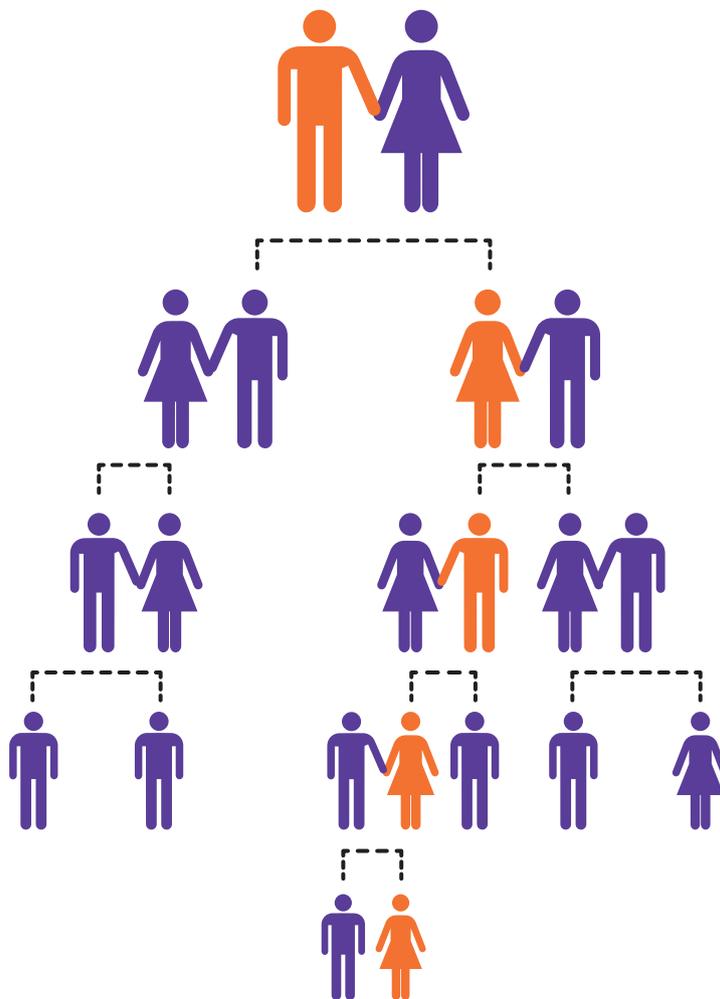


GUIDE SUR L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE (HF) DESTINÉ AUX PROFESSIONNELLS DE LA SANTÉ



Exemple d'arbre généalogique d'une famille atteinte de la forme hétérozygote de l'HF

TABLE DES MATIÈRES

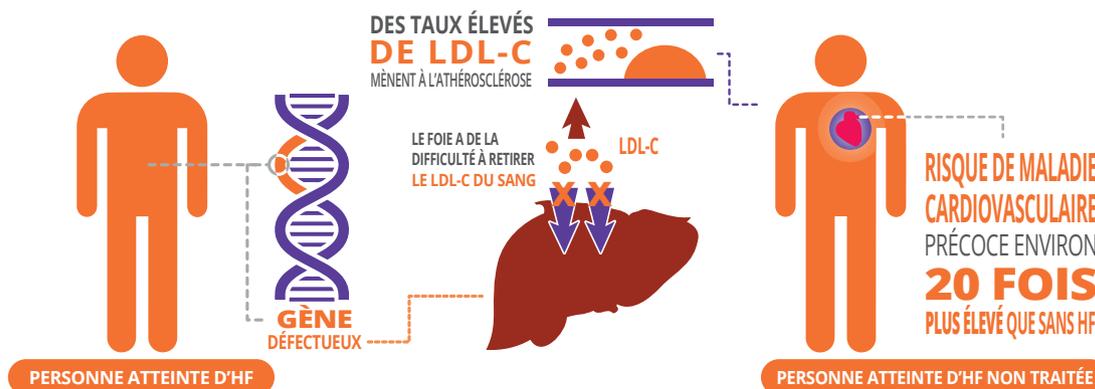
1^{re} PARTIE : QU'EST-CE QUE L'HF?	2
2^e PARTIE : FARDEAU EN MATIÈRE D'ATHÉROSCLÉROSE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE DANS L'HF	4
3^e PARTIE : GÉNÉTIQUE DE L'HF	7
4^e PARTIE : DIAGNOSTIC DE L'HF	9
5^e PARTIE : TRAITEMENT DE L'HF	14
RÉSUMÉ	16
RÉFÉRENCES	17

1^{re} PARTIE :

QU'EST-CE QUE L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE (HF)?

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique fréquente caractérisée par des **taux plasmatiques extrêmement élevés de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL-C)** et un risque accru d'être atteint d'une coronaropathie précoce (Figure 1)¹. Le risque d'être atteint d'une coronaropathie précoce pourrait être environ 20 fois plus élevé chez les personnes atteintes d'HF non traitées que chez les personnes non atteintes d'HF².

Figure 1. L'HF est causée par une mutation dans un gène parmi un certain nombre de gènes dont les produits participent au métabolisme des LDL, ce qui entraîne des taux particulièrement élevés de LDL-C, une athérosclérose précoce et un risque accru d'être atteint d'une coronaropathie précoce^{1,2}.

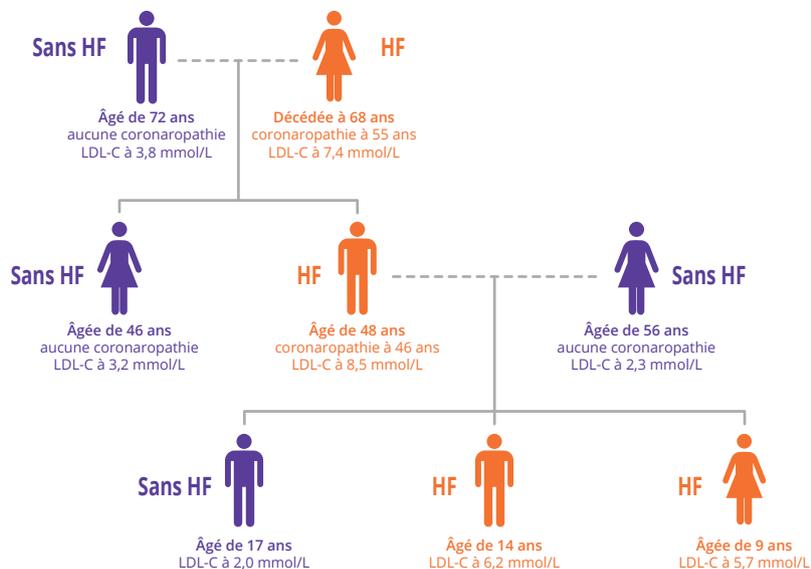


HF hétérozygote

L'HF hétérozygote (HFh^é) constitue la forme la plus courante d'HF dans laquelle les patients héritent d'un gène anormal (Figure 2)³. La prévalence de l'HFh^é est d'environ **1 personne sur 200 à 1 personne sur 500**; on pense que, respectivement, de **14 à 34 millions** de personnes sont atteintes d'HFh^é à l'échelle mondiale¹. Au Canada, selon des estimations prudentes, **1 Canadien sur 500** est atteint d'HFh^é et sa prévalence chez les Canadiens français est d'environ **1 sur 270**². La prévalence de l'HFh^é pourrait aller jusqu'à 1 personne sur 50 à 1 personne sur 100 dans certaines populations relativement isolées (effet fondateur), comme chez les chrétiens libanais, les Afrikaners et les Ashkénases³.

Classiquement, les personnes atteintes d'HFh^é non traitées pourraient présenter un événement coronarien, comme un infarctus du myocarde ou de l'angine de poitrine, avant l'âge de 55 ans chez les hommes et avant l'âge de 60 ans chez les femmes¹.

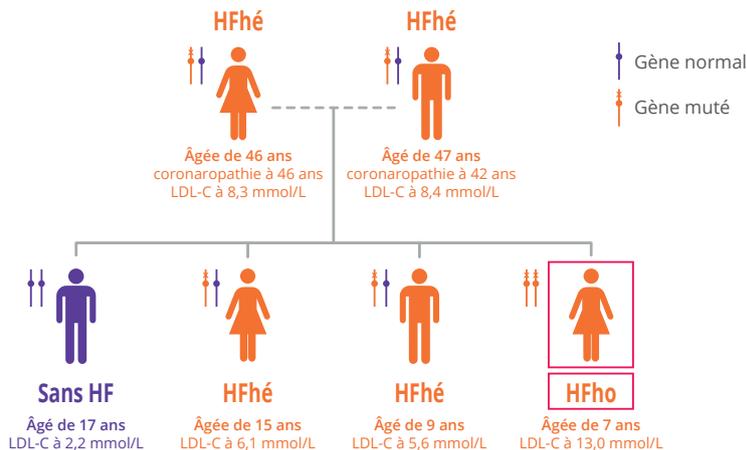
Figure 2. Arbre généalogique classique d'une famille atteinte d'HFhé



HF homozygote

L'HF homozygote (HFho) est causée par **la même mutation des deux allèles** du même gène et se manifeste à l'échelle mondiale chez environ **1 personne sur 160 000 à 1 personne sur 1 000 000** (Figure 3)^{2,4}. En raison de l'hypercholestérolémie extrême et de l'athérosclérose accélérée, les patients atteints d'HFho non traités survivent rarement au-delà de l'âge de 30 ans⁴.

Figure 3. Arbre généalogique classique d'une famille atteinte d'HFho



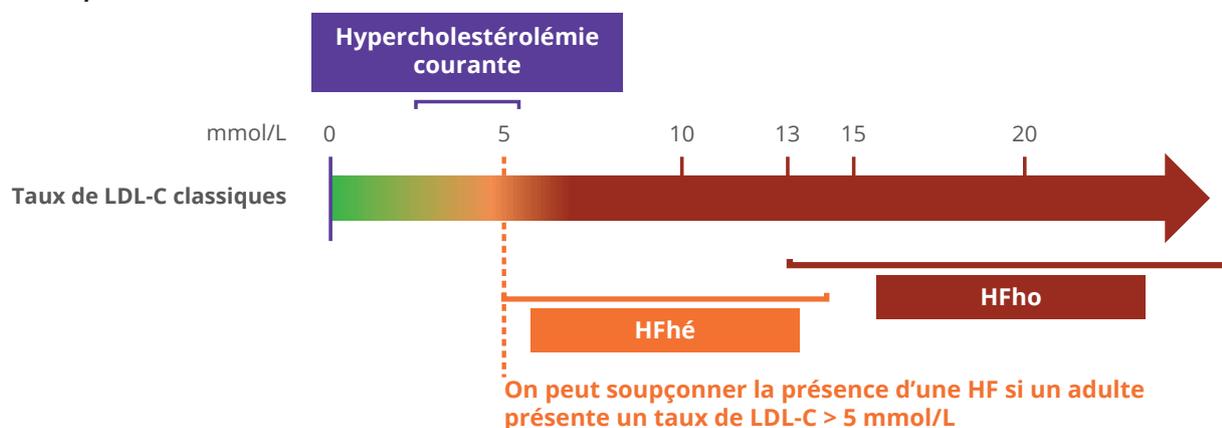
2^e PARTIE :

FARDEAU EN MATIÈRE D'ATHÉROSCLÉROSE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE DANS L'HF

Beaucoup de personnes d'âge moyen présentent des taux élevés de LDL-C (hypercholestérolémie courante), mais les patients atteints d'**HF présentent des taux de LDL-C environ deux fois plus élevés que ceux-là** (classiquement > 5 mmol/L), et ce, **dès la naissance** (Figure 4)¹. Cependant, le phénotype d'HF peut varier et tous les cas d'HF ne présentent pas des taux élevés de LDL-C au moment du diagnostic¹.

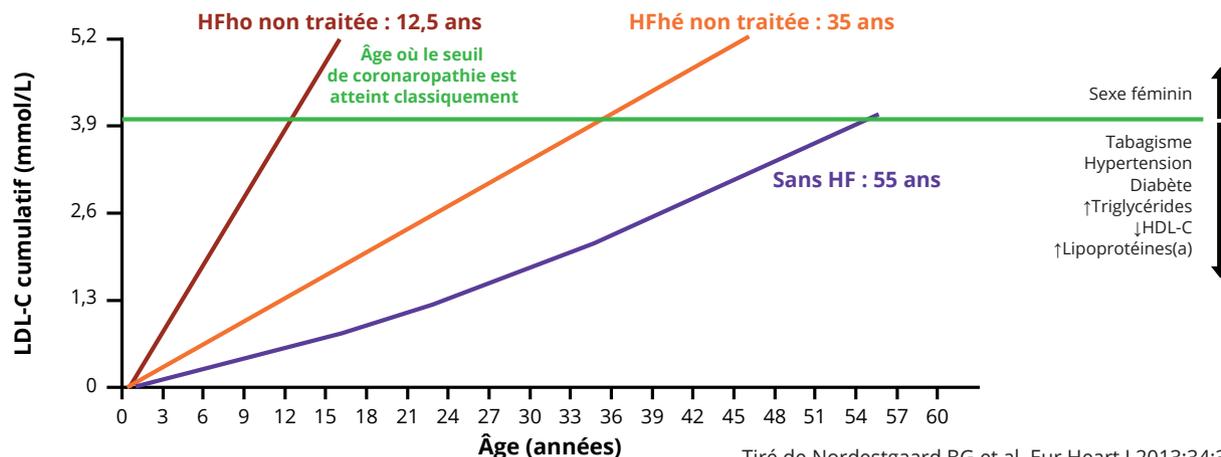
Non traitée, l'HFho est caractérisée par une hypercholestérolémie extrême, avec des taux de LDL-C > 13 mmol/L (Figure 4)⁴.

Figure 4. Taux de LDL-C classiques chez les patients présentant une hypercholestérolémie courante, une HFhé et une HFho¹



Dans l'HF, l'accumulation de LDL-C tout au long de la vie entraîne une athérosclérose accélérée et un risque accru de subir un événement cardiovasculaire précoce : **le risque de coronaropathie est environ 20 fois plus élevé chez les personnes atteintes d'HF** que chez les personnes qui n'en sont pas atteintes². On a estimé que le fardeau de l'accumulation de LDL-C à des taux d'environ 4,1 mmol/L est suffisant pour présenter une coronaropathie à l'âge de 55 ans chez des personnes non atteintes d'HF, que cela survient à l'âge de 35 ans chez les personnes atteintes d'HFhé non traitées et à l'âge de 12,5 ans chez les personnes atteintes d'HFho (Figure 5)¹.

Figure 5. On observe un fardeau lié à l'augmentation des taux de LDL-C suffisant pour causer une coronaropathie vers l'âge de 12,5 ans dans l'HFho et vers l'âge de 35 ans dans l'HFhé, par rapport à 55 ans chez les personnes non atteintes d'HF (toutes non traitées)¹



Tiré de Nordestgaard BG et al. Eur Heart J.2013;34:3478-90a, avec l'autorisation d'Oxford University Press

En plus des taux élevés de LDL-C dans l'HF, on peut aussi observer une augmentation des taux d'autres particules athérogènes contenant de l'apolipoprotéine (apo)-B. Les taux de lipoprotéine(a) [Lp(a)] peuvent être particulièrement élevés dans l'HFhé et l'HFho^{1,6}. Il convient de noter que les taux élevés de Lp(a) sont associés de manière indépendante à l'augmentation des taux de coronaropathie dans l'HF⁶. Comme la Lp(a) augmente beaucoup le risque d'être atteint d'une coronaropathie précoce chez les personnes qui présentent déjà un risque très élevé en raison de l'HF, il est particulièrement nécessaire d'abaisser énergiquement les taux de LDL-C chez les personnes atteintes d'HF et présentant des taux élevés de Lp(a)¹.

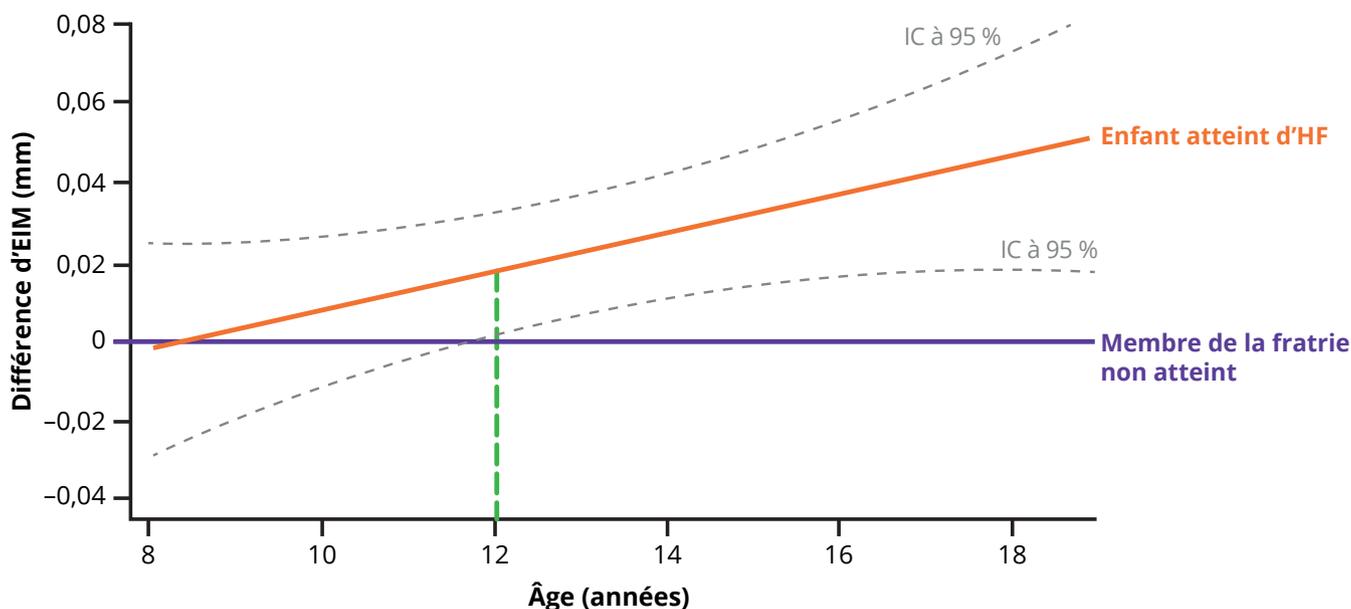
Les augmentations de lipoprotéines athérogènes observées dans l'HF entraînent une augmentation des taux de coronaropathie en raison de l'accumulation de cholestérol dans la paroi des artères et de la formation de cellules spumeuses dans l'intima des artères¹. Ces lésions précoces progressent classiquement vers l'athérosclérose causant une occlusion pour l'angine de poitrine et/ou vers la rupture de la plaque d'athérome pour l'infarctus du myocarde. En utilisant l'épaisseur intima-média (EIM) carotidienne comme marqueur de substitution, on a montré l'accélération de l'athérosclérose dans l'intima des artères carotides de patients atteints d'HF^{5*}. On a montré qu'une EIM seuil d'environ 0,8 mm est atteinte, en moyenne, à l'âge de 80 ans chez les patients non atteints d'HF et non traités, alors que cette valeur est atteinte vers l'âge de 40 ans chez les sujets atteints d'HF⁵.

* La progression de l'athérosclérose de l'enfance à l'âge mûr des sujets du groupe témoin et des sujets atteints d'HF a été estimée au moyen de mesures transversales standardisées de l'EIM chez 6 groupes d'âge de sujets non atteints (n = 118) et atteints (n = 315). L'EIM carotidienne et fémorale a été mesurée chez tous les sujets et combinée pour obtenir une moyenne par sujet.

Les enfants atteints d'HF présentent des valeurs d'EIM carotidienne beaucoup plus importantes que celles des membres de leur fratrie non atteints dès l'âge de 12 ans, avec une augmentation au moins cinq fois plus rapide de l'EIM carotidienne pendant l'enfance par rapport aux membres de la fratrie non atteints (Figure 6)^{9*}.

Figure 6. Les enfants atteints d'HF présentent une augmentation de l'EIM carotidienne plus rapide pendant l'enfance par rapport aux membres de la fratrie non atteints⁶

Les différences des EIM carotidiennes moyennes et l'IC à 95 % entre les enfants atteints d'HF et les membres de la fratrie non atteints (n =281) sont exprimées en fonction de l'âge, en tenant compte des liens familiaux



Tiré de The Lancet, 363, Wiegman A et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia, 369-370, 2004, avec l'autorisation d'Elsevier

* Analyse de l'épaisseur intima-média carotidienne (mesurée par échographie en mode B) chez 201 enfants atteints d'HF hétérozygote et 80 membres de la fratrie non atteints (les deux groupes étaient âgés de 8 à 18 ans).

3^e PARTIE : GÉNÉTIQUE DE L'HF

Le plus fréquemment, l'HF est attribuable à des mutations causant des diminutions fonctionnelles de la capacité des récepteurs des LDL à retirer les LDL de la circulation sanguine^{1,3}.

Normalement, l'apoB fixée aux LDL se lie aux récepteurs des LDL sur la membrane des cellules hépatiques, puis le complexe LDL-récepteur des LDL est internalisé dans les cellules hépatiques par endocytose et les particules de LDL sont finalement dégradées. Les récepteurs des LDL sont ensuite recyclés vers la surface des cellules hépatiques pour de nouveau retirer des LDL de la circulation sanguine⁷. Les patients atteints d'HF peuvent ne présenter que peu ou pas d'activité des récepteurs des LDL.

Un grand nombre de personnes atteintes d'HF (> 90 %) présentent une **mutation de perte de fonction dans le gène des récepteurs des LDL**, et un nombre insuffisant de récepteurs des LDL sont alors fonctionnels (Figure 7)^{1,4}. On a documenté plus de 1 700 mutations du gène des récepteurs des LDL⁷.

Certains cas d'HF (**environ 5 %**) sont associés à une mutation **du gène de l'apoB** (Figure 7)^{1,4}. Sans apoB fonctionnelle, les LDL ne se lient pas efficacement aux récepteurs des LDL. Une faible proportion de cas d'HF (**environ 1 %**) sont associés à une **mutation de gain de fonction dans le gène PCSK9 (subtilisine convertase proprotéine/kexine du type 9)** : ce gène empêche le recyclage des récepteurs des LDL vers la membrane cellulaire pour de nouveau retirer des LDL de la circulation sanguine (Figure 7)^{1,4}.

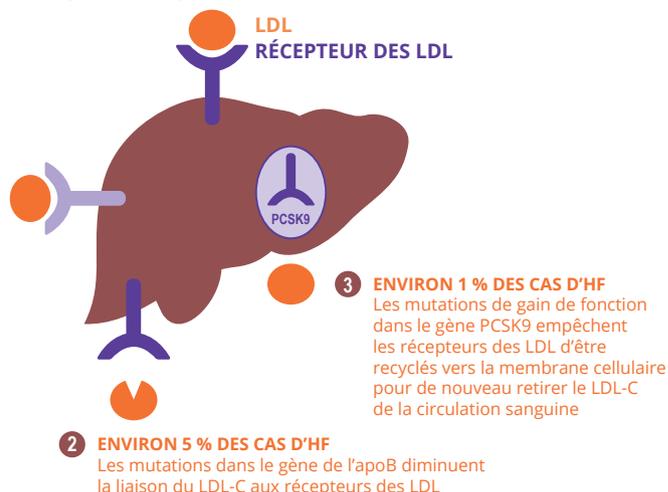
Figure 7.

Mutations fréquentes dans l'HF :

- 1) diminution du nombre ou de la fonction des récepteurs des LDL,
- 2) diminution de la liaison des LDL aux récepteurs des LDL,
- 3) diminution du recyclage des récepteurs des LDL vers la membrane cellulaire¹

1 > 90 % DES CAS D'HF
Les mutations de perte de fonction dans les gènes des récepteurs des LDL entraînent une diminution du nombre de récepteurs des LDL ou de leur fonction

AUCUNE HF
Les LDL-C plasmatiques se lient aux récepteurs des LDL par l'intermédiaire de l'apoB et le complexe est ensuite internalisé



IL EXISTE CINQ PRINCIPAUX MÉCANISMES POUR L'HF^{1,3} :

1. Les récepteurs des LDL ne sont pas synthétisés du tout
2. Les LDL ne se lient pas adéquatement aux récepteurs des LDL à la surface des cellules en raison d'une anomalie de l'apoB ou du récepteur des LDL
3. Les récepteurs des LDL ne sont pas recyclés vers la membrane cellulaire en raison d'une mutation du gène PCSK9 (subtilisine convertase proprotéine/kexine du type 9)
4. Les récepteurs des LDL ne sont pas transportés adéquatement du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi en vue d'être exprimés à la surface cellulaire
5. L'endocytose du complexe des LDL liées aux récepteurs des LDL ne se fait pas adéquatement en raison d'une diminution de l'expression de la LDLRAP1 (protéine adaptatrice du récepteur des LDL 1)

4^e PARTIE : DIAGNOSTIC DE L'HF

En vue de réduire le fardeau imposé par le LDL-C, l'athérosclérose et la coronaropathie, il est nécessaire d'identifier et de traiter les patients atteints d'HF le plus tôt possible².

Signes cliniques de l'HF

La présence de certains signes physiques causés par des dépôts de cholestérol dans les tissus périphériques devrait suggérer au médecin de soupçonner la présence d'une HF, particulièrement s'il les relève chez de jeunes patients (Figure 8)^{2,3}. Les xanthomes tendineux peuvent être observés chez certains patients atteints d'HF (moins de la moitié), particulièrement au niveau du tendon d'Achille et moins fréquemment au niveau des tendons des extenseurs des doigts³. Les xanthélasmas sont des dépôts lipidiques au pourtour des yeux qui indiquent la présence d'une HF s'il sont observés chez des personnes âgées de 20 à 25 ans³. S'ils sont présents chez des personnes âgées de moins de 45 ans, des dépôts lipidiques dans la cornée (arcs séniles) peuvent aussi suggérer la présence d'une HF.

Figure 8. Signes cliniques observés chez certains patients atteints d'HF



Il convient de noter qu'un grand nombre de personnes atteintes d'HF ne présentent aucun de ces signes cliniques et que leur absence ne permet pas d'écarter un diagnostic d'HF.

Critères diagnostiques

Un diagnostic clinique en bonne et due forme d'HF peut être posé en appliquant l'un des quelques ensembles de critères validés. Il existe trois principaux critères diagnostiques : critères diagnostiques du registre de Simon Broome pour l'HF, critères diagnostiques du programme Make Early Diagnosis Prevent Early Death (MEDPED) pour l'HF et critères diagnostiques du Dutch Lipid Clinic Network pour l'HF. Ces critères comprennent principalement une association de taux très élevés de cholestérol (LDL-C ou cholestérol total), la présence de signes cliniques comme les xanthomes tendineux, des antécédents familiaux de coronaropathie précoce et la détection d'anomalies génétiques².

Définition de l'HF selon la définition du groupe du registre Simon Broome²

UN DIAGNOSTIC D'HF CERTAIN DOIT COMPRENDRE LES ÉLÉMENTS SUIVANTS :

1. Une mesure du plasma correspondant à l'un des critères suivants :

Taux de cholestérol total supérieurs à 7,5 mmol/L chez les adultes ou à 6,7 mmol/L chez les enfants de moins de 16 ans

OU

Taux de LDL-C supérieurs à 4,9 mmol/L chez les adultes (> 4,0 mmol/L chez les enfants de moins de 16 ans)

2. Xanthomes tendineux chez le patient ou chez des membres de sa famille au premier ou au deuxième degré

3. Analyse d'ADN indiquant une mutation du LDLR ou d'un autre gène lié à l'HF

4. Antécédents familiaux d'infarctus du myocarde avant l'âge de 50 ans chez un membre de la famille au deuxième degré ou avant l'âge de 60 ans chez un membre de la famille au premier degré

5. Antécédents familiaux de cholestérol sérique total > 7,5 mmol/L chez un membre de la famille au premier ou au deuxième degré

Adapté de Genest J et al. Can J Cardiol. 2014;30:1471-81.

Antécédents familiaux	Points
Membre de la famille au premier degré atteint d'une coronaropathie précoce (< 55 ans chez l'homme, < 60 ans chez la femme) connue OU	1
Membre de la famille au premier degré présentant des taux connus de LDL-C > 95 ^e percentile par âge et par sexe pour un pays donné	1
Membre de la famille au premier degré présentant un xanthome tendineux et/ou des arcs séniles OU	2
Enfant(s) âgé(s) de < 18 ans présentant des taux de LDL-C > 95 ^e percentile par âge et par sexe pour un pays donné	2
Antécédents cliniques	
Le sujet est atteint d'une coronaropathie précoce (< 55 ans chez les hommes; < 60 ans chez les femmes)	2
Le sujet est atteint d'une maladie vasculaire cérébrale ou périphérique précoce (< 55 ans chez les hommes; < 60 ans chez les femmes)	1
Examen physique	
Xanthome tendineux	6
Arcs séniles chez une personne âgée de < 45 ans	4
Résultats de biochimie (LDL-C)	
> 8,5 mmol/L	8
6,5 à 8,4 mmol/L	5
5,0 à 6,4 mmol/L	3
4,0 à 4,9 mmol/L	1
Tests génétiques moléculaires (analyse de l'ADN)	
Mutation causale décelée dans les gènes <i>R-LDL</i> , <i>APOB</i> ou <i>PCSK9</i>	8

HF certaine : > 8 points

HF probable : 6 à 8 points

HF possible : 3 à 5 points

HF peu probable : 0 à 2 points

Un seul score peut être choisi par groupe : le plus élevé qui s'applique. Par exemple, en présence d'une coronaropathie, d'un xanthome tendineux ainsi que d'une dyslipidémie au sein d'une famille, le score le plus élevé pour les antécédents familiaux est de 2. Cependant, s'il existe dans la famille des personnes présentant des taux élevés de LDL-C ainsi qu'une coronaropathie précoce, mais que l'on n'observe aucun xanthome ou aucun enfant présentant des taux élevés de LDL-C ou aucune mutation causale, le score le plus élevé demeure de 1 pour les antécédents familiaux.

Tiré de Nordestgaard BG et al. Eur Heart J. 2013;34:3478-90a, avec l'autorisation d'Oxford University Press

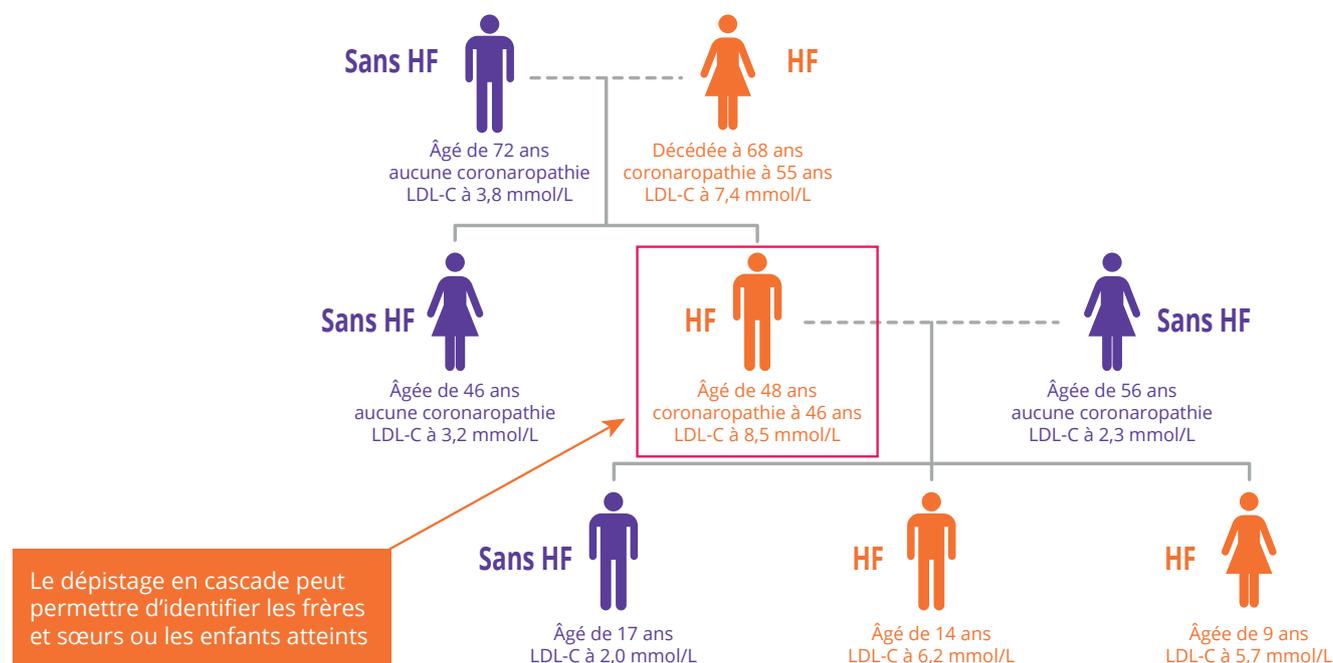
Un dépistage génétique peut être utile chez ceux dont le diagnostic est incertain et en vue d'identifier une mutation causale chez ceux pour qui on soupçonne fortement la présence d'une HF^{1,3}. Il est important de noter qu'un résultat négatif au test génétique n'exclut pas la possibilité

d'une HF : une mutation peut ne pas être décelée chez certains patients présentant une HF cliniquement certaine, souvent en raison d'une hétérogénéité génétique³. Les personnes présentant des taux élevés de LDL-C continuent à présenter un risque élevé et doivent recevoir un traitement visant à abaisser les taux de LDL-C conformément aux lignes directrices des meilleures pratiques, et ce, sans égard aux résultats des tests génétiques³.

Dépistage en cascade

Quand un diagnostic certain a été posé en utilisant les critères pour l'HF, on recommande un dépistage en cascade, qui consiste à dépister la maladie chez les membres de la famille du cas connu en vue d'identifier ceux qui présentent un risque élevé (Figure 9)^{1,3}. Il convient de commencer par appliquer les tests génétiques aux membres de la famille au premier degré, c'est à dire aux parents, aux frères et sœurs et aux enfants. On peut n'effectuer le dépistage en cascade qu'avec l'évaluation des profils lipidiques, mais il est recommandé d'utiliser les tests génétiques quand une mutation causale est connue.

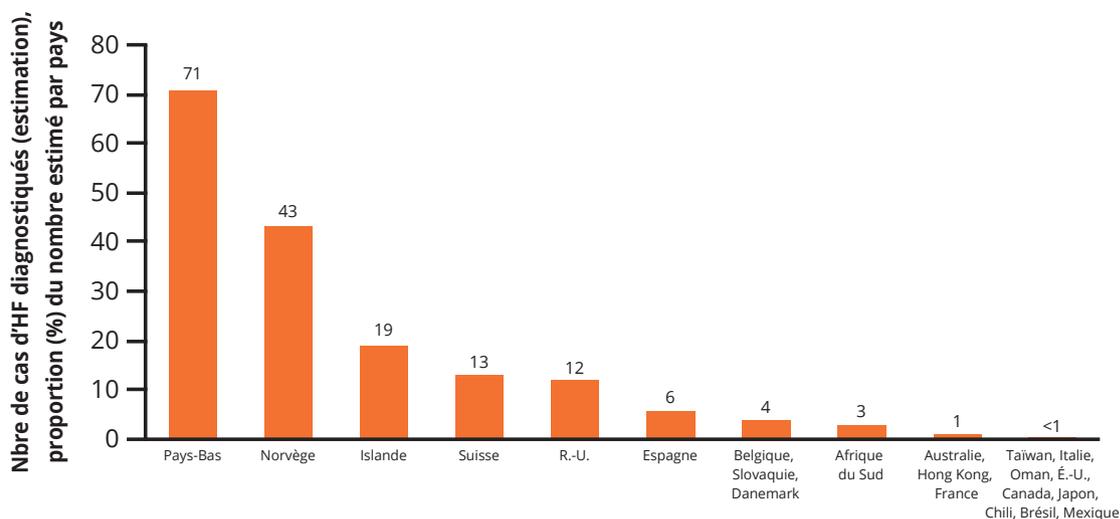
Figure 9. Dépistage en cascade des cas d'HF connus en vue d'identifier les membres de la famille qui présentent un risque élevé



Beaucoup de personnes atteintes d'HF n'obtiennent pas le diagnostic

L'identification de nouveaux cas parmi les personnes qui présentent le risque le plus élevé d'être atteintes d'HF permet de **poser un diagnostic et d'instaurer un traitement de manière précoce**². Cependant, la majorité des cas d'HF demeurent non diagnostiqués ou ne le seront souvent qu'après la présentation du premier événement coronarien². D'après la prévalence de l'HF de 1 personne sur 500, les estimations des taux de diagnostic s'échelonnent de 71 % aux Pays-Bas à 43 % en Norvège et à 1 % ou moins dans d'autres pays d'Europe, d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud et d'Asie (Figure 10)¹. Les estimations des taux de diagnostic donneraient des résultats encore plus bas si elles étaient calculées d'après une prévalence de l'HF de 1 personne sur 200.

Figure 10. Taux de diagnostic estimés pour l'HF dans différents pays d'après une prévalence d'HF de 1 personne sur 500 dans la population générale¹



Tiré de Nordestgaard BG et al. Eur Heart J. 2013;34:3478-90a, avec l'autorisation d'Oxford University Press

Il est possible d'omettre beaucoup de cas d'HF parmi le grand nombre de personnes atteintes d'une coronaropathie découlant de facteurs de risque communs¹ et parce que l'HF peut être diagnostiquée à tort comme une hypercholestérolémie courante. Cependant, le risque d'être atteint d'une coronaropathie de manière précoce est beaucoup plus élevé dans l'HF que dans l'hypercholestérolémie courante, et **un traitement précoce et énergique visant à abaisser les taux de LDL-C doit être instauré afin d'aider à réduire le fardeau prolongé imposé par les lipoprotéines athérogènes aux vaisseaux sanguins.**

5^e PARTIE : TRAITEMENT DE L'HF

Recommandations de traitement dans l'HF

Tous les patients atteints d'HF et leur famille devraient obtenir des conseils concernant la modification du mode de vie, notamment l'abandon du tabac, les modifications alimentaires et l'augmentation de l'activité physique². De plus, **la prise d'hypocholestérolémiants devrait commencer immédiatement après le diagnostic chez tous les adultes atteints d'HF et devrait être sérieusement envisagée pour les enfants à partir de 8 à 10 ans**^{1,2}.

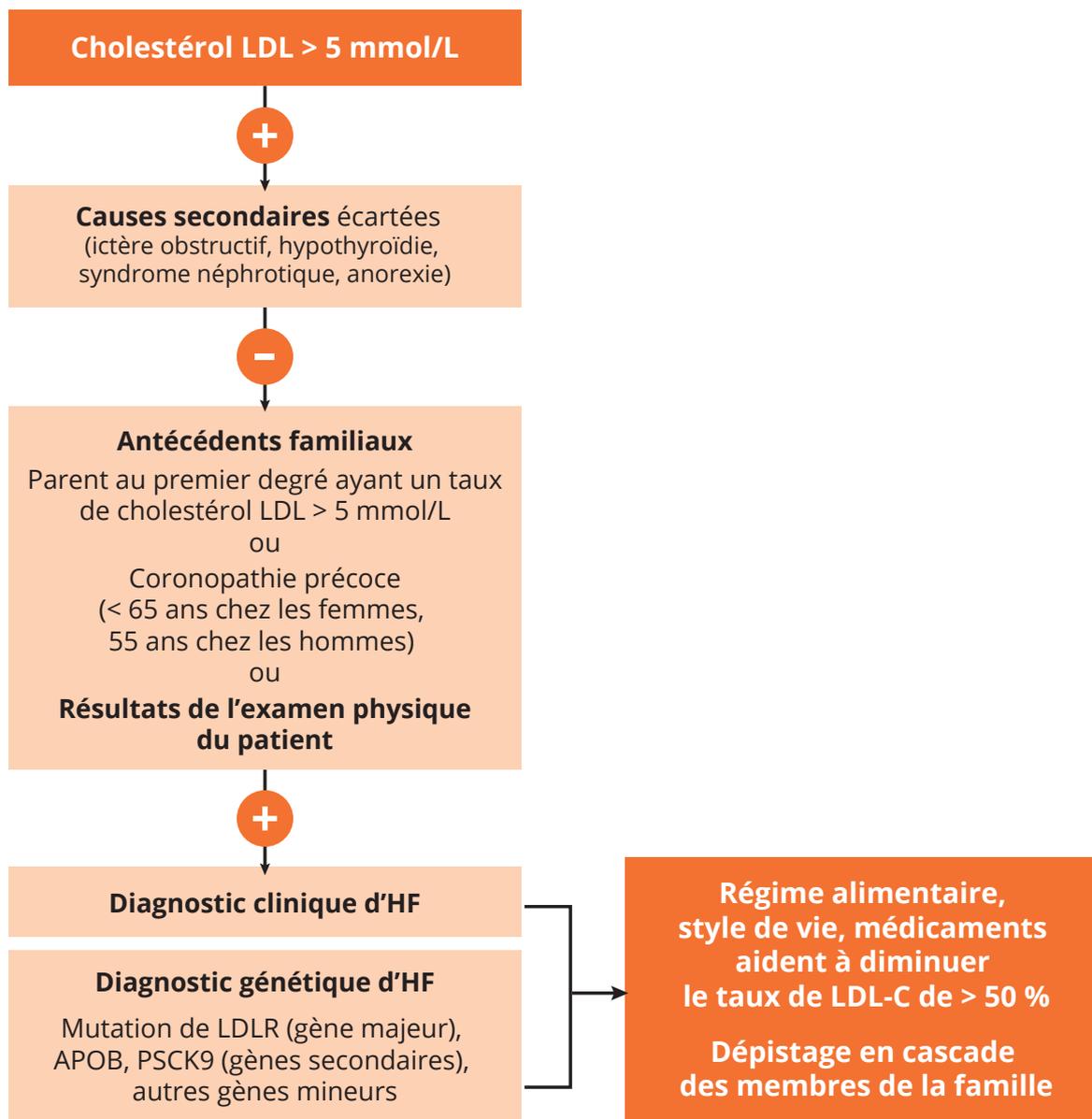
Les statines sont recommandées comme traitement initial de l'HF^{1,2}. Elles sont le choix de traitement initial en raison du vaste ensemble de données indiquant que l'abaissement du LDL-C au moyen de statines entraîne une réduction des événements cardiovasculaires¹.

Les statines modifient l'évolution naturelle de l'HF. Lorsque les patients atteints d'HFh^é bénéficient d'un traitement à un jeune âge, une survie sans événement est essentiellement normalisée². Un traitement hypolipidémiant est associé à une apparition tardive de la cardiopathie et à une survie prolongée chez les patients atteints de HFh^o².

L'atteinte d'une réduction > 50 % des taux de LDL-C est un objectif thérapeutique raisonnable de prévention primaire chez les adultes atteints d'HFh^é, et dans de nombreux cas, cet objectif peut être atteint uniquement au moyen de doses élevées de statines. Lorsque le LDL-C doit être réduit encore davantage, l'ajout de médicaments d'appoint est recommandé sur une base individuelle. Chez les patients atteints d'HFh^é présentant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, les directives de la Société canadienne de cardiologie ont recommandé de viser un objectif de LDL-C < 2,0 mmol/L, ce qui pourrait être impossible avec les médicaments actuellement disponibles².

Selon les directives de la Société canadienne de cardiologie, les statines devraient être un traitement de première ligne chez les patients atteints d'HF, dans le but de diminuer le taux de LDL-C de > 50 %. Chez les patients atteints d'athérosclérose, les doses maximales tolérées de statines avec ou sans ézétimibe ou chélateur des acides biliaires (cholestyramine, colestipol ou colésévélam) pourraient réduire encore davantage le LDL-C².

Figure 12. Déroulement du diagnostic et du traitement lorsque la présence d'HF est soupçonnée, selon les recommandations de la Société canadienne de cardiologie²



Recommandations de traitement de la Société canadienne de cardiologie pour les patients atteints d'HFho²

Les patients atteints d'HFho âgés de plus de 7 ans et d'un poids > 15 kg doivent être dirigés vers un centre spécialisé, et un échange de plasma extracorporel ou une aphaérèse des LDL et des thérapies émergentes devraient être envisagés.

- L'aphérèse est recommandée chez les adultes atteints d'HFho présentant un LDL-C réfractaire > 8,5 mmol/L et chez les enfants (poids > 15 kg ou âgés de plus de 7 ans) présentant un LDL-C réfractaire > 5,0 mmol/L avec le traitement médical maximal toléré
- Des observations cliniques ont démontré qu'avec l'aphérèse, l'espérance de vie des patients atteints d'HFho a plus que doublé au cours des trois dernières décennies; elle doit être disponible dans les centres spécialisés partout au Canada

RÉSUMÉ

L'HF est un trouble génétique fréquent qui affecte de **1 personne sur 200 à 1 personne sur 500** dans la population mondiale. Sans traitement, les taux élevés de LDL-C dans l'HF entraînent une athérosclérose substantielle dans l'enfance et un accroissement considérable du risque d'être atteint d'une coronaropathie précoce. Des critères diagnostiques validés existent : ils comprennent **les taux de LDL-C, les signes cliniques, les antécédents familiaux et les tests génétiques**. Cependant, beaucoup de patients n'obtiennent pas de diagnostic d'HF du tout ou seulement après un événement coronarien. Il est important de poser le diagnostic de manière précoce afin de s'assurer d'instaurer en temps opportun des stratégies de traitement conformes aux recommandations des lignes directrices afin d'aider à réduire le fardeau prolongé des taux élevés de LDL-C et le risque ultérieur de coronaropathie associé à l'HF. Le traitement initial comprend une statine en association avec d'autres médicaments visant à diminuer le taux de LDL-C lorsque nécessaire afin d'atteindre les cibles de LDL-C.

Les cliniciens doivent être conscients du rôle clé qu'ils jouent en vue de faciliter le diagnostic précoce et de s'assurer de traiter efficacement et à long terme cette maladie associée à un risque très important.

Références

1. Nordestgaard B et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-90a.
2. Genest J et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol*. 2014;30:1471-81.
3. Hopkins PN et al. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9-17.
4. Cuchel M et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35:2146-2157.
5. de Groot E et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III33-8.
6. Wiegman A et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2004;363:369-70.
7. Strøm TB et al. Mutation G805R in the transmembrane domain of the LDL receptor gene causes familial hypercholesterolemia by inducing ectodomain cleavage of the LDL receptor in the endoplasmic reticulum. *FEBS Open Bio*. 2014;4:321-7.

©2015, Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
Rédigé en septembre 2015
G-ALI-0500
SAGLB.ALI.15.01.0022c

Sanofi et Regeneron se sont engagés à fournir des ressources
afin de mieux comprendre la prise en charge du cholestérol

