

## PONTAGE AORTO-CORONARIEN CHEZ UN ADOLESCENT SOUFFRANT D'UNE HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE HOMOZYGOTE RESISTANTE AU PROBUCOL.

**Coronaries Arteries By pass Graft in adolescent suffering of Homozygous Familial Hypercholesterolemia resisted of probucol's therapy.**

Kouakou Grégoire AYEGRON<sup>1</sup>, Kamel Karim MORCOS<sup>2</sup>, Koffi Hervé YANGNI-ANGATE<sup>1</sup>, Mohamed AHMED-NASR<sup>2</sup>.

1- Département de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, CHU de Bouaké (Côte d'Ivoire) 2 - Department of thoracic and cardiovascular surgery in National Heart Institute Imbaba- Cairo (Egypt) (Department of Professor Mohamed Ahmed Nasr).

Auteur correspondant : Dr AYEGRON Kouakou Grégoire E-mail: [ayekouakoureg@yahoo.fr](mailto:ayekouakoureg@yahoo.fr); 20 BP 364 Abidjan 20 / 08 BP 1388 Abidjan 08. Tel / fax: (225) 24 39 36 60.

### Résumé

L'Hypercholestérolémie Familiale Homozygote est une entité très rare qui représente 1 à 2 % des hypercholestérolémies. C'est un désordre métabolique d'origine génétique de mauvais pronostic dont la prise en charge fait l'objet de nombreuses controverses, notamment l'utilisation du probucol chez l'adolescent.

Les auteurs rapportent une nouvelle observation chez un adolescent de 15 ans qui a subi un pontage aorto-coronarien (PAC) dans le service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire à l'Institut de cardiologie d'Imbaba au Caire (EGYPTE).

**Mots-clés :** Hypercholestérolémie familiale - Probuco - chirurgie - PAC.

### Summary

Homozygous Familial Hypercholesterolemia is a rare Hypercholesterolemia representing 1 to 2 % of Hypercholesterolemia. It is a metabolic disorder coming from genetic trouble with a bad prognostic. Its probucol's therapy in an adolescent is subject of controversy.

The authors report a new case diagnosed in an adolescent of 15-year-old followed after CABG in the Thoracic and cardiovascular surgery Department of National Heart Institute Imbaba-Cairo (EGYPT).

**Key- words:** Familial Hypercholesterolemia - Probuco - surgery - CABG.

### INTRODUCTION

L'Hypercholestérolémie Familiale Homozygote (HFH) est un désordre génétique du métabolisme de la lipoprotéine dont le défaut génétique initial siège sur gène codant le récepteur au LDL. Selon BROWN ET GOLDSTEIN [1, 2] le défaut génétique initial réside dans le gène codant les récepteurs aux LDL sur la surface cellulaire. Le manque de récepteurs aux LDL ou de récepteurs adaptés explique leur accumulation dans le plasma et l'accélération de la formation de l'athérosclérose. C'est une pathologie très rare (1 % des hypercholestérolémies et 1/10<sup>6</sup> hbs au USA) qui entraîne 100 % de mortalité à 30 ans selon BAKER SG [3]. Elle pose est un problème diagnostique et thérapeutique.

**L'objectif de cette étude** est de révéler un cas d'échec thérapeutique au **probuco** conduisant à un pontage aorto-coronarien précoce chez l'adolescent

### OBSERVATION

Enfant EL .K M âgé de 15 ans, déscolarisé de sexe masculin a été admis le 10 / 05/ 2006 en cardiologie pour insuffisance coronaire évolutive. Il était angineux d'effort suivi depuis 6 ans et rapportait dans ses antécédents une hypercholestérolémie familiale avec ses ascendants tous porteurs de tares coronaires. Il signalait comme facteur de risque coronaire une dyslipidémie, une hérédité et une sédentarité. Il avait une dyspnée classée NYHA II. Il présentait une douleur résiduelle bi pectorale, à type de brûlure et angoissante, irradiant vers l'épaule gauche, apparaissant à l'effort et s'accompagnant de sueurs profuses. Il nous a été conduit devant l'insuccès des différentes thérapeutiques digitalo-diurétiques, nitrées, hypolipémiantes (Probuco) et antalgiques prescrites par son cardiologue en externe. Le dosage plasmatique initial du cholestérol révèle une cholestérolémie totale à 570

mg/ dL (14,82 mmol/ L) avec des taux de cholestérol-LDL à 303 mg / dL (7,88 mmol/L), de HDL à 16mg / dL (0,42 mmol/L) et de triglycéridémie à 97 mg/ dL (2,52 mmol/L) justifiant la prescription du probucol.

L'examen à l'entrée montrait un état général conservé, une surface corporelle estimée à 1,15m<sup>2</sup> (pour une taille de 1,45 mètres et un poids de 30 kilogrammes). La température était à 37,1°C. Les conjonctives étaient colorées. L'examen cardio-vasculaire montrait une tachycardie régulière à 100 bat/min. La tension artérielle était à 100 / 70 mmHg et des souffles étaient présents à l'auscultation des deux artères iliaques primitives. L'auscultation cardiaque était sans particularité. L'examen cutané montrait des xanthomes tendineux diffus péri articulaires siégeant notamment aux coudes, genoux, chevilles à la région périnéo-sacrée (Fig.1; 2; 3 et 4) non accompagnés d'arthralgies. Aussi notait-on la présence de plusieurs xanthomes plans au niveau des fesses, cuisses et creux poplités. L'examen digestif retrouvait une hépatomégalie modérée non douloureuse. La radiographie thoracique de face mettait en évidence une cardiomégalie discrète avec un index cardio-thoracique = 0,56 sans surcharge veineuse. L'électrocardiogramme mettait en évidence une ischémie myocardique étendue (Fig.5). L'Echocardiographie transoesophagienne couplée au Doppler cardiaque montrait une fraction d'éjection à 46 %, les cavités droites dilatées, une insuffisance tricuspide modérée à septum inter ventriculaire intact. La coronarographie mettait en évidence les sténoses proximales des artères coronaires inter ventriculaire antérieure (70%), droite (80%) et tronc gauche (80%) (Fig.6). Le dosage sanguin biochimique montrait une cholestérolémie totale à 521mg/dL (avec des fractions LDL = 291 mg/dL et HDL = 13 mg/dL) et une triglycéridémie à 88 mg/dL. Le

dosage des enzymes sériques [créatine phosphokinase membranaire (CPK-Mb), l'anticorps anti-streptolysine O (ASLO) et la lactico-déshydrogénase (LDH)] était respectivement de 1%, 2UI/l et à l'état de trace. La sérologie VIH 1 et VIH 2 est négative. La protéinurie des 24Heures était nulle. La créatinémie était de 12 .mg/l. La numération formule sanguine mettait en évidence 7500 globules blancs/mm<sup>3</sup> et un taux d'hémoglobine à 11,5 g/dl. Aucune biopsie de ces nodules n'a été effectuée. Ce patient a été opéré. Nous avons réalisé une revascularisation chirurgicale par pontage aorto-coronarien utilisant la voie d'une sternotomie médiane et sous circulatoire externe aorto-cave inférieure en normothermie (36-37° C). La protection myocardique était assurée par une cardioplegie tiède avec arrêt circulatoire. Le pontage de l'artère :

- coronaire droite par un greffon veineux saphénien ;
- coronaire inter ventriculaire antérieur par l'artère mammaire interne gauche a été réalisé.

Les prélèvements aortique et du bout distal de l'artère mammaire interne gauche ont été soumis à un examen anatomo-pathologique. Cet examen confirmait le diagnostique de maladies diffuses avec dépôt de cholestérol dans les vaisseaux (Aorte + Artère mammaire interne). Les suites opératoires ont été simples avec un délai d'hospitalisation de 05 jours.

Sous le **probucol** : nous avons obtenu une réduction cholestérolémique annuelle de 4 % de LDL et 3 % de HDL sans réduction de la taille des xanthomes. Avec un recul de 15 mois, l'enfant se trouve en classe fonctionnelle NYHA I avec absence de réduction de la taille des xanthomes. D'où la mise en place d'un régime hypo lipidique et hypocholestérolémiant strict associé à la lovastatine.

## COMMENTAIRE

Du point de vue facteurs de risques, notre adolescent est un sujet à haut risque d'affections cardio-vasculaires. L'histoire familiale, l'âge inférieur à 20 ans, l'insuffisance coronaire prématurée, et notamment les xanthomes tendineux achilléens plaident cliniquement en faveur de l'HFH [3]. L'augmentation de la fraction LDL soit 4 fois la normale est en faveur de cette affection génétique. Cette HFH est d'évolution très redoutable [3]. Son traitement médical est controversé. Le probucol serait la molécule de référence dans la prise en charge des HFH chez l'adolescent selon BUXTORF [4] qui trouvait une baisse systémique annuelle de 37 % de LDL et 9,2 % de HDL. Cependant, la baisse rapide de HDL<sub>3</sub> surtout de HDL<sub>2</sub> est un élément de mauvais pronostic selon INFANTE R.[5] et SPRECHER D[6].Le probucol entraîne une régression plus ou moins complète des lésions cutanées selon certains auteurs [5, 6, 7, 8]. Chez notre adolescent l'échec thérapeutique au probucol au bout de 6 ans justifie un pontage aorto-coronarien bi tronculaire d'autant plus que le régime diététique préconisé par YAMAMOTO et al [9] et le RUSSELL VL [10] est inefficace. Cet échec thérapeutique peut aussi s'expliquer par le fait que notre patient posséderait une forme particulière de l'HFH. Cette HFH apparaît comme une maladie diffuse. Son pronostic est réservé malgré le PAC car les risques de resténoses des greffons artériel et veineux sont possibles. De plus en plus l'on associe au

Pontage aorto-coronarien une transplantation hépatique offrant ainsi de nouveaux récepteurs adaptés au catabolisme du cholestérol [11].

## Conclusion

Les hypercholestérolémies familiales constituent une préoccupation majeure tant par leurs diversités cliniques que par leur prise en charge difficile. Le manque d'un traitement pharmacologique adapté à l'enfant et à l'adolescent grève le pronostic à moyen et à long terme surtout quand ces maladies se manifestent précocement. Le probucol recommandé dans la littérature pour sa bonne tolérance et son usage à long terme semble inefficace sur la forme homozygote. La chirurgie commence progressivement à gagner sa place dans la prise en charge des formes homozygotes. Nous suggérons la prévention élargie par un dépistage accessible à tous, aux fins de réduire la morbi-mortalité globale.

*Remerciements : Nous remercions nos maîtres par qui ce travail a été profiné ( A MOHAMED NASR et YANGNI-ANGATE H).*

## REFERENCES

1. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic basis of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill information Services Co; 1989: 1215-1250.
2. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired of regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 788-792.
3. Baker SG, Joffe BI, Mendelsohn D, Seftel HC. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with probucol. S. Afr. Med. J.1982; 62:7-11.
4. Buxtorf JC, Jacotot B, Beaumont V, Beaumont JL. Action du probucol dans les hypercholestérolémies familiales de type II. Sem Hôp Paris 1985;61(13):837-40.
5. Infante R. Probucol, mécanisme d'action. Nouv. Presse Med.1980; 40:2976-2979.
6. Sprecher, DL, Hoeg JM, Schaefer EJ, et al. The association of LDL receptor activity, LDL cholesterol level, and clinical course in homozygous familial hypercholesterolemia. Metabolism 1985; 34: 294-299.
7. Cara E, Scott MG, David WB. Normal cholesterol levels with Lovastatin (Mmevinolin) therapy in a child with Homozygous Familial Hypercholesterolemia following liver transplantation. JAMA 1986 (Nov 28<sup>th</sup>); 256 (20): 2843-2848.
8. Davignon J, Bouthillier D. Probucol and familial hypercholesterolemia. Canad. Med. Assoc. J. 1982; 126: 1024.
9. Yamamoto A, Matzuzawa Y, Kishino B, Hayashi R, Hirobe K, Kikkawa T. Effect of probucol on homozygous cases of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1983; 48:157-166.
10. Russell VL. Abaisser la cholestérolémie chez l'enfant : que nous apprend l'étude DISC? JAMA 1995 (Jun 6<sup>th</sup>); 20 (324): 8-14.
11. Hoeg JM, Starzl TE, Brewer HB Jr. Liver transplantation for treatment of cardiovascular disease: comparison with medication and plasma exchange in homozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1987; 59: 705-707.



Fig. 1 : Les xanthomes tendineux du coude (flèches).



Fig. 2 : Les xanthomes tendineux et plans du genou



Fig. 3 : Les xanthomes périnéo-sacrés avec dépôts mélicériques



Fig. 4 : Les xanthomes tendineux achilléens.

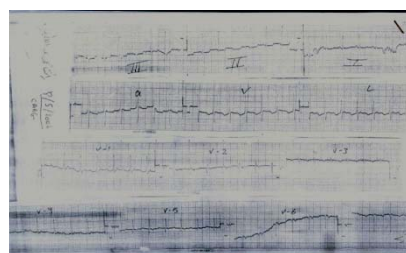


Fig. 5 : Electrocardiogramme montrant une ischémie mvocardique étendue.

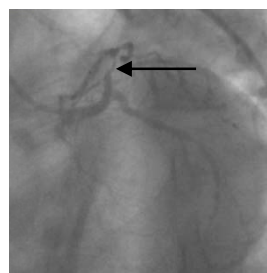


Fig. 6a Sténose du tronc coronaire gauche (80%).

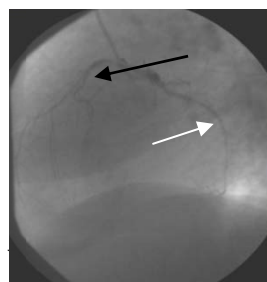


Fig. 6b Sténose proximale de l'artère coronaire inter ventriculaire antérieure (70%).

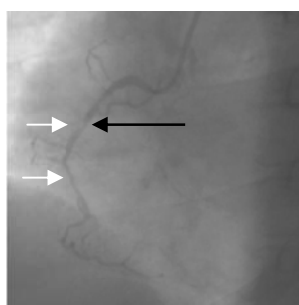


Fig. 6c Sténose moniliforme de la partie moyenne de l'artère coronaire droite (70%).

Fig. 6 : La coronarographie montrant les sténoses coronaires bi tronculaires