

APPROCHE PERSONNALISÉE DU TRAITEMENT DES DYSLIPIDÉMIES

A.J. SCHEEN (1), O.S. DESCAMPS (2)

RÉSUMÉ : La stratégie thérapeutique individualisée classique des dyslipidémies est fondée sur une approche phénotypique. Le profil lipidique permet d'orienter le choix pharmacologique (statine, fibrates) et le profil clinique de risque cardiovasculaire du patient permet de fixer les objectifs thérapeutiques sous la forme, notamment, de taux cibles de cholestérol LDL à atteindre. Les dyslipidémies ont une composante génétique majeure, dont l'archétype est l'hypercholestérolémie familiale, avec ses deux formes homozygote et hétérozygote. Il existe une variabilité interindividuelle de réponse aux traitements hypolipémiants (notamment, aux statines) que les études de pharmacogénétique et pharmacogénomique devraient permettre de mieux comprendre à l'avenir. La découverte des mutations du gène de la PCSK9 a ouvert des perspectives nouvelles quant à la compréhension de certaines formes d'hypercholestérolémie familiale et a abouti au développement d'anticorps monoclonaux inhibiteurs sélectifs de la PCSK9. Ceux-ci permettent, en combinaison avec une statine, un abaissement radical, si nécessaire, des taux de cholestérol LDL, y compris dans l'hypercholestérolémie familiale. Ils sont en cours d'évaluation, dans de grands essais prospectifs contrôlés, visant à démontrer une réduction significative du risque cardiovasculaire résiduel sous statine.

MOTS-CLÉS : Cholestérol - Génétique - Hypercholestérolémie familiale - Protéine PCSK9 - Risque cardiovasculaire

PERSONALIZED APPROACH TO LIPID-LOWERING THERAPY

SUMMARY : Individualized therapeutic strategy of dyslipidemias classically relies upon a phenotypic approach. The pattern of lipid profile allows the choice of the best pharmacological option (statin, fibrates) and the patient's clinical risk profile allows the definition of therapeutic goals, especially LDL cholesterol target levels. Dyslipidemias have a major genetic component, which is best illustrated by familial hypercholesterolemia, with its two heterozygous and homozygous forms. There is a huge between-subject variability in the response to lipid-lowering therapies (especially to statins) and ongoing pharmacogenetic and pharmacogenomic studies should help to better understand this inter-individual heterogeneity. The recent discovery of mutations in the PCSK9 gene opened new perspectives regarding the understanding of some forms of familial hypercholesterolemia and led to the development of monoclonal antibodies that selectively inhibit PCSK9. These PCSK9 inhibitors allow, when combined to a statin, drastic reductions in LDL cholesterol concentrations, even when familial hypercholesterolemia is present. They are currently tested in large prospective controlled trials aiming to demonstrate a significant reduction in the residual cardiovascular risk in statin-treated patients.

KEYWORDS : Cardiovascular risk - Cholesterol - Genetics - Familial hypercholesterolemia - PCSK9 protein

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (CV) représentent toujours la principale cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés. Cependant, l'incidence des accidents CV, ajustée pour l'âge, est en diminution progressive depuis plusieurs décennies, grâce à une meilleure prise en charge des principaux facteurs de risque modifiables, dont le tabagisme, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. En ce qui concerne les dyslipidémies, l'hypercholestérolémie associée à une élévation du taux du cholestérol LDL («Low-Density Lipoprotein») est considérée comme le facteur de risque le plus important, notamment pour la survenue d'insuffisance coronaire et d'infarctus du myocarde (1). Une autre dyslipidémie relativement fréquente dans la population industrialisée, liée notamment au mode de vie, est la dyslipidémie dite athérogène, combinant une augmentation

des taux de triglycérides et un abaissement du taux de cholestérol HDL («High-Density Lipoprotein»), le plus souvent associée à une proportion accrue de particules LDL petites et denses (2).

La prise en charge des dyslipidémies s'inscrit principalement dans une stratégie de prévention des maladies CV (1, 3) et doit se faire, de plus en plus, de façon personnalisée (4).

APPROCHE INDIVIDUALISÉE CLASSIQUE

L'approche clinique se fonde essentiellement sur l'analyse du profil lipidique, étape qui oriente le meilleur choix pharmacologique, et sur l'analyse du profil de risque individuel du patient, étape qui conditionne la décision de traiter et la cible lipidique à atteindre, en particulier pour le taux de cholestérol LDL (3) (Fig. 1).

1) APPROCHE PHÉNOTYPIQUE BASÉE SUR LE PROFIL LIPIDIQUE

Dès 1965, les dyslipidémies ont été démembrées par Fredrickson, essentiellement sur les caractéristiques du profil lipidique (5). De façon schématique et simplifiée, on peut distinguer les hypercholestérolémies isolées (Fredrickson IIa), les hypertriglycéridémies isolées (Fredrickson IV) ou la très rare forme Fredrick-

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

(2) Médecin spécialiste en Médecine interne, Centre de Recherche Médicale de Jolimont et Département de Médecine Interne, Hôpital de Jolimont.

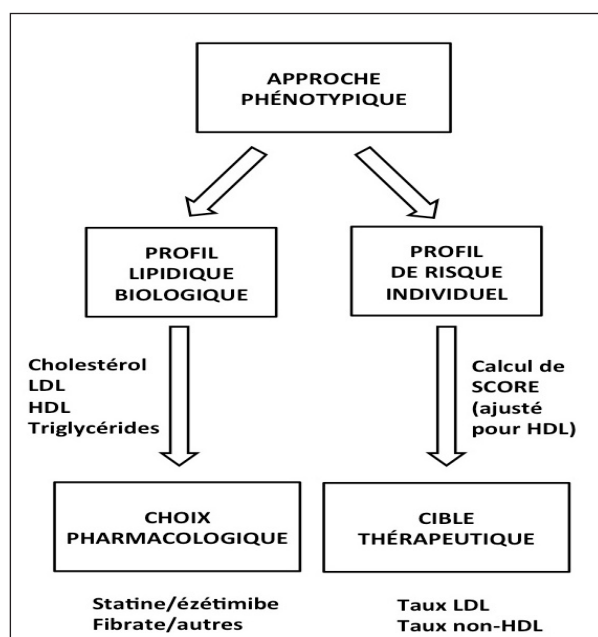


Fig. 1. Approche du traitement des dyslipidémies fondée sur l'analyse phénotypique biologique et clinique.

son I) – souvent, cependant, associées à un taux de cholestérol HDL abaissé –, et les dyslipidémies mixtes (Fredrickson IIb ou les plus sévères, mais plus exceptionnels, phénotypes Fredrickson III et V), combinant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie.

Sur la base de cette simple caractérisation phénotypique (6), le choix du meilleur traitement pharmacologique peut être effectué (7, 8). Pour l'hypercholestérolémie isolée, les statines se sont imposées, sans discussion, au vu de l'ampleur des preuves apportées par la médecine factuelle dans les nombreuses études d'intervention réalisées, en prévention primaire et, davantage encore, en prévention secondaire (Fig. 2) (9, 10). L'ajout d'ézétimibe pourrait s'avérer utile pour obtenir un abaissement plus marqué du taux de cholestérol LDL chez les sujets à haut risque et, ainsi, réduire davantage l'incidence de complications CV, comme l'a montré récemment l'étude IMPROVE-IT (11). Pour l'hypertriglycéridémie isolée (avec HDL bas), les fibrates (ou, éventuellement, l'acide nicotinique et ses dérivés) apparaissent être le meilleur choix (12). Il ne faut pas oublier d'insister sur l'importance d'une rééquilibration diététique (réduire les apports caloriques, les glucides, surtout à index glycémique élevé, et l'alcool), car les hypertriglycéridémies sont très sensibles aux écarts alimentaires. Il peut y avoir aussi une place pour des suppléments d'acides gras oméga-3 à forte dose (plus de

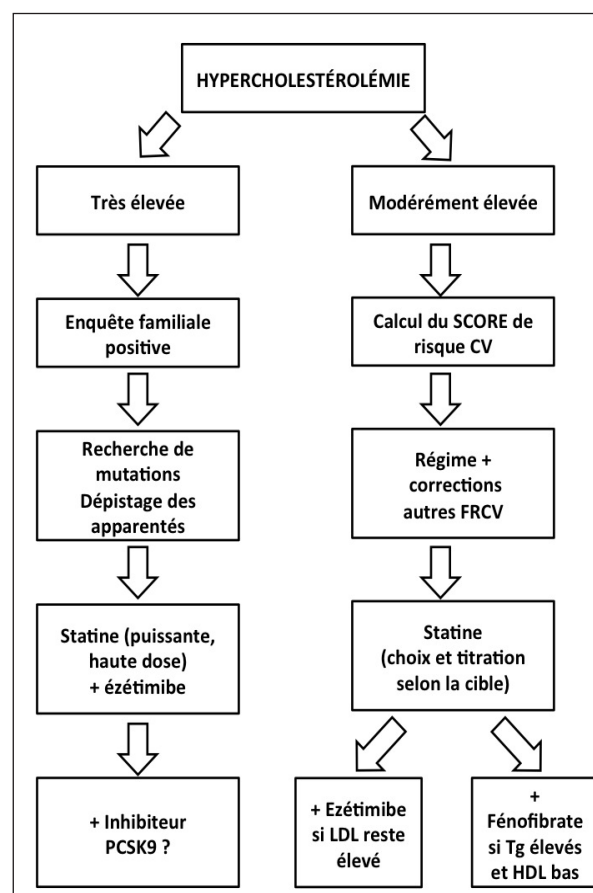


Fig. 2. Illustration schématisant la prise en charge individualisée d'une hypercholestérolémie. CV : cardiovasculaire. FRCV : facteurs de risque cardiovasculaire.

2 g/jour). Enfin, pour les hyperlipidémies mixtes, un traitement combiné associant statine et fénofibrate est, *a priori*, l'approche la plus bénéfique. Dans l'étude ACCORD-Lipid, seul le sous-groupe de patients diabétiques de type 2 avec un taux de triglycérides > 203 mg/dl et un taux de cholestérol HDL < 35 mg/dl semble avoir bénéficié, en termes de réduction des événements CV, de l'ajout du fénofibrate à la simvastatine (13, 14). Dans l'étude HPS-Thrive, plus récente, l'ajout d'un dérivé de l'acide nicotinique (niacine plus laropirant) à un traitement par statine chez des patients à haut risque CV n'a pas permis d'améliorer le pronostic par rapport à l'ajout d'un placebo et cette stratégie a été, depuis lors, abandonnée (15). Dans les dyslipidémies mixtes, surtout si le taux de triglycérides est supérieur à 400 mg/dl (situation où le cholestérol LDL devient incalculable par la formule de Friedewald), il y a intérêt à utiliser comme cible le «cholestérol non HDL» («cholestérol total moins cholestérol HDL», comme le calculent déjà la plupart des laboratoires) (3).

2) APPROCHE PHÉNOTYPIQUE BASÉE SUR LE PROFIL DE RISQUE DE L'INDIVIDU

La décision de traiter et la cible thérapeutique à atteindre dépendent essentiellement du profil de risque de la personne considérée. Depuis 2003, les sociétés européennes de Cardiologie et d'Athérosclérose fondent l'estimation du risque sur le calcul de SCORE (16). Depuis lors, le calcul de base a été progressivement affiné (4), avec, notamment, la prise en compte du taux de cholestérol HDL pour moduler le niveau de risque CV individuel (17, 18). Ainsi, 4 catégories de risque ont été individualisées avec un niveau cible différent pour le taux de cholestérol LDL : sujets à très haut risque avec, comme objectif, un LDL < 70 mg/dl (ou une réduction d'au moins 50 %), sujets à haut risque avec, comme cible, un LDL < 100 mg/dl, sujets à risque modéré requérant un LDL < 115 mg/dl et sujets à faible risque CV pour lesquels il n'y a pas de cible prédéfinie (1, 3, 4). Quand les taux de triglycérides sont très élevés, avec impossibilité de calculer le taux de cholestérol LDL, le «cholestérol non HDL» sera utilisé comme cible en visant un non HDL < 100 mg/dl chez les sujets à haut risque et un non HDL < 130 mg/dl chez les sujets à risque modéré (3).

Plutôt que de viser une cible de cholestérol LDL selon le profil de risque du patient, les dernières recommandations américaines prônent une certaine réduction par rapport au taux de départ. L'argumentaire repose sur le fait que les études cliniques interventionnelles n'ont pas visé une cible de cholestérol LDL à atteindre, mais ont plutôt évalué les effets d'une diminution de LDL avec le traitement hypolipidémiant testé (19). Ainsi, ces recommandations américaines prônent une réduction d'au moins 50 % par rapport au taux initial chez les sujets à très haut ou à haut risque et une réduction de 30 à 50 % chez les sujets à risque modéré (19). Pour atteindre le premier objectif, plus contraignant, il faut prescrire une statine puissante à haute dose tandis que le second objectif, moins strict, peut être rencontré avec une statine moins forte et/ou à plus faible posologie. Le Belgian Lipid Club et la Société Belge d'Athérosclérose ont comparé les avantages et inconvénients des stratégies européennes et américaines (20) et ont conclu qu'il était préférable de s'en tenir à l'approche personnalisée recommandée par les sociétés européennes, finalement plus pragmatique (1, 3).

RÔLE DE LA GÉNÉTIQUE DANS LES DYSLIPIDÉMIES

Si de nombreux facteurs environnementaux, dont bien entendu l'alimentation, peuvent perturber le profil lipidique, le rôle de la génétique dans les dyslipidémies est connu de longue date (21).

1) L'HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉNÉTIQUE DES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie autosomique dominante (22, 23). Elle existe sous une forme homozygote, rare, mais à risque considérable de décès prématuré d'origine CV (24), et sous une forme hétérozygote, beaucoup plus fréquente, et qui doit être systématiquement recherchée chez les descendants de patients avec une coronaropathie précoce et une hypercholestérolémie sévère (25). La HF est associée, généralement, à des mutations sur le gène du récepteur au LDL (gène LDLR), parfois à des mutations sur le gène de l'apoB (gène APOB) et, plus rarement, à des mutations (avec gain de fonction) sur un gène codant pour une protéine facilitant la dégradation lysosomiale des récepteurs au LDL: la «Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9» ou PCSK9 (voir plus loin). Qu'elles soient sur le LDLR, l'APOB ou la PCSK9, ces mutations, à l'état hétérozygote, réduisent de 50 % l'épuration des LDL, produisant un taux de cholestérol LDL deux fois supérieur aux taux habituels. D'une façon générale, la HF est sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée (26). La HF doit être traitée énergiquement de façon systématique avec, comme thérapeutique de base, la prescription d'une statine puissante à haute dose, combinée à l'ézétimibe (et/ou une résine) (26) ou, sans doute dans un avenir proche, à un inhibiteur de la PCSK9 (27, 28) (Fig. 2).

A côté de la forme HF, existe l'hypercholestérolémie polygénique, beaucoup plus fréquente. Récemment, une étude a confirmé qu'elle résultait de l'accumulation de nombreux variants génétiques dont les effets sont modérés (29). Elle donne habituellement des taux de cholestérol total et LDL moins élevés et, lorsqu'elle ne s'accompagne pas d'autres facteurs de risque CV, elle est grevée d'un pronostic moins péjoratif que la HF. L'hypercholestérolémie polygénique ne doit être traitée que chez les patients en prévention secondaire, chez les patients en prévention primaire dont le risque CV est suffisamment élevé, notamment lorsqu'il est calculé avec la grille SCORE, ou si l'hypercholestérolémie est très élevée (1, 3, 4).

2) L'HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉNÉTIQUE DES HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES

L'hypertriglycémie légère à modérée (2-10 mmol/l ou 200-900 mg/dl) est, typiquement, multigénique et résulte des effets cumulatifs de variants, communs et rares, touchant plus de 30 gènes. Par contre, l'hypertriglycémie sévère (> 10 mmol/l ou 900 mg/dl) résulte, le plus souvent, d'une cause monogénique (de rares formes autosomiques récessives liées à des mutations à effet majeur dans 6 gènes différents ont été rapportées) (30). Toutes les formes d'hypertriglycémie peuvent être exacerbées par des facteurs non génétiques, en particulier alimentaires (alcool, sucres raffinés, ...). En raison de la ségrégation d'allèles de susceptibilité et d'autres facteurs secondaires dans les familles, un screening biologique (profil lipidique à jeun) est recommandé chez les apparentés, suivi de conseils appropriés si nécessaire, mais un test génétique n'est pas actuellement recommandé en routine. Rappelons que l'hypertriglycémie sévère doit être traitée pour éviter la survenue de pancréatites aiguës tandis que l'hypertriglycémie modérée (surtout si elle associée à un taux de cholestérol HDL bas) mérite d'être traitée pour réduire l'incidence des événements CV chez les sujets à haut risque (30). Comme cela a déjà été mentionné, plaident dans ce sens les résultats du sous-groupe avec triglycérides élevés et cholestérol HDL abaissé de l'étude ACCORD-LIPID (13, 14). La génétique et le rôle causal dans les maladies CV des lipoprotéines riches en triglycérides commencent à être mieux connus et des avancées récentes, basées sur les «omics», pourraient contribuer à mieux cibler les patients à risque et à leur proposer des thérapies mieux adaptées (31).

VARIABILITÉ INDIVIDUELLE DE LA RÉPONSE AUX STATINES

1) INDIVIDUS «BONS SYNTHÉTISEURS» VERSUS «BONS ABSORBEURS» DE CHOLESTÉROL

Certains patients répondent bien à un traitement par statine, un inhibiteur de la synthèse hépatique du cholestérol, tandis que d'autres répondent mieux à l'administration d'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol. S'est ainsi dégagé le concept qu'il pourrait être utile de faire la distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour orienter les choix pharmacologiques et, ainsi, optimiser le traitement hypocholestérolémiant (32). Cette approche

innovante avait soulevé beaucoup d'intérêt, il y a quelques années, avec la recherche de biomarqueurs qui auraient pu prédire le type de patient et sa capacité à répondre à une statine et/ou à l'ézétimibe (par exemple, rapport cholestérol/cholestérol élevé, indice d'une forte capacité d'absorption). Cependant, quelques années plus tard, il faut bien reconnaître que cette stratégie n'a guère été couronnée de succès et, en tout cas, n'a pas trouvé d'application en routine clinique (33).

Une analyse des réponses hypocholestérolémiantes observées dans 27 études cliniques a permis de montrer que la variabilité interindividuelle de la baisse du taux de cholestérol LDL était moindre avec l'association statine + ézétimibe qu'avec une monothérapie par statine, après ajustement pour divers facteurs confondants (34).

2) RÔLE DE LA PHARMACOGÉNÉTIQUE DANS LA RÉPONSE INDIVIDUELLE AUX STATINES

La réduction des taux de cholestérol sous statine peut varier sensiblement d'un individu à l'autre. Différents facteurs peuvent intervenir dont l'observance thérapeutique et des facteurs environnementaux, mais il peut exister également une hétérogénéité de la réponse hypocholestérolémiant liée à des variants génétiques (35, 36). Ainsi, une étude GWAS récente a permis d'identifier deux nouveaux loci SORT1/CELSR2/PSRC1 et SLCO1B1 et de confirmer les associations précédemment décrites avec APOE et LPA (37). Par ailleurs, des sensibilités génétiques (par exemple, un polymorphisme du gène SLCO1B1) peuvent également influencer la tolérance aux statines, en particulier le profil de toxicité musculaire (38, 39). Les applications cliniques restent cependant très limitées au stade actuel, mais pourraient se développer dans un avenir proche, ce qui permettrait d'améliorer à la fois l'efficacité et la sécurité des statines (36).

Enfin, il a été rapporté récemment que les patients qui ont le risque génétique le plus élevé de maladies coronariennes sont ceux qui tirent le plus grand bénéfice d'un traitement par statine (40).

L'HISTOIRE FABULEUSE DE LA PROTÉINE PCSK9

La PCSK9 est une protéine contribuant à dégrader le récepteur au LDL dans les lysosomes hépatocytaires, ce qui empêche ainsi leur recyclage et, *in fine*, leur expression membra-

naire. Rappelons que cette expression joue un rôle majeur dans l'efficacité hypocholestérolémiante des statines (41). Le gène de la PCSK9 est sujet à présenter des mutations, comme l'ont montré diverses études génétiques. Il existe des mutations de la PCSK9 dites «gain de fonction», qui sont associées à certaines formes de HF (voir plus haut). Il existe également des mutations destructrices («perte de fonction») qui sont associées à des taux bas de cholestérol LDL (10 à 20 mg/dl plus bas que les concentrations observées dans la population générale) et un risque très faible de maladie coronarienne (réduction d'environ 80 %) (Fig. 3) (42). Quelques individus ont même un déficit complet de la PCSK9, anomalie associée à des taux extrêmement bas de cholestérol LDL (< 20 mg/dl), sans aucun trouble secondaire ni répercussion négative sur leur qualité ou espérance de vie. Ces observations épidémiologiques suggèrent que l'inhibition de la PCSK9 apparaît comme une nouvelle stratégie possible et sûre, en complément des statines, pour abaisser drastiquement le taux de cholestérol LDL.

Ainsi, une nouvelle classe thérapeutique visant à inhiber la PCSK9 est à l'essai actuellement pour la prise en charge des hypercholestérolémies familiales (HF hétérozygote ou homozygote), avec des premiers résultats prometteurs (Fig. 3) (27, 28). Il existe une réelle possibilité d'extension ultérieure vers des populations à très haut risque CV chez lesquelles l'objectif très ambitieux d'abaisser le taux de cholestérol LDL < 50 mg/dl pourrait être souhaité. Une telle inhibition est, dès à présent, possible grâce à l'injection par voie sous-cutanée (1-2 fois par mois) d'anticorps monoclonaux entièrement humanisés et dirigés contre la protéine PCSK9 : évolocumab (Amgen), alirocumab (Sanofi) et bococizumab (Pfizer) (43, 44). De grands essais de prévention CV sont actuellement en cours avec ces trois molécules (*versus* l'injection d'un placebo) chez des patients à haut risque, déjà traités par une dose maximale de statine et gardant un taux de cholestérol LDL > 70 mg/dl.

CONCLUSION

Le traitement des dyslipidémies, en particulier l'abaissement du taux de cholestérol LDL avec les statines, a permis une amélioration tangible du pronostic CV des patients à haut risque. L'approche phénotypique classique, basée sur le profil biologique (type de dyslipidémie) et sur le profil de risque CV du patient,

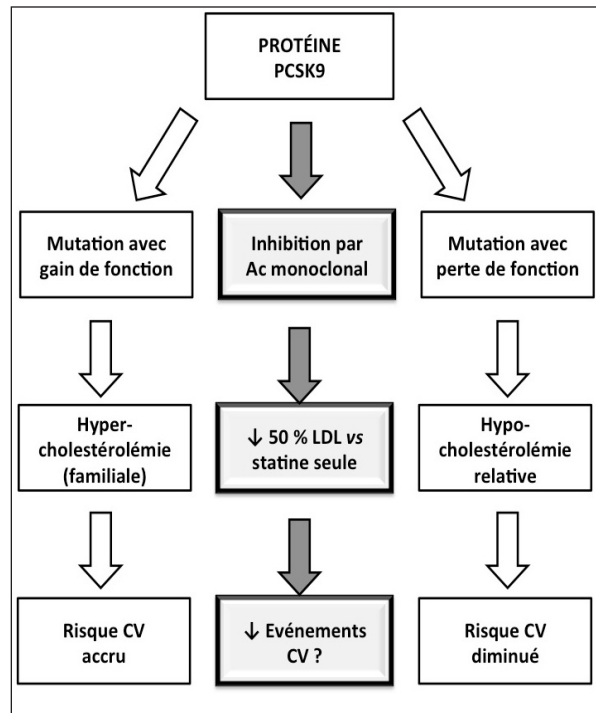


Fig. 3. Protéine PCSK9 : influence des variations génétiques spontanées et nouvelle cible thérapeutique pour abaisser le taux de cholestérol LDL. CV : cardiovasculaire.

permet d'individualiser la prise en charge. Une hétérogénéité inter-individuelle est observée en ce qui concerne la réponse thérapeutique aux statines et la tolérance à cette classe pharmacologique majeure. Les apports de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique pourront, sans doute, mieux comprendre cette variabilité inter-individuelle à l'avenir. Enfin, les études d'épidémiologie génétique ont abouti à la découverte de mutations, avec gain ou perte de fonction, de la protéine PCSK9. Cette découverte a permis de mieux comprendre certaines formes d'HF et, surtout, de développer une nouvelle classe de médicaments prometteurs, les anticorps monoclonaux inhibiteurs de la PCSK9 actuellement évalués dans de grands essais prospectifs de prévention CV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. — ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, **32**, 1769-1818.
2. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. — Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*, 2011, **32**, 1345-1361.

3. Descamps OS, De Backer G, Annemans L, et al.— Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 118-127.
4. Descamps OS, Scheen AJ, De Backer G, et al.— Comment je traite ... une dyslipidémie en fonction du profil de risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 167-173.
5. Fredrickson DS, Lees RS.— A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*, 1965, **31**, 321-327.
6. Fredrickson DS — Phenotyping. On reaching base camp (1950-1975). *Circulation*, 1993, **87**, III1-15.
7. Scheen AJ.— Le traitement des hyperlipidémies. *Rev Med Liège*, 1992, **47**, 169-184.
8. Scheen AJ, Radermecker R, De Flines J, et al.— Actualités thérapeutiques en lipidologie. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 324-328.
9. Scheen AJ, Kulbertus H.— Prévention cardio-vasculaire par les statines: faut-il encore doser le cholestérol? *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 191-197.
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.— Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, **376**, 1670-1681.
11. Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, et al.— Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézetimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belge d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med*, 2014, **133**, 692-701.
12. Ducobu J, Scheen AJ, Legat P, et al.— Place des fibrates dans le traitement de patients avec une dyslipidémie athérogène. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 512-518.
13. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.— Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010, **362**, 1563-1574.
14. Scheen AJ, Van Gaal LF.— ACCORD-LIPID et ACCORD-EYE : vers un nouveau positionnement du fénofibrate chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 533-539.
15. Group HTC, Landray MJ, Haynes R, et al. — Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2014, **371**, 203-212.
16. Scheen AJ. — Comment j'explore ... le risque cardiovasculaire absolu à 10 ans: de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 460-466.
17. Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, et al.— A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis*, 2012, **222**, 564-566.
18. Descamps OS.— Tableau SCORE adapté pour le HDL-cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med*, 2013, **132**, 1-4.
19. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.— 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, **129**, S1-45.
20. Descamps OS, Rietzschel ER, Langlois M, et al.— Qu'apporment les nouvelles recommandations américaines sur la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire ? Comparaison avec les recommandations européennes et belges. *Louvain Med*, 2014, **133**, 26-35.
21. Davignon J, Genest J Jr.— Genetics of lipoprotein disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, **27**, 521-550.
22. Descamps OS.— Familial hypercholesterolaemia in a Belgian community. *Acta Cardiol*, 2000, **55**, 327-333.
23. Descamps OS.— Hypercholestérolémie familiale. *J Cardiol*, 2015, **27**, 145-150.
24. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, 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.
25. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al.— Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*, 2011, **218**, 272-280.
26. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, 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**, 3478-3490a.
27. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al.— Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, **385**, 341-350.
28. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al.— PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, **385**, 331-340.
29. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al.— Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*, 2013, **381**, 1293-1301.
30. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al.— The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**, 655-666.
31. Rosenson RS, Davidson MH, Hirsh BJ, et al.— Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2014, **64**, 2525-2540.
32. Radermecker RP, Scheen AJ.— Distinction entre patients bons synthétiseurs et bons absorbeurs pour optimiser le traitement hypocholestérolémiant. *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, 1910-1915.
33. Descamps OS, De Sutter J, Guillaume M, et al.— Where does the interplay between cholesterol absorption and synthesis in the context of statin and/or ezetimibe treatment stand today? *Atherosclerosis*, 2011, **217**, 308-321.

34. Descamps O, Tomassini JE, Lin J, et al.— Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*, 2015, **240**, 482-489.
35. Bousoula E, Kolovou V, Perrea D, et al.— Pharmacogenetics and statin treatment: reality or theory? *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, Jan 30. [Epub ahead of print].
36. Hu M, Tomlinson B.— Pharmacogenomics of lipid-lowering therapies. *Pharmacogenomics*, 2013, **14**, 981-995.
37. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, et al.— Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nature Commun*, 2014, **5**, 5068.
38. Maggo SD, Kennedy MA, Clark DW.— Clinical implications of pharmacogenetic variation on the effects of statins. *Drug Saf*, 2011, **34**, 1-19.
39. Giorgi MA, Caroli C, Arazi HC, et al.— Pharmacogenomics and adverse drug reactions: the case of statins. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, **12**, 1499-1509.
40. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al.— Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*, 2015, Mar 3. pii: S0140-6736(14)61730-X. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61730-X. [Epub ahead of print].
41. Descamps OS, De Backer G, Balligand JL, et al.— Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle stratégie pour abaisser le LDL-cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. *Louvain Med*, 2014, **133**, 566-576.
42. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., et al.— Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1264-1272.
43. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al.— Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015, Apr 28. doi: 10.7326/M14-2957. [Epub ahead of print].
44. Wu NQ, Li S, Li JJ.— Update of clinical trials of anti-PCSK9 antibodies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2015, **29**, 159-169.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart
Tilman, 4000 Liège 1.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be