence de la stéatose ne sont pas augmentés. Cependant quelques cas de stéatose ont été rapportés chez des patients qui

présentaient d'autres facteurs de risque (4), faisant discuter un rôle prédisposant de ces anomalies génétiques.

La surveillance du bilan hépatique n'est pas suffisante pour dépister une évolution fibrosante hépatique. Les performances du diagnostic non invasif de la fibrose hépatique par les tests sanguins ou la mesure de l'élastométrie hépatique (fibrosan®) n'ont pas été évaluées dans les hypocholestérolémies génétiques.

### 5.5.8 Risque cardiovasculaire

Les taux génétiquement bas de LDL-C depuis la naissance confèrent une protection contre les maladies cardiovasculaires, le risque cardiovasculaire étant fortement corrélé aux concentrations de LDL-C (48) : une baisse du LDL-C de 1 mmol/l est associée à une diminution du risque cardiovasculaire ischémique (49).

Ainsi, les patients porteurs de variants génétiques hétérozygotes sur le gène PCSK9 présentent des concentrations de LDL-C inférieures de 28 % et une réduction de 88 % du risque de maladie coronarienne par rapport aux contrôles (4). De même, les déficits hétérozygotes ANGPTL3 ont un risque de maladies coronaires réduits par rapport aux témoins (OR: 0.66 (0.44 -0.9); p= 0.04) (4).

Toutefois, une augmentation de l'épaisseur intima-média a été mise en évidence chez des patients homozygotes FHBL-EC2 malgré les taux bas de LDL, ce résultat pourrait refléter le risque cardio-vasculaire augmenté par la diminution du HDL-C dont les taux élevés sont associés avec un meilleur devenir cardiovasculaire (4). Un effet synergique cardioprotecteur est possible comme suggéré par la description de 6 patients homozygotes FHBL-EC2 présentant également déficit complet en ANGPTL3 qui avaient des marqueurs cardiovasculaire favorables (scores calciques nuls). Cependant, des complications cardiovasculaires ischémiques ont été rapportées chez des patients présentant une FHBL1-SD2-Ho ou Hz (50,51). Ainsi, un taux de LDL-C bas ne suffit pas à protéger les patients de l'athérosclérose, en particulier si d'autres facteurs de risque cardiovasculaire sont présents (diabète, obésité, diminution du HDL-C).

### 5.5.9 Fonctions hormonales

Le cholestérol étant le précurseur des hormones surrénaliennes, l'absence de LDL plasmatiques pourrait entraîner des anomalies hormonales. En pratique, chez deux patients FHBL-SD1, la production basale des corticostéroïdes était normale, mais la réponse à une stimulation prolongée par l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) était diminuée (52). Des retards pubertaires ont été décrits chez des patients FHBL-SD1 (53).

Dans l'FHBL-SD1 et l'Ho-FHBL1-SD2, l'absence de LDL est associée à des anomalies du taux maximal de production de la progestérone par le corps jaune, ce qui suggère que la biosynthèse de progestérone par le placenta pourrait être affectée, diminuant les chances de réussite d'une implantation (4). Certaines patientes FHBL-SD1 ou Ho-FHBL1-SD2 ont eu des grossesses normales même sans vitaminothérapie, bien que des infertilités ou des avortements spontanés aient été décrits (54,55), cf hypocholestérolémies chapitre 7.5.



### **5.5.10 Développement neuro-cognitif**

On dispose de peu de données objectives concernant un éventuel retentissement des formes génétiques les plus sévères (FHBL-SD1, Ho-FHBL1-SD2) sur les performances intellectuelles et cognitives.

Des études spécifiques incluant des tests neuropsychologiques sont à développer.

### **5.5.11 Aspects psychopathologiques**

Dans une étude sur 839 adultes hospitalisés en psychiatrie, la prévalence de l'hypocholestérolémie (LDL-C < 0,5 g/l, évoquant une hypobétalipoprotéïnémie Hz) était 4 fois plus élevée que dans la population contrôle, avec une augmentation de la schizophrénie, de l'hétéroagressivité et des troubles du développement dont l'autisme (56).

### **5.5.12 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) (7,57).

Par contre, le diagnostic de FHBL1-SD2-Hz, voire Ho peut être porté de façon fortuite, sur la base du bilan lipidique ou lors de l'exploration d'une NASH. Il est important de porter le diagnostic pour surveiller l'atteinte hépatique chez les porteurs de mutations du gène APOB, et dépister les apparentés.

Les patients présentant des mutations sur les gènes PCSK9 et ANGPTL3 ont tous été diagnostiqués de façon fortuite devant une hypo-LDL-émie.

## **5.6 Recherche de contre-indications au traitement et précautions particulières**

Le traitement comportant essentiellement un régime pauvre en graisses et une supplémentation de vitamines liposolubles à forte dose, il n'y a pas de contre-indication.

Toutefois il faut vérifier que les apports caloriques sont suffisants pour permettre une croissance optimale, le recours à des lipides spécifiques type triglycérides à chaîne moyenne (TCM) permet d'augmenter de manière significative la charge calorique de l'alimentation notamment chez le nourrisson et le jeune enfant sans provoquer de troubles digestifs puisque ces lipides passent directement dans la circulation portale sans utiliser les vaisseaux lymphatiques.

Le régime pauvre en graisses doit faire surveiller les apports en acides gras essentiels, en particulier en oméga 3 qui sont précurseurs du DHA.

## **5.7 Annonce du diagnostic et information du patient**

L'annonce du diagnostic doit être faite en ménageant un temps suffisant et dans un lieu approprié qui permet une écoute optimale (lieu calme sans risque d'interruption et qui préserve la confidentialité). Dans l'idéal elle se fait en présence des deux parents et l'intervention d'un psychologue est recommandée, lors de la consultation ou peu de temps après. Le médecin prend en compte les éléments de vie du patient (son histoire, le contexte dans lequel arrive la maladie, les possibles antécédents familiaux de la

maladie, le mode et les choix de vie de la famille sur lesquels la maladie a un impact...). L'annonce diagnostique ne se limite pas à un entretien, c'est un processus qui peut demander de répéter les informations lors de prochaines consultations afin que le patient et ses proches appréhendent pleinement la réalité et dépassent l'état psychique provoqué par l'annonce. On permet au patient/aux parents de solliciter un interlocuteur les jours suivants.

On donne accès à l'information disponible par le moyen de documents. Il n'existe malheureusement pas d'association de patients pour ce groupe de pathologies.

## **5.8 Conseil génétique**

Le conseil génétique est le processus par lequel des patients ou des parents à risque d'une maladie héréditaire sont conseillés et informés de la nature et des conséquences de la maladie, de la probabilité de la développer et/ou de la transmettre à leur descendance, et des options en matière de planification de vie et de planification familiale, de manière à éviter la transmission de la maladie s'ils le souhaitent ou permettre sa prise en charge.

La FHBL1-SD2 se transmet selon un mode autosomique dominant, ce qui correspond à un risque de 50 % d'être porteur pour les apparentés au premier degré (les descendants et la fratrie). Les formes homozygotes sont rarissimes mais avec une transmission à tous les descendants (4).

L' FHBL-SD1 et la FHBL-SD3 se transmettent selon un mode autosomique récessif, conduisant à un risque 50 % d'être porteur asymptomatique pour les apparentés au premier degré. Le risque d'avoir un enfant atteint dépend du statut génétique du conjoint, avec un risque de 25% si le conjoint est également porteur d'un variant sur le gène concerné (risque faible en population générale, mais augmenté en cas de consanguinité).

Le diagnostic génétique est possible une fois la mutation familiale identifiée. Une discussion éthique doit être menée avec la famille sur les conséquences pratiques d'un tel dépistage compte tenu de la bonne évolution de la maladie en cas de diagnostic réalisé précocément.



## 6 Prise en charge thérapeutique

### 6.1 Objectifs

Le traitement est adapté à chaque patient. Des doses plus importantes de vitamines sont nécessaires dans l' FHBL-SD1 et l'Ho-FHBL1-SD2 que dans la FHBL-SD3.

Le suivi permet d'adapter la prise en charge à la croissance et de rechercher les complications neurologiques, ophtalmologiques, osseuses et hépatiques.

### 6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi est coordonné habituellement par un médecin nutritionniste. En pédiatrie il peut s'agir d'un gastro-entérologue, d'un nutritionniste ou d'un métabolicien. Chez l'adulte, il s'agit le plus souvent d'un endocrinologue ou d'un lipidologue.

Les autres intervenants sont :

- un(e) diététicien(ne) afin d'assurer un apport nutritionnel adapté et suffisant (énergie, acides gras essentiels, diététique équilibrée).
- un neurologue
- un ophtalmologue
- un hépatologue en cas de complication hépatique
- un cardiologue éventuellement

Les professionnels impliqués et la fréquence de suivi sont indiqués dans le ci-dessous :

**Tableau 9. Liste des professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique**

Spécialiste	Surveillance, dépistage des complications	Fréquence
Médecin référent coordinateur - Pédiatre nutritionniste - Endocrinologue adulte	Croissance Etat nutritionnel (vitamines liposolubles +++) Complications Prise du traitement	Enfant 6 mois Adulte : 1 an
Diététicien(ne)	Apports énergétiques Supplémentation AGE Equilibre du régime Apports phospho-calciques	Enfant/ : 6 mois à 1 an selon équilibre alimentaire Adulte : 1 à 3 ans selon équilibre alimentaire
Ophtalmologue	Anomalies vision nocturne, couleurs, PEV	A partir 10 ans : 3 ans
Neurologue	Anomalies neurologiques et EMG	A partir 10 ans : 3 ans
Cardiologue	Insuffisance cardiaque	A partir 10 ans : 3 ans

Hépatologue	Cirrhose et hypertension portale	Si anomalies biologiques, échographiques ou cliniques
-------------	----------------------------------	---

### 6.3 Prise en charge thérapeutique

#### 6.3.1 Aspects médico-légaux et remboursement des frais

Certaines spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM. En effet, si les vitamines liposolubles sont bien remboursées, la supplémentation en oméga-3 est hors de l'AMM et n'est pas remboursée. La mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance. La prescription doit être motivée dans le dossier médical.

Les produits ou prestations non remboursés peuvent faire l'objet d'une prise en charge par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>1</sup>. Un dossier peut ainsi être déposé auprès de la CNAM afin de permettre une prise en charge des spécialités.

#### 6.3.2 Généralités

La physiopathologie des hypocholestérolémies génétiques intestinales repose sur la malabsorption intestinale des graisses et sur les complications liées au déficit en différents nutriments, principalement les vitamines liposolubles. Le traitement repose donc sur :

- 1) la correction de la malabsorption par exclusion des acides gras à chaîne longue, afin de réduire la stéatose intestinale.
- 2) la supplémentation en vitamines liposolubles à très fortes doses.

La prise en charge 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.

Le recours à un centre de référence est conseillé pour les formes sévères.

#### 6.3.3 Prise en charge de la malabsorption

La limitation des apports alimentaires en graisse (limitation des triglycérides à chaînes longues) à moins de 30 % de l'apport calorique total permet de diminuer la stéatorrhée et d'améliorer rapidement le confort digestif, avec disparition des symptômes en quelques jours. Lorsque le régime n'est pas suivi, les symptômes digestifs réapparaissent et s'accompagnent d'un nouveau ralentissement de la croissance.

La restriction lipidique concerne surtout les acides gras à longues chaînes, qui sont les principaux constituants des chylomicrons. Comme elle risque d'induire une carence

<sup>1</sup> Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

en acides gras essentiels, une supplémentation en DHA et EPA doit être assurée (4) (cf Tableau 10).

Afin de couvrir les besoins caloriques, notamment chez l'enfant, un apport en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) est conseillé.

D'autres études sont nécessaires pour 1) évaluer l'impact à long terme des carences en AGE, 2) déterminer les doses optimales d'AGE pour pallier aux carences.

**Tableau 10. Traitement**

Diagnostic précoce sans complication neurologique: <i>per os</i>	Diagnostic tardif avec complications neurologiques : <i>per os et iv</i>
<b>Alimentation</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Régime pauvre en graisses : &lt; 15% apport énergétique total, 5-20 g/j chez l'enfant,</li> <li>- 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</li> <li>- ± supplémentation en AGE n-3 : DHA-EPA d'huile de poisson : 1 à 4 gelules 1g /j selon l'âge</li> <li>- ± enrichissement en TCM : petit enfant 2-4 cuillères à café, grand 4-10 cuillères à café/j</li> </ul>	
<b>Vitamines liposolubles <i>per os</i></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Vitamine E (forme hydrosoluble): AB et HBLF1: 100-200 mg/kg/j ; CMR : 50 mg/kg/j</li> <li>-Vitamine A: 15 000 UI/j (100-400 mg/kg/j) à adapter aux taux plasmatiques</li> <li>-Vitamine D: 800-1200 UI/kg/j ou 100 000 UI/ 2 mois si &lt; 5 ans, et 600 000 UI/ 2 mois si &gt; 5 ans (à adapter aux taux plasmatiques de 25-OH vitamine D)</li> <li>-Vitamine K: 5-35 mg/semaine selon le taux de prothrombine</li> </ul> <p>Rq : formes IM des vitamines possibles en cas de non observance ou d'atteinte hépatique sévère <i>aggravant</i> la malabsorption par cholestase</p>	
<hr/> <p style="text-align: right;">Si besoin 1 perfusion / mois:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-acides gras: Intralipid® 20% 2g/kg/mois</li> <li>-Vitamine E: 4 à 6 mg/kg/mois</li> <li>-Vitamine A: 500 UI/kg/mois</li> </ul> <hr/>	
<b>Surveiller et supplémenter si besoin :</b>	
<p>Fer Calcium Oligo-éléments: Cu, Zn, Se</p> <hr/>	

### 6.3.4 Vitamines liposolubles

La supplémentation avec de fortes doses de vitamines liposolubles est le point essentiel du traitement, pour prévenir les complications neuro-ophtalmiques (cf annexe

4). Un traitement précoce par vitamine E permet de ralentir ou de prévenir l'évolution des complications neurologiques et ophtalmologiques dans des maladies induisant des hypcholestérolémies (4,39,45,58-61)].

Les doses utilisées sont souvent très élevées (Tableau 10), par exemple les doses de vitamine E nécessaires peuvent aller de 100 à 300 mg/kg /j chez l'enfant pour les AB et Ho-FHBL1-SD2 (4,62) ; pour la FHBL-SD3, des doses de moitié (50 mg/kg/j) apparaissent suffisantes pour les patients ayant eu un diagnostic précoce et sans complication neurologique (4). Chez l'adulte, l'acétate de tocophérol doit être administré à forte dose (100 à 400 UI/kg/j), ce qui est difficile à respecter vu le nombre de gélules.

Les dosages plasmatiques après supplémentation en vitamine E sont rarement normalisés, alors que ceux des autres vitamines le sont généralement facilement.

La forme hydrosoluble de vitamine E (Tocofersolan) peut être préférée chez l'enfant, car elle est sous forme liquide. Chez les patients FHBL-SD3, son absorption est meilleure que celle de la forme classique d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol (tocofersolan, 25%, acétate d' $\alpha$ -tocophérol, 11%) et équivalente dans l' FHBL-SD1 (3%) (4). Le risque de surdosage n'existe que pour les vitamines A et D, qui nécessitent une surveillance de leurs taux plasmatiques.

La supplémentation intraveineuse de vitamines liposolubles n'est utile que chez de rares patients diagnostiqués tardivement avec des complications neurologiques, chez qui on essaie d'obtenir rapidement des taux plasmatiques et tissulaires maximaux.

### **6.3.5 Traitement des patients Hz-FHBL1-SD2**

Les patients hétérozygotes ne présentent habituellement pas de malabsorption intestinale cliniquement significative, et ne nécessitent ni régime ni supplémentation vitaminique. Dans les rares cas où une carence en vitamine E est détectée, une supplémentation peut être proposée ; cependant, son intérêt au long cours est incertain (35) chez les patients n'ayant pas de NASH.

### **6.3.6 Prévention des complications hépatiques**

Tout facteur favorisant une stéatose risque d'aggraver l'atteinte hépatique de l'hypcholestérolémie. Ainsi le contrôle du poids, l'activité physique et le bon contrôle glycémique en cas de diabète limitent les facteurs surajoutés, y compris chez les sujets asymptomatiques Hz-FHBL1-SD2. La consommation d'alcool, facteur de risque surajouté de stéatose et de fibrose, doit être limitée chez ces patients.

### **6.3.7 Prise en charge psychologique**

La mise en place d'un suivi psychologique est nécessaire dès l'annonce diagnostique et tout au long du parcours de soin. Le psychologue ou le psychiatre permet de soutenir le patient, les parents et la fratrie dans un travail de verbalisation, d'élaboration et de mise en sens de ce qui est vécu. Il accueille la parole par une écoute neutre et bienveillante, notamment lors des périodes de vulnérabilité du sujet. Les modalités de cet accompagnement, et sa possible interruption sont décidées par le psychologue ou psychiatre, et le patient.

Le suivi psychologique permet de prévenir et repérer les souffrances psychopathologiques du patient et de sa famille et de proposer une prise en charge

individuelle, familiale ou de groupe. Lorsque le diagnostic intervient en période périnatale, le lien parents-bébé doit être tout particulièrement soutenu et bénéficier d'une attention spécifique.

### **6.3.8 Prise en charge globale**

La prise en charge du patient doit être globale et personnalisée. Elle prend en compte les dimensions environnementales, culturelles, économiques, psychiques et respecte ses croyances. Elle vise l'amélioration de la qualité de vie du patient et s'élabore en transdisciplinarité, y compris avec les intervenants extérieurs.

Chez l'enfant, le développement psychomoteur et psychoaffectif doit être préservé. Le patient peut bénéficier d'évaluations des acquisitions (bilan orthophonique, psychomoteur, neuropsychologique, ergothérapie, kinésithérapie...) et de soutien par un CAMPS, un SESSAD, une AESH, par le moyen d'un PAI, etc.

Si l'état de santé de l'enfant conduit un des parents à interrompre son activité professionnelle, le pédiatre facilite le lien avec une assistante sociale et participe à la demande d'aides financières et matérielles. Les démarches peuvent être longues (6 m à 1 an), ce qui peut poser des problèmes pour les familles à revenus limités.

## **6.4 Recours aux associations de patients**

Actuellement, il n'existe pas d'association de patients pour les hypocholestérolémies génétiques.

## 7 Suivi

### 7.1 Objectifs

Des recommandations de suivi ont été publiées pour l' FHBL-SD1, la FHBL-SD3, l'Ho-FHBL, l'Hz-FHBL1-SD2 (4).

Les objectifs du suivi sont la surveillance de la croissance staturopondérale chez les enfants et la prévention et le dépistage des complications neurologiques, ophtalmologiques et hépatiques.

L'interrogatoire doit évaluer le retentissement digestif (appétit, diarrhée, vomissements).

Les complications neurologiques, ophtalmologiques, musculaires et hépatiques doivent être recherchées attentivement à chaque examen clinique, même si le régime a permis une amélioration.

### 7.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge doit être assurée par un centre de référence des maladies rares digestives en coordination avec les acteurs de proximité (pédiatre ou médecin traitant, centre de compétence maladies rares).

Cette prise en charge est coordonnée par le médecin (pédiatre, nutritionniste) et la diététicienne référente. Ceux-ci adresseront les patients vers des spécialistes ayant l'expérience de ces maladies pour évaluer/dépister les complications (neurologue, ophtalmologiste, hépatologue...).

### 7.3 Fréquence et contenu des consultations

La fréquence est modulée en fonction de l'âge du diagnostic et de la pathologie :

- consultation /3 mois la 1<sup>ère</sup> année
- suivi /6 mois en alternant consultation et hôpital de jour
- suivi annuel après 10 ans

L'interrogatoire s'intéresse au suivi du régime, à l'existence d'épisodes diarrhéiques, douleurs abdominales, ballonnements pouvant témoigner d'écarts alimentaires, à la compliance au traitement et à la prise des vitamines.

La surveillance de la courbe de croissance est essentielle, un ralentissement pouvant témoigner d'un régime mal suivi induisant une malabsorption.

On recherche une hépatomégalie associée éventuellement à une splénomégalie (NASH, cirrhose), les réflexes ostéotendineux.

**Tableau 11. Consultations, rythme et contenu**

Élément de consultation	Objectif
Interrogatoire	
Prise régulière du traitement	Compliance au traitement
Détailler la prise alimentaire	Suivi du régime
Douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée ?	Suivi du régime

Qualité la vision ? diminution de la vision diurne ou nocturne ? Paresthésies, troubles à la marche et de l'équilibre, dysarthrie ? Essoufflement, douleur thoracique ?	Complications ophtalmologiques par rétinopathie Complications neurologiques, neuropathie, atteinte cérébelleuse Complications cardiaques
Courbe de croissance	Apports alimentaires adéquats, malabsorption
Examen clinique Palpation abdominale : hépatomégalie, splénomégalie ? Examen neurologique, abolition des ROT, examen somesthésique, dysarthrie Auscultation cardiovasculaire	Hépatopathie et signes d'hypertension portale Complications neurologiques, neuropathie, atteinte cérébelleuse Complications cardiaques

## 7.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires et leur fréquence sont résumés dans le Tableau 12.

Le suivi neurologique et ophtalmologique dépiste les complications : dosage des CPK, fond d'oeil à la recherche de pigmentation irrégulière de la rétine, test de vision des couleurs, potentiels évoqués visuels et somesthésiques, électrorétinographie, voire électromyogramme à partir de l'âge de 10 ans, tous les 2-3 ans.

Une surveillance hépatique est nécessaire en cas d' FHBL-SD1, de FHBL-Ho ou Hz et FHBL-SD3. Les complications hépatiques semblant moins fréquentes et sévères dans la FHBL-SD3.

- Interrogatoire et examen clinique, recherchant les co-morbidités hépatiques (consommation excessive d'alcool, surpoids, syndrome métabolique, facteurs de risque de contamination par les virus B et C), et les signes d'hépatopathie chronique (ictère, hépatomégalie, splénomégalie, ascite, etc.).
- Bilan biologique: dosage des transaminases (aspartate-aminotransférases aminotransférases ASAT, alanine aminotransférases ALAT), gammaglutamyl-transférase (GGT), bilirubine, taux de prothrombine, albuminémie et numération-formule sanguine (NFS). En cas d'anomalies des tests hépatiques, on recherche une autre cause d'hépatopathie chronique: virale, dysimmunitaire, métabolique ou génétique.
- Echographie abdominale, recherchant une dysmorphie hépatique, une lésion focalisée intrahépatique ou des signes d'hypertension portale. En cas d'anomalie, un scanner ou une imagerie par résonance magnétique [IRM] se discute. En cas d'évolution fibrosante, un dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être réalisé de manière semestrielle chez l'adulte.
- Tests non invasifs de fibrose (élastographie Fibroscan®), tests sanguins biologiques (FIB4, NAFLD score), validés dans d'autres hépatopathies chroniques virales chroniques (63).

- Biopsie hépatique, à visée pronostique car elle permet d'apprécier la sévérité de la fibrose, et aussi diagnostique permettant la recherche d'une autre cause d'hépatopathie.
- en cas de cirrhose hépatique : réalisation d'une gastroscopie dans le cadre du dépistage des lésions d'hypertension portale (varices œsophagiennes ou gastriques)

Le bilan d'hépatopathie est réalisé au diagnostic selon l'âge. En cas d'atteinte hépatique sans fibrose, le suivi est annuel. En cas de fibrose ou de cirrhose hépatique non décompensée, une surveillance semestrielle avec échographie (dépistage d'hypertension portale et du carcinome hépatocellulaire) En cas de cirrhose avec élastométrie supérieure à 20 k Pa et/ou plaquettes inférieures à 150giga/l, une gastroscopie sera proposée pour dépister les varices œsophagiennes à risque hémorragique.

Le dépistage des complications cardiaques chez les patients présentant une FHBL-SD1, FHBL-SD3 ou Ho-FHBL repose sur l'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque.

Une ostéodensitométrie biphotonique est proposée tous les ans à partir de l'âge de 10 ans pour quantifier le retentissement osseux de la dénutrition et de la carence en vitamines D et K.

Tableau 12. Examens à réaliser pour le suivi, la fréquence des examens sera à moduler selon la gravité de l'atteinte.

<b>Examen</b>	<b>Anomalies recherchée</b>	<b>Fréquence chez l'enfant</b> (adapter à la gravité de l'atteinte)
<b>Biologie</b>		
Numération formule sanguine	anémie ferriprive	/ 6 m
Bilan hépatique	Cytolyse, cholestase, IHC	/ 6 m
Biopsie hépatique	Recherche de cirrhose	si anomalie hépatique évocatrice de cirrhose
Bilan lipidique	Suivi	/ an
Vitamines A, D E et K plasmatiques	Carence	/ 6 m
Vitamine E tissulaire (érythrocyte, ± tissu adipeux sous-cutané)	Carence tissulaire, adaptation de la supplémentation	Après 5 ans / 2-3 ans
Bilan de coagulation	Retentissement carence en vitamine K, insuffisance hépatique	/ 6 m
CPK	Augmentées dans la FHBL-SD3	/ 6 m



**Examens spécialisés :**

Consultation diététique	Apports caloriques et lipidiques, équilibre diététique, apports calciques	/ 6 m avant 2 ans / an après 2 ans
Echographie hépatique	Stéatose, hypertension portale	/ an si fibrose modérée /6mois si fibrose avancée
Elastométrie (Fibroscan®)	Fibrose hépatique	/ an
Examen ophtalmologique	Anomalie de la vision des couleurs, de la vision nocturne, électrorétinogramme	/ 3 ans
Examen neurologique	Aréflexie, syndrome cérébelleux, électromyographie	/ 3 ans
Potentiels évoqués visuels, somesthésiques	Anomalies neuronales précoces	A partir de 10 ans, / 3 ans
Echographie cardiaque et ECG	Myocardiopathie	Après 10 ans, / 3 ans
Composition corporelle	Minéralisation osseuse	Après 10 ans, / an

## 7.5 Grossesse

Le cycle menstruel est normal chez les femmes présentant une AB. Des variations hormonales ont été décrites, comme une production maximale de progestérone par le corps lutéal diminuée, peut-être par insuffisance d'apport en cholestérol par le LDL (4).

Une évaluation et des conseils avant conception sont importants, afin de maintenir des taux plasmatiques optimaux de vitamines liposolubles, compte tenu des complications possibles (Tableau 13).

Les doses de vitamines liposolubles sont les mêmes durant la grossesse, sauf la vitamine A, pour laquelle il est conseillé de réduire les doses de moitié voire plus (4), et de surveiller de manière rapprochée les taux plasmatiques (/ 3 mois). D'une part, une carence en vitamine A peut entraîner une prématurité, un retard de croissance intra-utérin, et une baisse de la vision (64,65) ; d'autre part un excès est associé à des anomalies de fermeture du tube neural, des malformations urologiques et cardiaques (4). Soulignons que le risque tératogène n'est réel que pour des doses élevées, phénomène qui se représente très rarement dans cette population malabsorbante.

Une carence en vitamine K est associée à un risque d'hémorragie de la délivrance dans les FHBL-SD1 (32), ainsi que d'hémorragie intracrânienne ou d'autre site chez les nouveau-nés (4).

Une carence en vitamine D chez la mère peut favoriser les hypocalcémies chez le nouveau-né, ainsi qu'une altération de la minéralisation osseuse (66).

Des études sont nécessaires pour définir les besoins en progestérone avant et durant la grossesse, chez les femmes présentant une hypcholestérolémie sévère.

**Tableau 13. Anomalies et conduite à tenir durant la grossesse**

Anomalie chez la mère	Conséquences	Conduite à tenir
Vitamine A - Carence	Prématurité, RCIU, baisse congénitale de vision, colobome	Equilibre plasmatique avant grossesse Réduire doses de moitié pendant la grossesse Surveillance plasmatique / 3 mois
- Excès	Anomalie fermeture tube neural, malformation cardiaque, dysmorphie	
Vitamine K carence	Hémorragie de la délivrance Hémorragie néonatale	Equilibre plasmatique avant grossesse
Vitamine D carence	Hypocalcémie du nouveau-né Déméralisation osseuse enfant Altération émail dentaire enfant	Equilibre plasmatique avant grossesse

Légende : RCIU retard de croissance intra-utérin

## 7.6 Réaliser la transition de la prise en charge

La transition est le passage de la prise en charge pédiatrique à la prise en charge en milieu adulte. Elle a lieu généralement à la fin de la croissance.

La consultation de transition doit être organisée par l'équipe d'experts du centre de référence, au mieux de manière pluri disciplinaire.

Cette consultation est l'occasion de refaire une évaluation des atteintes et des complications potentielles de la maladie et de ses traitements.

Le suivi du régime pauvre en graisses, ainsi que l'adhésion au traitement vitaminique à fortes doses seront discutés lors de cette consultation de transition entre le patient et le médecin expert.

Le processus de transition des soins pédiatriques aux soins adultes commence au tout début de l'adolescence et doit conduire à l'appropriation de la maladie et du soin par le patient lui-même. Elle s'intègre dans l'accompagnement de l'adolescent dans son processus d'autonomisation, doit répondre à ses inquiétudes et questionnements comme la sexualité par exemple. Son mode de vie doit être abordé. Il peut s'agir d'un réel deuxième temps diagnostique qui donne accès à une bonne compréhension de la maladie par l'adolescent et l'intègre dans la prise de décision médicale partagée.

Cet accompagnement progressif peut être proposé par le moyen de séances d'ETP, de temps en consultation sans les parents, de prise d'autonomie progressive sur la prise

de médicaments, les soins... Il est indispensable de faire évoluer l'échange avec le patient pour l'aider à devenir un adulte qui s'assume tout en maintenant un accompagnement attentif qui le sécurise dans cette évolution.

## **7.7 Animer la recherche**

Comme pour la majorité des maladies rares, la recherche est importante, pour mieux comprendre la maladie, prévenir et diagnostiquer les complications, et adapter le traitement.

Une telle recherche ne se conçoit que pluridisciplinaire, multicentrique voire européenne, vu le petit nombre de patients. L'appui de réseaux nationaux de recherche comme « PEDSTART », le réseau Inserm-FCRIN de recherche clinique pédiatrique Français (<https://www.fcrin.org/>), est un atout pour des projets futurs. La recherche s'appuie sur les centres de référence (CRM) et centres de compétence (CCMR), les « filières maladies rares » financées par les Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR). La contribution des parents et des enfants dans la recherche est un autre point clef, au travers d'associations de patients et de EYPAG-Net /KIDS France (<https://www.eypagnet.eu/kids-france>).

## **8 Conclusion**

Les déficits génétiques en lipoprotéines contenant de l'ApoB se présentent sous des formes cliniques variées.

Concernant les hypocholestérolémies génétiques intestinales :

- Les formes graves (AB, Ho-FHBL1-SD2, FHBL-SD3) sont rares du fait de leur transmission habituellement récessive, à l'exception de la FHBL1-SD2. Mais elles peuvent retentir sur la croissance, conséquence de la malabsorption lipidique, entraîner des complications neurologiques, ophtalmologiques, hépatiques, et une atteinte musculaire ou cardiaque encore mal expliquée. Ces patients doivent bénéficier précocement d'une prise en charge et d'un suivi adaptés, ce qui est difficile du fait de leur expression clinique peu spécifique, et de la méconnaissance de ces maladies rares.
- Les formes plus modérées (HzHz-FHBL1-SD2), de transmission autosomique dominante, sont plus fréquentes et doivent aussi être dépistées. En effet, on considérait auparavant que le risque cardiovasculaire y était très bas, puisque les taux bas de cholestérol étaient cardio-protecteurs. Cependant, du fait du risque de stéatose, ou de fibrose hépatique, en particulier en cas de mutation du gène APOB, ces patients doivent être diagnostiqués, et le dépistage familial permettre le suivi hépatique.

Ces maladies sont importantes à identifier, non seulement pour proposer une prise en charge adaptée aux patients visant à prévenir les complications dégénératives, mais également afin d'améliorer la compréhension des mécanismes de synthèse et de catabolisme des lipoprotéines riches en apoB. On a ainsi déjà pu identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour les hyperlipidémies (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie), les effets indésirables pouvant être suspectés d'après la symptomatologie des patients présentant une hypocholestérolémie.

## **Annexe 1. Liste des participants**

Ce travail a été coordonné par le Pr Noël Peretti, responsable du Centre de référence des maladies rares digestives (MaRDi), Hospices Civils de Lyon. Hôpital Femme Enfant de Lyon, 59 bd Pinel, 69677 Bron

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### **Rédacteurs**

Dr Sybil Charrière, [endocrinologie-nutrition], Lyon.  
Dr Mathilde Di Filippo, [biologie], Lyon,  
Pr Régis Hankard, [pédiatrie nutrition], Tours,  
Pr Emmanuel Mas, [pédiatrie gastroentérologie], Toulouse,  
Pr Noël Peretti, responsable du CRM MaRDi Lyon, [Nutrition pédiatrique], Lyon,

### **Groupe de travail multidisciplinaire**

Dr Abdelouahed Belmalih, recherche clinique, HCL Lyon,  
Dr Pascale Benlian, génétique moléculaire, CHU biologie, Lille,  
Mme Perrine Bertrand, psychologie, HCL Lyon  
Dr Emilie Blond, biologie, HCL Lyon  
Pr Bertrand Cariou, endocrinologie, CHU Nantes  
Dr Charlotte Cuerq, biologie, HCL Lyon  
Dr Colette Deslandres, pédiatre, CHU Ste Justine, Montréal, Canada  
Dr Florence Dommange-Romero, médecine générale, Lyon  
Dr Lucile Espeso, pédiatrie gastroentérologie, HCL Lyon,  
Mr et Mme Favre-Dumont, parents, Lyon  
Pr François Feillet, pédiatrie-maladies métaboliques, Nancy  
Mr David Godin, recherche clinique, Montréal, Canada  
Dr Olivier Guillaud, hépatologie, HCL Lyon  
Dr Florence Lacaille, pédiatre hépatologue, Hôpital Necker-Enfants malades Paris  
Pr Alain Lachaux, pédiatrie gastroentérologie, HCL Lyon  
Pr Emile Levy, recherche lipidologie, CHU Ste Justine, Montréal Canada  
Mme Anaëlle Lorin, psychologie, HCL Lyon  
Dr Philippe Moulin, endocrinologie-nutrition, HCL Lyon  
Dr Pierre Poinot, pédiatrie gastroentérologie, HCL Lyon  
Dr Sylvie Radenne, gastroentérologie, HCL Lyon  
Dr Emmanuelle Reboul, recherche, C2VN (UMR 1260 INRAE/ 1263 INSERM/ AMU),  
Marseille  
Dr Lioara Restier, recherche clinique, HCL Lyon,

Avec le soutien de la filière de santé des maladies rares abdomino-thoraciques FIMATHO (Aurélié Coussaert).

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence des MaRDi ([www.centresmardi.fr](http://www.centresmardi.fr)).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### **Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire**

1 Réunion préliminaire (cadrage du projet) le 06/09/2019 à Lyon, HCL, en présence du coordinateur, des rédacteurs et des relecteurs.

Réunions du groupe de travail (visioconférence)

- 13/01/2020 (rédacteurs, relecteurs)
- 16/06/2020 (rédacteurs)
- 02/07/2020 (rédacteurs)

Le groupe de travail multidisciplinaire a ensuite été sollicité par courriel pour la relecture des documents rédigés « Argumentaire scientifique » et « PNDS ».

## **Annexe 2. Coordonnées du centre de référence**

### **Centre de référence constitutif des maladies rares digestives (MaRD<sub>i</sub>)**

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

Secrétariat 04.72.35.70.50

Mail : [hcl.crmardi@chu-lyon.fr](mailto: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

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique / génétique

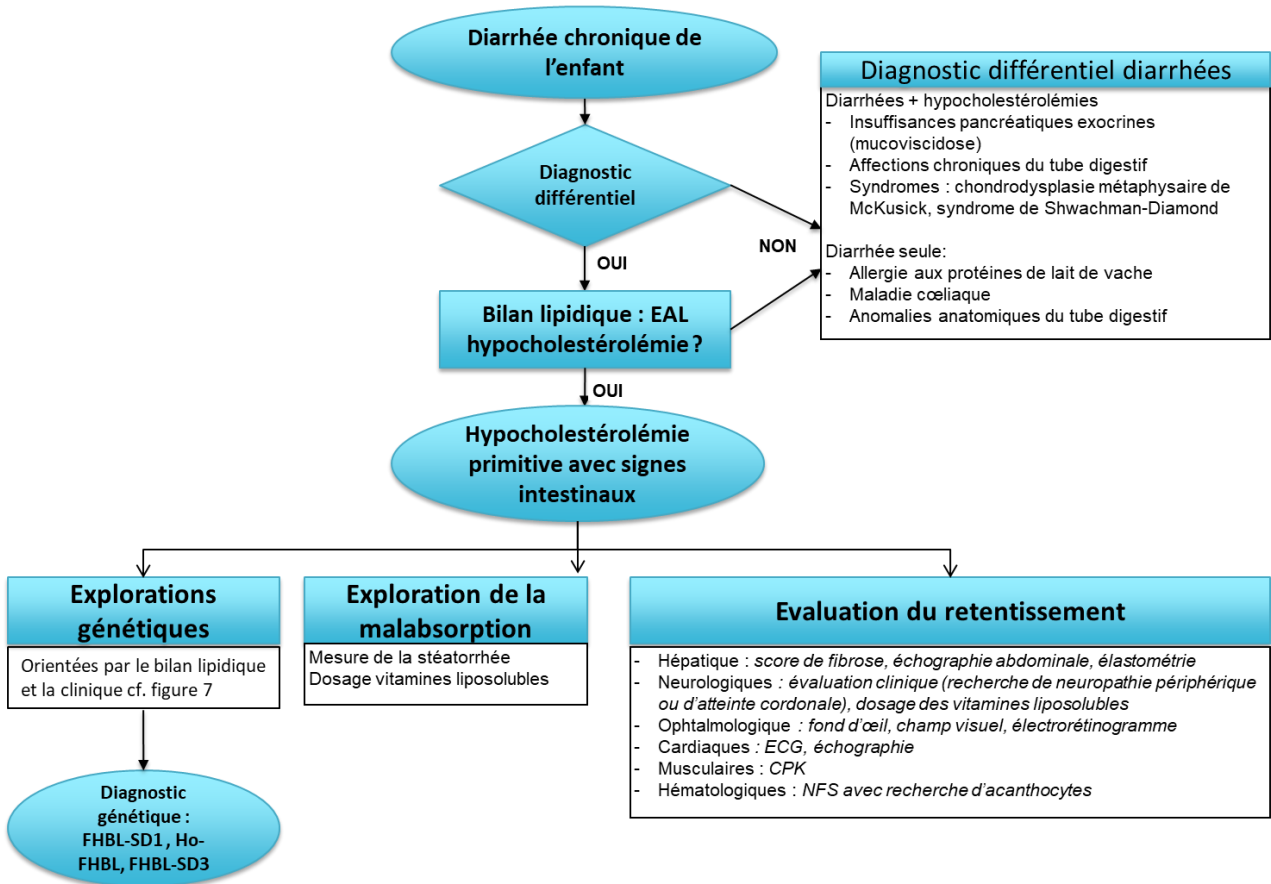


Figure 5. Démarche diagnostique en cas d'hypocholestérolémie associée à des signes digestifs

Légende : EAL exploration d'une anomalie lipidique, FHBL hypobétalipoproténémie familiale, FHBL-SD1 abétalipoprotéïnémie, FHBL-SD3 maladie de rétention des chylomicrons, HBL hypobétalipoprotéïnémie (LDL-C < 5<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe), Ho forme biallélique (homozygote ou hétérozygote composite)



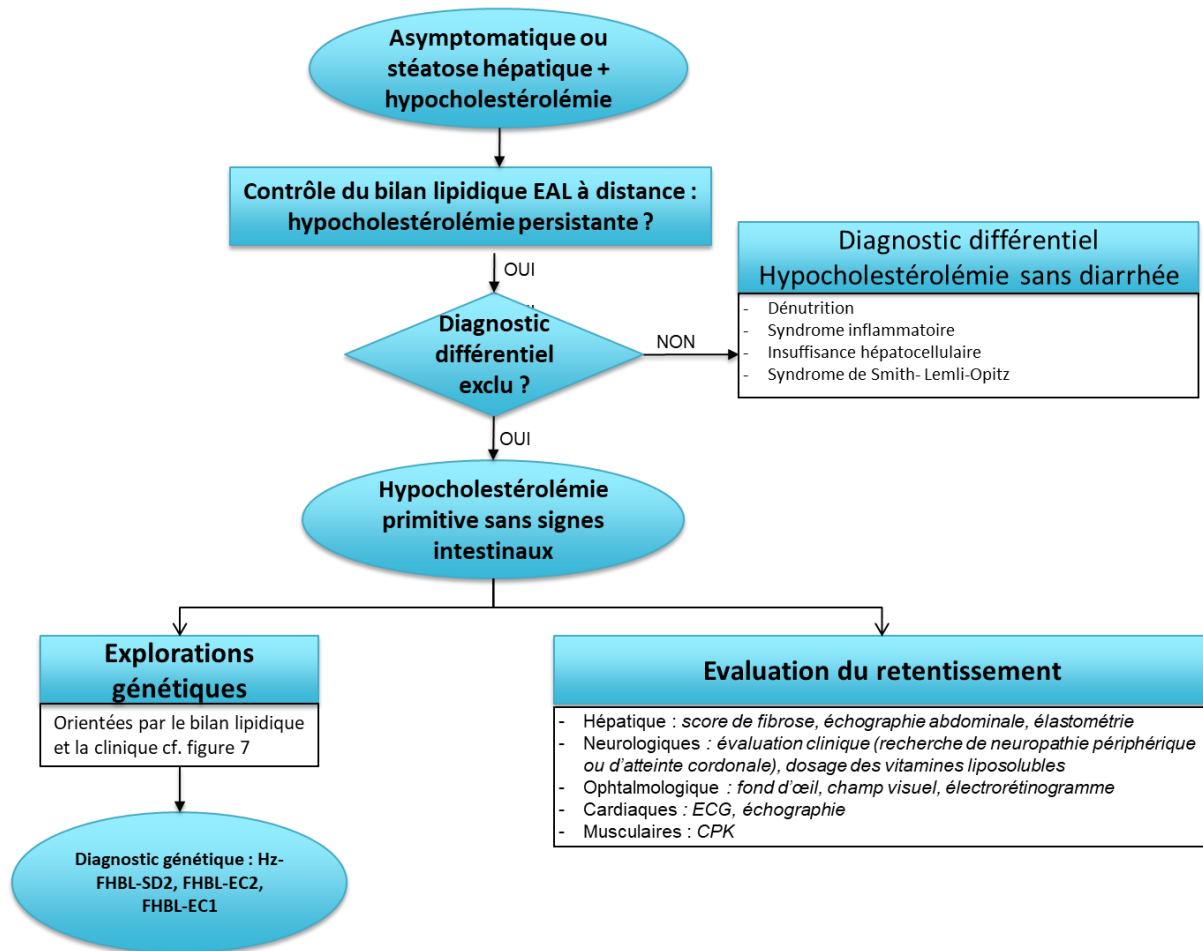


Figure 6. Démarche diagnostique en cas d'hypocholestérolémie sans signes digestifs

**Légende :** EAL exploration d'une anomalie lipidique, FHBL hypobétalipoprotéinémie familiale, FHBL-SD2 hypobétalipoprotéinémie, FHBL-SD3 maladie de rétention des chylomicrons, HBL hypobétalipoprotéinémie, FHBL-EC2 Hypobétalipoprotéinémie par mutation PCSK9, FHBL-EC1 Hypolipidémie combinée familiale par mutation d'ANGPTL3 (LDL-C < 5<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe), Ho biallélique (homozygote ou hétérozygote composite) Hz - hétérozygote

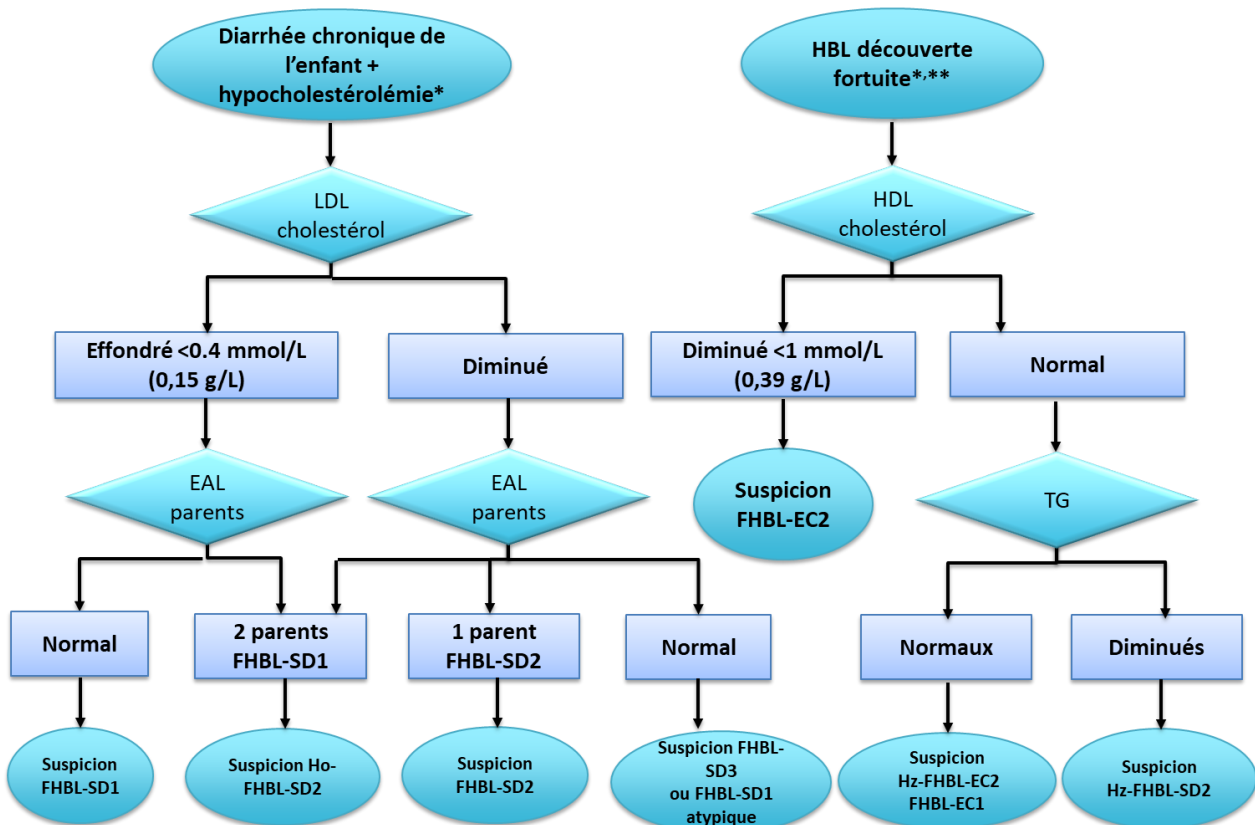


Figure 7 . Arbres diagnostiques d'une hypocholestérolémie

Légende : EAL exploration d'une anomalie lipidique, FHBL hypobétalipoproténémie familiale, FHBL-SD1 abétalipoprotéinémie, FHBL-SD3 maladie de rétention des chylomicrons, HBL hypobétalipoprotéinémie, FHBL-EC2 Hypobétalipoprotéinémie par mutation PCSK9, FHBL-EC1 Hypolipidémie combinée familiale par mutation d'ANGPTL3 (LDL-C < 5<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe), Ho homozygote, Hz hétérozygote, \* après exclusion des diagnostics différentiels, \*\* Persistance de l'HBL lors d'un contrôle à 3 mois

#### **Annexe 4. Vitamines liposolubles**

Vitamine A : Vitamine A 313

Vitamine D : Uvedose 100.000 UI / ampoule

Vitamine E : Toco 500 (500mg / gélule), Vedrop (50mg/ml, solution buvable)

Vitamine K Roche : 10mg/ ml, ampoule de 1ml

## Annexe 5. Recherche documentaire et sélection des articles

<b>Sources consultées</b>	<b>Bases de données :</b> Medline (PubMed), Embase, Cochrane <b>Sites internet :</b> Orphanet, OMIM
<b>Période de recherche</b>	Résultats obtenus décembre 2019 Pas de limite pour les guidelines, méta-analyses et essais contrôlés
<b>Langues retenues</b>	Anglais, français
<b>Mots clés utilisés</b>	Genetic hypocholesterolemia, Abetalipoproteinemia, Hypobetalipoproteinemia, Chylomicron retention disease, Anderson disease, Vitamin E deficiency  Hypocholestérolémie génétique, Abétalipoprotéïnémie, Maladie de rétention des chylomicrons, Maladie d'Anderson, Déficit en vitamine E
<b>Nombre d'études recensées</b>	269
<b>Nombre d'études retenues</b>	101

Recherche documentaire réalisée entre septembre et décembre 2019 par

- Le service commun de la documentation, Département des services à la recherche et aux chercheurs, Université de Lille : Laurence Crohem, Anne-Sophie Guilbert et Julien Meignotte ;
- La Bibliothèque Interuniversitaire de Santé (Paris Descartes) [Embase] : Catherine Weill.

Critères de sélection des articles

- Pertinence clinique des pathologies décrites, cohérence avec mots clés
- Fiabilité des données présentées : qualité de la revue sélectionnée, réputation de l'équipe publiant
- Selon le type de la publication et le thème traité.

## 9 Références bibliographiques

1. Mellerio H, Alberti C, Druet C, Capelier F, Mercat I, Josserand E, et al. Novel Modeling of Reference Values of Cardiovascular Risk Factors in Children Aged 7 to 20 Years. *Pediatrics* [Internet]. 1 avr 2012 [cité 10 août 2020];129(4):e1020-9. Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/e1020>
2. Balder JW, de Vries JK, Nolte IM, Lansberg PJ, Kuivenhoven JA, Kamphuisen PW. Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles. *J Clin Lipidol.* août 2017;11(4):1055-1064.e6.
3. Bredefeld C, Peretti N, Hussain MM, Medical Advisory Panel. New Classification and Management of Abetalipoproteinemia and Related Disorders. *Gastroenterology.* 1 déc 2020;
4. Di Filippo M, Moulin P, Roy P, Samson-Bouma ME, Collardeau-Frachon S, Chebel-Dumont S, et al. Homozygous MTTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol.* oct 2014;61(4):891-902.
5. Tarugi P, Averna M, Di Leo E, Cefalù AB, Noto D, Magnolo L, et al. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis.* déc 2007;195(2):e19-27.
6. Di Costanzo A, Di Leo E, Noto D, Cefalù AB, Minicocci I, Polito L, et al. Clinical and biochemical characteristics of individuals with low cholesterol syndromes: A comparison between familial hypobetalipoproteinemia and familial combined hypolipidemia. *J Clin Lipidol.* oct 2017;11(5):1234-42.
7. Anderson's Disease/Chylomicron Retention Disease and Mutations in the SAR1B Gene | IntechOpen [Internet]. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/mutations-in-human-genetic-disease/anderson-s-disease-chylomicron-retention-disease-and-mutations-in-the-sar1b-gene>
8. Sharp D, Ricci B, Kienzle B, Lin MC, Wetterau JR. Human microsomal triglyceride transfer protein large subunit gene structure. *Biochemistry.* 9 août 1994;33(31):9057-61.
9. Nielsen LB, Véniant M, Borén J, Raabe M, Wong JS, Tam C, et al. Genes for apolipoprotein B and microsomal triglyceride transfer protein are expressed in the heart: evidence that the heart has the capacity to synthesize and secrete lipoproteins. *Circulation.* 7 juill 1998;98(1):13-6.
10. Pons V, Rolland C, Nauze M, Danjoux M, Gaibelet G, Durandy A, et al. A severe form of abetalipoproteinemia caused by new splicing mutations of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP). *Hum Mutat.* juill 2011;32(7):751-9.
11. Burnett JR, Shan J, Miskie BA, Whitfield AJ, Yuan J, Tran K, et al. A novel nontruncating APOB gene mutation, R463W, causes familial hypobetalipoproteinemia. *J Biol Chem.* 11 avr 2003;278(15):13442-52.
12. Welty FK, Lahoz C, Tucker KL, Ordovas JM, Wilson PW, Schaefer EJ. Frequency of ApoB and ApoE gene mutations as causes of hypobetalipoproteinemia in the framingham offspring population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* nov 1998;18(11):1745-51.
13. Sharp D, Blinderman L, Combs KA, Kienzle B, Ricci B, Wager-Smith K, et al. Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinaemia. *Nature.* 2 sept 1993;365(6441):65-9.
14. Scott J, Wallis SC, Davies MS, Wynne JK, Powell LM, Driscoll DM. RNA editing: a novel mechanism for regulating lipid transport from the intestine. *Gut.* nov 1989;30 Spec No:35-43.
15. Hussain MM, Fatma S, Pan X, Iqbal J. Intestinal lipoprotein assembly. *Curr Opin Lipidol.* juin 2005;16(3):281-5.
16. Levy E, Bendayan M. Use of immunoelectron microscopy and intestinal models to explore the elaboration of apolipoproteins required for intraenterocyte lipid transport. *Microsc Res Tech.* 15 mai 2000;49(4):374-82.

17. Jones B, Jones EL, Bonney SA, Patel HN, Mensenkamp AR, Eichenbaum-Voline S, et al. Mutations in a Sar1 GTPase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. *Nat Genet.* mai 2003;34(1):29-31.
18. Anderson CM, Townley RR, Freeman null, Johansen P. Unusual causes of steatorrhea in infancy and childhood. *Med J Aust.* 14 oct 1961;48(2):617-22.
19. Bouma ME, Beucler I, Aggerbeck LP, Infante R, Schmitz J. Hypobetalipoproteinemia with accumulation of an apoprotein B-like protein in intestinal cells. Immunoenzymatic and biochemical characterization of seven cases of Anderson's disease. *J Clin Invest.* août 1986;78(2):398-410.
20. Dannoura AH, Berriot-Varoqueaux N, Amati P, Abadie V, Verthier N, Schmitz J, et al. Anderson's disease: exclusion of apolipoprotein and intracellular lipid transport genes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* oct 1999;19(10):2494-508.
21. Siddiqi SA, Gorelick FS, Mahan JT, Mansbach CM. COPII proteins are required for Golgi fusion but not for endoplasmic reticulum budding of the pre-chylomicron transport vesicle. *J Cell Sci.* 15 janv 2003;116(Pt 2):415-27.
22. Guilmeau S, Niot I, Laigneau JP, Devaud H, Petit V, Brousse N, et al. Decreased expression of Intestinal I- and L-FABP levels in rare human genetic lipid malabsorption syndromes. *Histochem Cell Biol.* août 2007;128(2):115-23.
23. Norris AW, Spector AA. Very long chain n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids bind strongly to liver fatty acid-binding protein. *J Lipid Res.* avr 2002;43(4):646-53.
24. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr.* avr 2007;137(4):855-9.
25. Gauthier S, Sniderman A. Action tremor as a manifestation of chylomicron retention disease. *Ann Neurol.* nov 1983;14(5):591.
26. Lacaille F, Bratos M, Bouma ME, Jos J, Schmitz J, Rey J. [Anderson's disease. Clinical and morphologic study of 7 cases]. *Arch Fr Pediatr.* sept 1989;46(7):491-8.
27. Nemeth A, Myrdal U, Veress B, Rudling M, Berglund L, Angelin B. Studies on lipoprotein metabolism in a family with jejunal chylomicron retention. *Eur J Clin Invest.* avr 1995;25(4):271-80.
28. Patel S, Pessah M, Beucler I, Navarro J, Infante R. Chylomicron retention disease: exclusion of apolipoprotein B gene defects and detection of mRNA editing in an affected family. *Atherosclerosis.* août 1994;108(2):201-7.
29. Pessah M, Benlian P, Beucler I, Loux N, Schmitz J, Junien C, et al. Anderson's disease: genetic exclusion of the apolipoprotein-B gene in two families. *J Clin Invest.* janv 1991;87(1):367-70.
30. Scott BB, Miller JP, Losowsky MS. Hypobetalipoproteinaemia--a variant of the Bassen-Kornzweig syndrome. *Gut.* févr 1979;20(2):163-8.
31. Tikka A, Jauhainen M. The role of ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism. *Endocrine.* mai 2016;52(2):187-93.
32. Palmer AB, Knudtson EJ. Abetalipoproteinemia complicating the puerperium. *Obstet Gynecol.* févr 2008;111(2 Pt 2):575-7.
33. Minehira K, Young SG, Villanueva CJ, Yetukuri L, Oresic M, Hellerstein MK, et al. Blocking VLDL secretion causes hepatic steatosis but does not affect peripheral lipid stores or insulin sensitivity in mice. *J Lipid Res.* sept 2008;49(9):2038-44.
34. Di Filippo M, Varret M, Boehm V, Rabès J-P, Ferkdadjji L, Abramowitz L, et al. Postprandial lipid absorption in seven heterozygous carriers of deleterious variants of MTP in two abetalipoproteinemic families. *J Clin Lipidol.* févr 2019;13(1):201-12.

35. Clarke MW, Hooper AJ, Headlam HA, Wu JHY, Croft KD, Burnett JR. Assessment of tocopherol metabolism and oxidative stress in familial hypobetalipoproteinemia. *Clin Chem*. juill 2006;52(7):1339-45.
36. Paquette M, Dufour R, Hegele RA, Baass A. A tale of 2 cousins: An atypical and a typical case of abetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol*. août 2016;10(4):1030-4.
37. Tanyel MC, Mancano LD. Neurologic findings in vitamin E deficiency. *Am Fam Physician*. janv 1997;55(1):197-201.
38. Hegele RA, Angel A. Arrest of neuropathy and myopathy in abetalipoproteinemia with high-dose vitamin E therapy. *Can Med Assoc J*. 1 janv 1985;132(1):41-4.
39. Muller DP, Lloyd JK, Wolff OH. The role of vitamin E in the treatment of the neurological features of abetalipoproteinaemia and other disorders of fat absorption. *J Inher Metab Dis*. 1985;8 Suppl 1:88-92.
40. Runge P, Muller DP, McAllister J, Calver D, Lloyd JK, Taylor D. Oral vitamin E supplements can prevent the retinopathy of abetalipoproteinaemia. *Br J Ophthalmol*. mars 1986;70(3):166-73.
41. Chowers I, Banin E, Merin S, Cooper M, Granot E. Long-term assessment of combined vitamin A and E treatment for the prevention of retinal degeneration in abetalipoproteinaemia and hypobetalipoproteinaemia patients. *Eye Lond Engl*. août 2001;15(Pt 4):525-30.
42. Huang LS, Ripps ME, Korman SH, Deckelbaum RJ, Breslow JL. Hypobetalipoproteinemia due to an apolipoprotein B gene exon 21 deletion derived by Alu-Alu recombination. *J Biol Chem*. 5 juill 1989;264(19):11394-400.
43. Huang LS, Kayden H, Sokol RJ, Breslow JL. ApoB gene nonsense and splicing mutations in a compound heterozygote for familial hypobetalipoproteinemia. *J Lipid Res*. août 1991;32(8):1341-8.
44. Scoazec JY, Bouma ME, Roche JF, Blache D, Verthier N, Feldmann G, et al. Liver fibrosis in a patient with familial homozygous hypobetalipoproteinaemia: possible role of vitamin supplementation. *Gut*. mars 1992;33(3):414-7.
45. Miller RG, Davis CJ, Illingworth DR, Bradley W. The neuropathy of abetalipoproteinemia. *Neurology*. déc 1980;30(12):1286-91.
46. Mouzaki M, Shah A, Arce-Clachar AC, Hardy J, Bramlage K, Xanthakos SA. Extremely low levels of low-density lipoprotein potentially suggestive of familial hypobetalipoproteinemia: A separate phenotype of NAFLD? *J Clin Lipidol*. juin 2019;13(3):425-31.
47. Ouguerram K, Zaïr Y, Kasbi-Chadli F, Nazih H, Bligny D, Schmitz J, et al. Low rate of production of apolipoproteins B100 and AI in 2 patients with Anderson disease (chylomicron retention disease). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. juin 2012;32(6):1520-5.
48. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 21 août 2017;38(32):2459-72.
49. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 27 sept 2016;316(12):1289-97.
50. Welty FK, Ordovas J, Schaefer EJ, Wilson PW, Young SG. Identification and molecular analysis of two apoB gene mutations causing low plasma cholesterol levels. *Circulation*. 15 oct 1995;92(8):2036-40.
51. Young SG, Hubl ST, Chappell DA, Smith RS, Claiborne F, Snyder SM, et al. Familial hypobetalipoproteinemia associated with a mutant species of apolipoprotein B (B-46). *N Engl J Med*. 15 juin 1989;320(24):1604-10.

52. Illingworth DR, Kenny TA, Connor WE, Orwoll ES. Corticosteroid production in abetalipoproteinemia: evidence for an impaired response ACTH. *J Lab Clin Med.* juill 1982;100(1):115-26.
53. Magnolo L, Najah M, Fancello T, Di Leo E, Pinotti E, Brini I, et al. Novel mutations in SAR1B and MTTP genes in Tunisian children with chylomicron retention disease and abetalipoproteinemia. *Gene.* 1 janv 2013;512(1):28-34.
54. Biemer JJ, McCammon RE. The genetic relationship of abetalipoproteinemia and hypobetalipoproteinemia: a report of the occurrence of both diseases within the same family. *J Lab Clin Med.* avr 1975;85(4):556-65.
55. Gangloff A, Bergeron J, Couture P, Martins R, Hegele RA, Gagné C. A novel mutation of apolipoprotein B in a French Canadian family with homozygous hypobetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol.* oct 2011;5(5):414-7.
56. Cariou B, Challet-Bouju G, Bernard C, Marrec M, Hardouin J-B, Authier C, et al. Prevalence of hypobetalipoproteinemia and related psychiatric characteristics in a psychiatric population: results from the retrospective HYPOPSY Study. *Lipids Health Dis.* 6 nov 2018;17(1):249.
57. Ohashi K, Ishibashi S, Osuga J, Tozawa R, Harada K, Yahagi N, et al. Novel mutations in the microsomal triglyceride transfer protein gene causing abetalipoproteinemia. *J Lipid Res.* août 2000;41(8):1199-204.
58. Sokol RJ. Vitamin E and neurologic deficits. *Adv Pediatr.* 1990;37:119-48.
59. Alex G, Oliver MR, Collins KJ. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: a clinical, biochemical and genetic diagnosis. *J Paediatr Child Health.* oct 2000;36(5):515-6.
60. Malloy MJ, Kane JP, Hardman DA, Hamilton RL, Dalal KB. Normotriglyceridemic abetalipoproteinemia. absence of the B-100 apolipoprotein. *J Clin Invest.* mai 1981;67(5):1441-50.
61. Triantafyllidis JK, Kottaras G, Sgourous S, Cheracakis P, Driva G, Konstantellou E, et al. A-beta-lipoproteinemia: clinical and laboratory features, therapeutic manipulations, and follow-up study of three members of a Greek family. *J Clin Gastroenterol.* avr 1998;26(3):207-11.
62. Anwar K, Iqbal J, Hussain MM. Mechanisms involved in vitamin E transport by primary enterocytes and in vivo absorption. *J Lipid Res.* sept 2007;48(9):2028-38.
63. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* juill 2015;63(1):237-64.
64. Grant CA, Berson EL. Treatable forms of retinitis pigmentosa associated with systemic neurological disorders. *Int Ophthalmol Clin.* 2001;41(1):103-10.
65. Shah RS, Rajalakshmi R. Vitamin A status of the newborn in relation to gestational age, body weight, and maternal nutritional status. *Am J Clin Nutr.* oct 1984;40(4):794-800.
66. Almaghamsi A, Almalki MH, Buhary BM. Hypocalcemia in Pregnancy: A Clinical Review Update. *Oman Med J* [Internet]. nov 2018 [cité 12 août 2020];33(6):453-62. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206424/>