

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Hypercholestérolémie Familiale Homozygote

Centre d'Expertise des Dyslipidémies Rares (CEDRA)



Filière Maladies Rares Endocriniennes FIRENDO



Décembre 2025

Coordonneurs du PNDS HFHo : Pr Sophie BELIARD et Pr Philippe MOULIN

Sommaire

Figures, tableaux et annexes	4
Liste des abréviations	5
1. Introduction	7
2. Synthèse destinée au médecin traitant	10
3. Circonstances de découverte, diagnostic	12
3.1. Diagnostic clinique	12
3.1.1. Objectifs	12
3.1.2. Professionnels impliqués	12
3.1.3. Circonstances cliniques de découverte / suspicion diagnostique	12
3.1.4. Evaluation clinique	13
3.1.4.1. Chez l'enfant	13
3.1.4.2. Chez l'adulte	14
3.1.4.3. Examen clinique complet	15
3.1.4.4. Recherche de facteurs de risque cardiovasculaire associés	15
3.1.5. Diagnostic biologique	16
3.2. Diagnostic différentiel	16
3.3. Diagnostic génétique	18
3.3.1. Modalités	18
3.3.2. Nomenclature	19
3.3.2.1. L'hypercholestérolémie familiale de transmission autosomique semi-dominante	19
3.3.2.2. L'hypercholestérolémie familiale bi-allélique de transmission autosomique récessive	20
4. Complications cardiovasculaires, prise en charge et suivi	23
4.1. Atteintes cardiovasculaires de l'hypercholestérolémie familiale homozygote	23
4.1.1. Maladie coronaire	23
4.1.2. Valve aortique et aorte ascendante	23
4.1.3. Artériopathie	24
4.1.4. Accident vasculaire cérébral	24
4.2. Prise en charge cardiovasculaire adulte	24
4.2.1. Prise en charge	24
4.2.2. Suivi cardiovasculaire	24
4.2.2.1. Clinique	24
4.2.2.2. Paraclinique	25
4.3. Spécificités pédiatriques	28
4.3.1. Examen clinique	28
4.3.2. Explorations complémentaires	28
4.3.3. Suivi	30
5. Stratégies thérapeutiques	31

5.1. Modification thérapeutique du mode de vie et contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire.....	32
5.1.1. Objectifs du traitement	32
5.1.2. Stratégie thérapeutique	33
5.1.2.1. Bilan pré-thérapeutique	33
5.1.2.2. Statines et ézétimibe	33
5.1.2.3. Inhibiteurs de PCSK9	34
5.1.2.4. Evinacumab.....	34
5.1.2.5. Lomitapide	34
5.1.3. Spécificités pédiatriques.....	35
5.2. LDL-aphérèses	37
5.2.1. Objectifs du traitement	37
5.2.2. Techniques.....	37
5.2.3. Abords veineux	37
5.2.4. Effets secondaires.....	37
5.2.5. Spécificités pédiatriques.....	38
5.3 Transplantation hépatique +/- cardiaque	38
5.4. Soutien médico-social, association de patients	39
5.4.1. Stratégies de soutien médico-sociales	39
5.4.2. Recours aux associations de patients.....	40
5.5. Situations particulières.....	40
5.5.1. Contraception	40
5.5.2. Grossesse	40
6. Coordination des soins, suivi et dépistage	42
6.1. Généralités.....	42
6.2. Première consultation	42
6.2.1. Check-list clinique	42
6.2.2. Check-list biologique	43
6.2.3. Imagerie vasculaire initiale	44
6.2.4. Maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables	44
6.3. Suivi.....	44
6.3.1. Autres professionnels de santé pouvant être impliqués dans la prise en charge	44
6.3.2. Check-list de la consultation de suivi	45
6.3.3. Points d'attention	45
6.4. Dépistage	46
6.4.1. Les enjeux du dépistage	46
6.4.2. Le dépistage en pratique	46
6.4.2.1. Recommandations	46
6.4.2.2. Situations nécessitant un dépistage	46
7. Enjeux de recherche à l'heure de la rédaction de ce document.....	48
Annexes	49
Références bibliographiques.....	67

Figures, tableaux et annexes

Figure 1. Résumé graphique présentant la démarche diagnostique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote face à un bilan lipidique évocateur.

Figure 2. Dépôts extravasculaires pouvant être observés chez un enfant atteint d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Figure 3. Dépôts extravasculaires pouvant être observés chez un adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Figure 4. Logigramme du diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale phénotypiquement homozygote.

Figure 5. Modalités de transmission des allèles conduisant à une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Figure 6. Logigramme du traitement de l'hypercholestérolémie familiale phénotypiquement homozygote.

Figure 7. Techniques d'épuration sur plasma et sang total.

Tableau 1. Diagnostics différentiels d'une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 2. Examens cardiovasculaires morphologiques à la recherche de complications athéroscléreuses avec leur fréquence.

Tableau 3. Examens cardiovasculaires pour le suivi pédiatrique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 4. Traitements pharmacologiques hypolipémiants ayant l'autorisation de mise sur le marché pour l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 5. Check-list des éléments cliniques à rechercher lors de la première consultation pour hypercholestérolémie familiale.

Tableau 6. Check-list des analyses biologiques à réaliser lors de la première consultation pour hypercholestérolémie familiale.

Tableau 7. Check-list des examens cardiovasculaires à réaliser chez l'enfant ou l'adulte asymptomatique atteint d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 8. Check-list des éléments des consultations de suivi des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Tableau 9. Hypercholestérolémie familiale de phénotype homozygote : nomenclature et étiologie génétiques.

Tableau 10. Techniques de LDL-aphérèse.

Tableau 11. Abords veineux pour les LDL-aphérèses.

Annexe 1. Liste des centres spécialisés dans la prise en charge des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et des laboratoires spécialisés dans la génétique des dyslipidémies génétiques.

Annexe 2. Méthodologie génétique.

Annexe 3. LDL-aphérèse.

Annexe 4. Diététique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Annexe 5. Fiches de suivi pour le patient et le médecin traitant à remettre lors de la première consultation suite à un dépistage positif de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Liste des abréviations

ABCG5	« ATP-Binding Cassette G5 »
ABCG8	« ATP-Binding Cassette G8 »
ACMG	« American College of Medical Genetics and Genomics »
AET	Apport Energétique Total
AGMI	Acide Gras Mono Insaturé
AGPI	Acide Gras Poly Insaturé
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALAT	Alanine Aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANGPTL3	Angiopoïétine like 3
ANHET.f	Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines (a)
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AO	Aorte
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
Apo	Apolipoprotéine
<i>APOB</i>	Gène codant pour l'apolipoprotéine B
<i>APOE</i>	Gène codant pour l'apolipoprotéine E
ARH	« Autosomal Recessive familial Hypercholesterolemia » : HF autosomique récessive
ASAT	Aspartate Aminotransférase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CDCA	Acide chénodésoxycholique
CEDRA	Centre d'Expertise des Dyslipidémies RAres
CNAM	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
CPK	Créatine PhosphoKinase
CT	Cholestérol Total
CV	Cardiovasculaire
DALI	« Direct Adsorption of Lipoproteins »
DFPP	Double filtration plasmaphérèse
EAL	Exploration d'une Anomalie Lipidique
EAS	« European Atherosclerosis Society »
ECG	Electrocardiogramme
ETT	Echographie Transthoracique
GGT	Gamma-Glutamyl Transférase
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	« High Density Lipoprotein » : lipoprotéines de haute densité
HDLc	« High Density Lipoprotein cholesterol » : cholestérol contenu dans les HDL
He	Hétérozygote
HF	Hypercholestérolémie Familiale
HFHe	Hypercholestérolémie Familiale hétérozygote
HFHo	Hypercholestérolémie Familiale homozygote
HICC	« HoFH International Clinical Collaboration »
Ho	Homozygote
HTA	Hypertension Artérielle
i-ANGPTL3	Inhibiteur d'ANGPTL3

IC	Intervalle de Confiance
IDE	Infirmier(ère) Diplômé(e) d'Etat
IDM	Infarctus Du Myocarde
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
i-PCSK9	Inhibiteur de PCSK9
IQR	« InterQuartile Range » : écart interquartile
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IV	Intraveineux
Lp(a)	Lipoprotéine (a)
LDL	« Low Density Lipoprotein » : lipoprotéines de faible densité
LDLc	« Low Density Lipoprotein cholesterol » : cholestérol contenu dans les LDL
LDLR	Récepteur aux LDL
LDLRAP1	« LDLR Adaptor Protein 1 »
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MI	Membres Inférieurs
MTP	Protéine de transfert microsomal des triglycérides
NSFA	Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	« Next Generation Sequencing » : séquençage de nouvelle génération
NPC1L1	« Niemann-Pick C1 Like 1 »
PEC	Prise En Charge
PCSK9	Proprotéine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RA	Rétrécissement Aortique
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SC	Sous-cutané
TCA	Trouble du Comportement Alimentaire
TG	Triglycérides
TSA	Troncs Supra-Aortiques
TSH	« Thyroid Stimulating Hormone » : thyroïdostimuline
UTR	« Untranslated Region » : région non traduite
VLDL	« Very Low Density Lipoprotein » : lipoprotéines de très faible densité
VLDLc	« VLDL cholesterol » : cholestérol contenu dans les VLDL
VSI	Variant de Signification Incertaine ou VUS : « Variant of Uncertain Significance »
XCT	Xanthomatose Cérébrotendineuse

1. Introduction

L'hypercholestérolémie familiale (HF) homozygote (HFHo) est une maladie génétique rare, (prévalence estimée entre 1/1 000 000 et 1/300 000), consécutive à des variants causaux bi-alléliques des gènes impliqués dans la régulation du métabolisme des lipoprotéines de faible densité (LDL). Ils induisent une hypercholestérolémie majeure, avec des concentrations de LDL-cholestérol (LDLc) habituellement comprises entre 4 et 12 g/L dès la naissance.

Un patient atteint d'HFHo a hérité le plus souvent d'un variant causal de chacun de ses parents, qui sont eux-mêmes atteints d'HF hétérozygote (HFHe). Ces derniers présentent donc une hypercholestérolémie importante, d'intensité moindre que celle de leur enfant homozygote, mais qui devra également être prise en charge.

L'élévation majeure du LDLc provoque des dépôts de cholestérol intravasculaires (athérome sévère prématuré), engageant précocement le pronostic vital. Les dépôts de cholestérol extravasculaires (tendineux, cutanés et ophtalmiques) permettent souvent un diagnostic précoce par des praticiens alertés : pédiatres et/ou médecins généralistes.

En l'absence de diagnostic et de traitement précoce, les complications cardiovasculaires sont majeures. Elles comportent souvent dès la petite enfance, une maladie coronaire évolutive (athérome sténosant) et des sténoses aortiques supra-valvulaires, pouvant se compliquer d'infarctus du myocarde (IDM) et de mort subite.

Ainsi le diagnostic doit être le plus précoce possible, dès les premières années de vie. Dès que le diagnostic est suspecté par l'observation de dépôts de cholestérol tendineux et/ou cutanés et/ou ophtalmiques, associés à une élévation majeure du LDLc (à partir de concentrations proches de 4 g/L), l'enfant doit être adressé à un centre spécialisé (cf. liste **Annexe 1**) pour une prise en charge (PEC) sans délai (**Figure 1**).

Les diagnostics différentiels sont exceptionnels. Ils se résument aux causes d'hypercholestérolémie secondaire (cholestases, syndromes néphrotiques et hypothyroïdies sévères), aux sitostérolémies et aux xanthomatoses cérébrotendineuses, pour ce qui est des xanthomes. Ces pathologies relèvent de PEC spécialisées spécifiques.

Les complications cardiovasculaires (CV) doivent être dépistées dès le diagnostic et très régulièrement évaluées. Ceci nécessite un suivi par des équipes multidisciplinaires associant des pédiatres et des médecins spécialisés en lipidologie, des cardiopédiatres puis des cardiologues adultes, des spécialistes d'imagerie CV et des spécialistes des aphérèses, au sein de centres experts.

Le traitement mis en place précocement associe des combinaisons de médicaments visant à abaisser le LDLc (statines, ézétimibe, inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), inhibiteurs de l'angiopoïétine like 3 (ANGPTL3), inhibiteurs de la protéine de transfert microsomal des triglycérides (MTP) et des séances itératives de LDL-aphérèse (épuration extracorporelle du cholestérol) dans les cas les plus sévères.

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

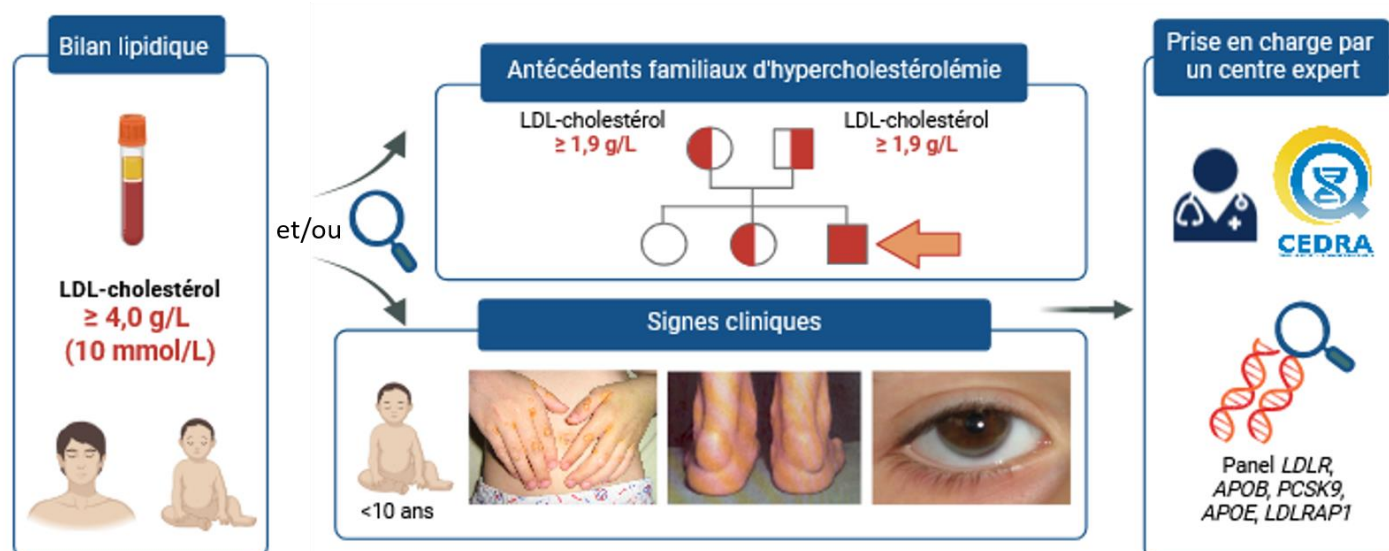
L'objectif principal de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la PEC diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de

soins particulier d'un patient atteint d'HFHo. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la PEC et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

L'un des objectifs de ce PNDS est de servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste du Centre d'Expertise des Dyslipidémies RAres (CEDRA), pour établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cadre d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection ALD17 (Maladies Métaboliques Héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé).

Ce PNDS qui correspond aux connaissances en 2025 ne peut cependant envisager tous les cas spécifiques, les comorbidités ou complications particulières, les particularités thérapeutiques, l'ensemble des protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut donc pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de PEC possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiées sont organisées par CEDRA. Ce PNDS devra être mis à jour en fonction des nouvelles données validées. Il 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 (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : <http://www.has-sante.fr>). Un document plus détaillé ayant servi de base à son élaboration (argumentaire scientifique), comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées est disponible sur le site internet de la HAS.



Critères actualisés issus de EAS en 2023 pour le diagnostic de l'HFHo (cf. ref 1)

Critères clinico-biochimiques

- Critère LDLc :

Une concentration de LDLc sans traitement ≥ 4 g/L (10 mmol/L) suggère une HFHo nécessitant des investigations plus approfondies pour confirmer le diagnostic.

- Critères supplémentaires :

- Xanthomes cutanés, tubéreux, ou tendineux avant l'âge de 10 ans

et/ou

- Concentrations de LDLc élevées sans traitement compatibles avec une HFHe chez les deux parents*

Critères génétiques

- Présence de variants causaux bi-alléliques monogéniques sur un des quatre gènes suivants : *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, ou *LDLRAP1* ; ou de variants causaux bi-alléliques digéniques sur deux des quatre gènes suivants : *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* et *APOE*.

Figure 1. Résumé graphique présentant la démarche diagnostique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote face à un bilan lipidique évocateur. Devant une concentration de LDLc ≥ 4 g/L, des antécédents familiaux d'hypercholestérolémie (LDLc supérieur ou égal à 1,9 g/L) et des signes cliniques caractéristiques de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (xanthomes cutanés, tendineux, tubéreux voire arc cornéen précoce) doivent être recherchés. Si une hypercholestérolémie familiale homozygote est suspectée, le patient doit être adressé à un centre expert de la pathologie, qui établira un diagnostic génétique (par la recherche de variants causaux bi-alléliques des gènes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *APOE* et *LDLRAP1*), et qui encadrera la prise en charge hypocholestérolémiante et cardiologique.

* : dans les formes digéniques (rares), un parent peut avoir des concentrations de LDLc normales et l'autre peut avoir des concentrations de LDLc compatibles avec une HFHo. Dans la forme récessive (*LDLRAP1*, extrêmement rare), les deux parents ont des concentrations de LDLc normales.

2. Synthèse destinée au médecin traitant

L'HFHo est une maladie rare (prévalence de 1/300 000), devant être suspectée par le médecin généraliste ou le pédiatre devant des dépôts cutanés de cholestérol chez le jeune enfant : xanthomes plans cutanés (pouvant atteindre toutes les parties du corps, comme le dos, le sillon interfessier etc.), xanthomes tendineux (tendons d'Achille ou tendons des extenseurs des mains), xanthomes tubéreux (coudes, genoux), xanthélasmas, arcs cornéens. Un autre mode de découverte peut être une concentration de LDLc plasmatique très élevée entre 4 et 12 g/L (bien que certains patients atteints d'HFHo puissent présenter des concentrations de LDLc inférieures à 4 g/L), découverte lors d'un dépistage familial en cascade, et/ou lors d'une maladie CV ischémique précoce (dont la mort subite). La maladie peut parfois être découverte fortuitement chez le jeune adulte dans certaines formes un peu moins sévères, ou chez des migrants hors système de santé.

Même devant une concentration de LDLc supérieure ou égale à 4 g/L, les causes secondaires, peu fréquentes chez le jeune enfant, doivent être éliminées : cholestases, syndromes néphrotiques et hypothyroïdies sévères. En cas de xanthomes sans hypercholestérolémie majeure, d'exceptionnelles sitostérolémies et xanthomatoses cérébrotendineuses doivent être recherchées.

Une hypercholestérolémie primaire (LDLc \geq 4 g/L) et/ou des dépôts cutanés ou tendineux de cholestérol et/ou une atteinte CV athéromateuse précoce chez un enfant et/ou un jeune adulte, doivent faire évoquer le diagnostic et conduire à adresser le patient à un centre expert de la PEC de la maladie (cf. liste **Annexe 1**, <https://fr.ap-hm/site/cedra>).

Le diagnostic étiologique est établi par la mise en évidence de variants causaux bi-alléliques affectant les gènes codants pour des protéines impliquées dans la clairance hépatique des LDL : *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *APOE*, voire *LDLRAP1* (gène codant pour la protéine « LDLR Adaptor Protein 1 ») lors d'une présentation récessive.

La découverte chez un patient d'une hypercholestérolémie homozygote doit systématiquement faire rechercher une HF chez tous les apparentés (dépistage familial en cascade).

La sévérité de la maladie est due à une atteinte athéromateuse sévère et évolutive, débutant souvent dans les premières années de vie. Elle affecte préférentiellement les artères coronaires, la valve aortique, mais aussi les artères périphériques (carotides, aorte, rénales, mésentériques, fémorales). Dès la petite enfance, cette atteinte athéromateuse peut se compliquer d'évènements CV ischémiques majeurs très précoces (IDM, sténose serrée supra aortique avec risque de mort subite).

Le diagnostic puis le suivi doivent être assurés par des équipes multidisciplinaires associant des pédiatres et des médecins lipidologues, cardiologues, spécialistes des aphérèses et de l'imagerie CV, biologistes et généticiens spécialistes de la maladie.

Le traitement doit être débuté dès le diagnostic et doit viser à :

- abaisser le LDLc le plus bas possible
- prévenir et/ou traiter les complications CV.

Les traitements hypocholestérolémiants sont prescrits le plus précocement possible et en association combinant : statines (forte puissance à forte dose, selon la tolérance) et ézétimibe puis inhibiteurs de PCSK9 (i-PCSK9). L'escalade des traitements doit être discutée en RCP régionale voire nationale CEDRA (organisée de manière mensuelle) (<https://fr.ap-hm/site/cedra>). De nouveaux

traitements hypocholestérolémiants d'exception agissent même en l'absence de récepteurs aux LDL (LDLR) fonctionnels : inhibiteurs d'ANGPTL3 (i-ANGPTL3) et inhibiteurs de MTP. Une discussion lors des RCP nationales du réseau CEDRA concernant l'introduction de ces nouveaux traitements est fortement préconisée pour l'évinacumab et le lomitapide. Le traitement hypocholestérolémiant de recours en cas de résistance thérapeutique implique des séances itératives de LDL-aphérèse (épuration extracorporelle du cholestérol) qui permettent une baisse du LDLc de l'ordre de 70% à l'issue de la séance, et de 30% en chronique. Ces séances sont réalisées dans des services hospitaliers spécialisés avec une fréquence hebdomadaire ou bimensuelle. Dans des situations exceptionnelles, le recours à une transplantation hépatique voire à une double greffe (hépatique et cardiaque) peut être discuté.

Les complications CV doivent être dépistées dès le diagnostic et régulièrement évaluées, par des équipes de cardiologues et de radiologues spécialisés. Le dépistage CV doit comprendre une exploration appropriée des artères coronaires et de leurs ostia (échographie cardiaque et coroscanner), de la valve aortique (sténose supra-valvulaire fréquente) par EchoDoppler cardiaque, de l'aorte (EchoDoppler et scanner aortique) et des troncs supra-aortiques (EchoDoppler TSA). Une évaluation CV annuelle est préconisée en tenant compte du ratio risque / bénéfice des explorations scanographiques en lien avec les irradiations, particulièrement chez l'enfant, et du degré de non-contrôle de l'hypercholestérolémie.

Le patient nécessite une PEC à 100%. Des associations de patients existent et leurs coordonnées doivent être délivrées aux patients atteints d'HFHo : ANHET.f (Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines (a)), association de patients atteints d'HF que ce soit dans sa forme fréquente (hétérozygote) ou rare (homozygote)) (<https://www.anhet.fr/>), et l'Alliance Maladies Rares (<https://alliance-maladies-rares.org/>). L'HFHo figure dans ORPHANET avec le code 391665.

3. Circonstances de découverte, diagnostic

3.1. Diagnostic clinique

3.1.1. Objectifs

- Identifier rapidement les patients suspects d'HFHo pour un diagnostic précoce
- Eliminer un diagnostic différentiel
- Connaître la procédure de confirmation diagnostique
- Rechercher les complications

3.1.2. Professionnels impliqués

La PEC d'un patient enfant ou adulte avec une HFHo est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier d'un centre de référence ou de compétence CEDRA. Les différents professionnels pouvant intervenir dans le suivi et la PEC dès l'âge pédiatrique sont :

- Médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste)
- Pédiatre lipidologue / Pédiatre de spécialité
- Lipidologue adulte (endocrinologue, cardiologue, interniste, médecin vasculaire)
- Cardio-pédiatre / Cardiologue
- Spécialiste en imagerie CV pédiatrique
- Biologiste
- Généticien(enne)
- Selon les complications : Chirurgien(enne) cardiaque pédiatrique-adulte / Chirurgien(enne) vasculaire / Médecin neuro vasculaire / Médecin vasculaire
- Conseiller(ère) en génétique
- Puéricultrice/ Infirmier(ère) Diplômé(e) d'Etat (IDE)
- Diététicien(enne)
- Psychologue
- Assistant(e) social(e)

3.1.3. Circonstances cliniques de découverte / suspicion diagnostique

Il est important d'établir un diagnostic le plus tôt possible pour limiter le risque de complications CV (2). Le diagnostic est généralement posé dans l'enfance, et parfois trop tardivement à l'âge adulte. En effet, l'âge médian au diagnostic varie selon les cohortes entre 12 et 24 ans (2,3), et se situe à 17,5 ans dans REFERCHOL, le registre français de l'HF (données non publiées). Plus le phénotype clinique est sévère, plus le diagnostic est précoce. Ainsi, il peut se poser à l'âge adulte souvent dans des formes plus atténuées, avec un âge médian au diagnostic allant jusqu'à 37 ans en cas de variant non-nul du *LDLR* (perte de fonction partielle) *versus* 10 ans en cas de variant nul/nul (perte de fonction complète) (voir chapitre 3.3. Diagnostic génétique et **Annexe 2**) (3).

Le diagnostic sera suspecté chez le patient sur les résultats d'un bilan lipidique réalisé fortuitement ou dans le cadre d'un dépistage familial en cascade ou en raison de signes/circonstances cliniques évocateurs. Un événement CV athérosclérotique ou la découverte

d'un rétrécissement aortique (RA) chez un enfant ou un jeune adulte doivent faire rechercher systématiquement une hypercholestérolémie chez le patient et chez ses apparentés du premier degré. On retrouve dans la cohorte française de patients pris en charge entre 1976 et 2015 l'existence dans 94% des cas d'une histoire familiale d'accidents CV (4). L'identification d'une HFHo doit systématiquement faire rechercher une HF chez tous les apparentés. Devant la notion d'HFHe chez les deux parents ou devant des concentrations de LDLc élevées sur leurs bilans lipidiques respectifs ($\text{LDLc} \geq 1,9 \text{ g/L}$), une HFHo doit être recherchée chez les enfants. De façon exceptionnelle, dans les formes digéniques, un parent peut avoir des concentrations de LDLc normales et l'autre parent porteur de 2 allèles mutés sur deux chromosomes différents, présente des concentrations de LDLc correspondant à une forme HFHo (cf **Figure 4**).

3.1.4. Evaluation clinique

3.1.4.1. Chez l'enfant

La maladie doit être évoquée :

1/ devant des dépôts extravasculaires de cholestérol (**Figure 2**):

- Les xanthomes plans cutanés sont des lésions de couleur jaune-chamois (rarement rouge-orangé) formées par des macrophages riches en dépôts lipidiques.
Les xanthomes plans sont situés aux plis des coudes, des poignets, sur les mains (vérifier les espaces interdigitaux), les genoux, les chevilles, les pieds, le tronc et les fesses. Ils sont observables dans les premières années de vie.
- Les xanthomes tubéreux sont des nodosités sous-cutanées (SC) indolores souples puis fermes situées sur les faces d'extension des coudes et des genoux. Leur taille est variable de quelques millimètres à plusieurs centimètres avec des couleurs variables (cf. supra).
- Les xanthomes tendineux (tendon d'Achille, tendons extenseurs des doigts, tendons rotuliens) apparaissent plus tardivement chez l'enfant.

Les xanthomes cutanés, tendineux, et tubéreux sont très fréquents dans l'HFHo. Leur découverte avant l'âge de 10 ans est fortement évocatrice du diagnostic. Les xanthomes tendineux sont moins spécifiques puisqu'ils s'observent également lors des HFHe sévères mais avec des dimensions moindres et une survenue plus tardive. Dans la cohorte française comprenant 53 patients atteints d'HFHo, 91% des patients avaient des xanthomes, tous apparus avant l'âge de 10 ans (4). Dans une cohorte internationale, 68,7% des patients avaient des xanthomes au diagnostic (2).

- La survenue d'arcs cornéens est inconstante chez l'enfant. Leur prévalence augmentera avec l'âge.
- La présence de xanthélasmas, dépôts jaune-orangés sur les paupières, est rare dans la petite enfance, mais leur prévalence s'accroîtra avec l'âge.

2/ devant des signes évocateurs ou la survenue d'une complication CV précoce dans l'enfance (voir chapitre 4 « Complications cardiovasculaires, prise en charge et suivi ») :

- Une douleur thoracique à l'effort, une dyspnée d'effort, une lipothymie ou syncope à l'effort, ou la survenue d'un évènement CV ischémique dans l'enfance. Dans la cohorte française de 2017, l'âge moyen de survenue d'un évènement CV était de $19,0 \pm 8,2$ ans (4). Des syndromes coronariens aigus fatals ont été rapportés dès l'âge de 3 ans.
- Un souffle systolique de RA supra-valvulaire peut être mis en évidence dès l'enfance : l'âge médian de découverte rapporté est de $18,5 \pm 10,5$ ans.

L'ensemble de ces circonstances chez un enfant ou un adulte jeune doit systématiquement conduire à la réalisation d'un bilan lipidique.

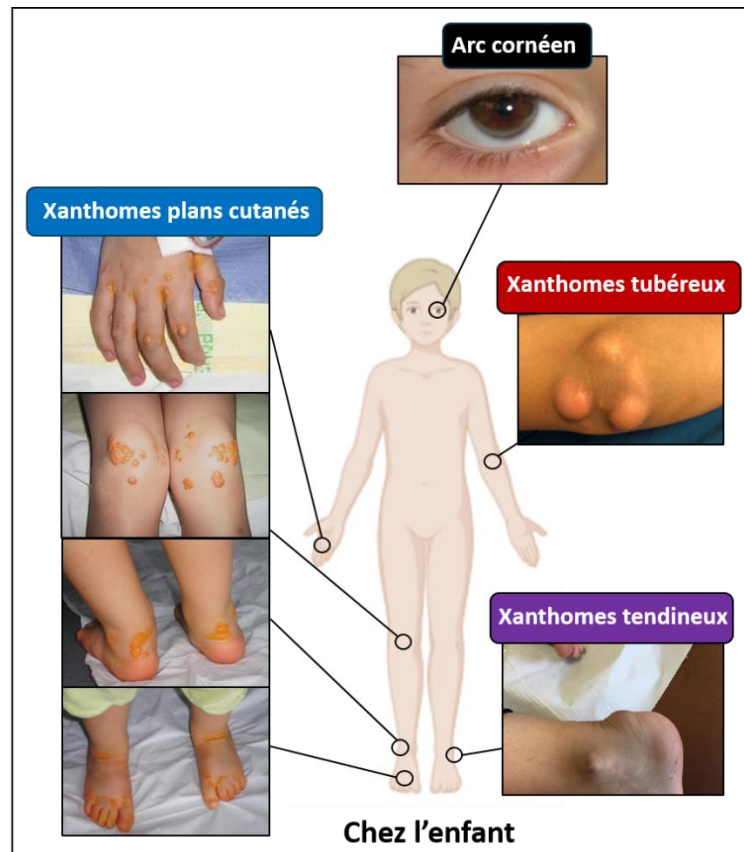


Figure 2. Dépôts extravasculaires pouvant être observés chez un enfant atteint d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

3.1.4.2. Chez l'adulte

Plus rarement, le diagnostic peut être porté à l'âge adulte, généralement avant l'âge de 40 ans (1,4–6). Au vu de la prévalence de l'HFHe et du nombre d'HFHo diagnostiquées, il est hautement probable que des patients HFHo avec un phénotype atténué soient largement sous-diagnostiqués ou classés comme hétérozygotes sévères en l'absence de diagnostic génétique. Ceci souligne l'intérêt d'un diagnostic génétique dans les formes d'HFHe sévères.

Les manifestations cliniques chez l'adulte sont similaires à celles décrites plus haut chez l'enfant (**Figure 3**). Le diagnostic doit également être évoqué lors de la survenue d'un évènement CV ischémique précoce à l'âge adulte. L'âge au diagnostic le plus élevé dans la cohorte française était

de 36 ans (4). Dans une méta-analyse publiée en 2022, l'âge médian de survenue d'un IDM était de 24 ans (IQR (19-30)) et de 32 ans (IQR (26-38)) pour le premier geste de revascularisation (7).

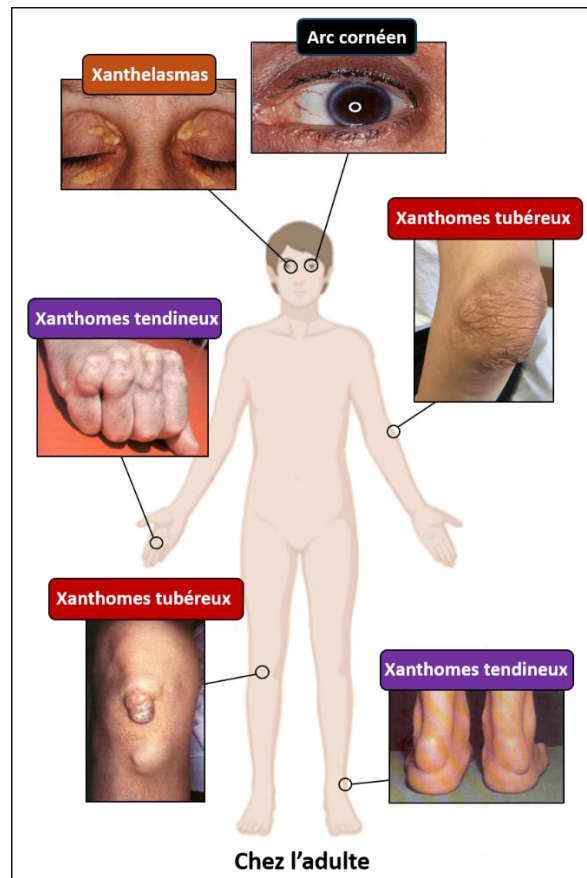


Figure 3. Dépôts extravasculaires pouvant être observés chez un adulte atteint d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Par rapport à un sujet atteint d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, les caractéristiques les plus typiques rencontrées chez l'adulte atteint par la forme homozygote sont l'intensité et la précocité des xanthomes tendineux ainsi que la présence de xanthomes tubéreux au regard des coudes et des genoux.

3.1.4.3. Examen clinique complet

Chez l'enfant, une HFHo n'a pas d'impact sur la croissance staturopondérale ou le développement pubertaire. L'examen clinique complet permet d'éliminer notamment une hépatosplénomégalie, un ictère, un retard des acquisitions neurocognitives ou encore des œdèmes des membres inférieurs ou des paupières, chacun de ces signes devant faire évoquer un diagnostic différentiel (cf. **Tableau 1**) (8). L'examen clinique complet doit comporter une recherche de dépôts extravasculaires de cholestérol et un examen CV complet (cf. supra).

3.1.4.4. Recherche de facteurs de risque cardiovasculaire associés

Il faut rechercher les autres facteurs de risque CV, notamment :

- Dépister une hypertension artérielle (HTA)
- Rechercher un tabagisme actif dès l'adolescence et/ou autres addictions

- Dépister un diabète
- Recenser l'âge de survenue des premières complications CV ischémiques chez les apparentés
- Doser la lipoprotéine (a) (Lp(a))
- Réaliser les courbes de croissance et d'IMC pour évaluer l'existence d'un surpoids / obésité et disposer d'un point de repère pour le suivi.

3.1.5. Diagnostic biologique

Selon les critères diagnostiques définis par l' « European Atherosclerosis Society » (EAS) en 2023, quel que soit l'âge du patient, le diagnostic d'HFHo doit être suspecté lorsque que les concentrations plasmatiques de LDLc sont ≥ 4 g/L sans traitement, après exclusion des causes secondaires d'hypercholestérolémie sévère (cholestases, syndromes néphrotiques et hypothyroïdies sévères) (1). Des concentrations inférieures à 4 g/L, notamment chez les enfants, ne doivent pas conduire à infirmer le diagnostic.

En général, les concentrations de cholestérol total (CT) se situent entre 6-12 g/L avec des concentrations de LDLc proches de 6 g/L (1).

Chez les patients diagnostiqués à l'âge adulte, le LDLc dépasse rarement 6 g/L sans traitement, contrairement aux enfants, possiblement du fait d'un biais de survie (9). Ceci correspondrait à la présence de variants causaux moins sévères ou encore plus rarement à des formes digéniques.

Les formes génétiques d'hypercholestérolémie sont classiquement des hypercholestérolémies pures, mais lors de fortes élévations du LDLc, la triglycéridémie peut également être discrètement augmentée et/ou la concentration du cholestérol des lipoprotéines à haute densité (HDLc) légèrement abaissée, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (2,9). L'évaluation sera complétée par un dosage de la Lp(a), cofacteur de risque CV indépendant.

3.2. Diagnostic différentiel

Il existe plusieurs causes secondaires d'hypercholestérolémie, mais aucune n'explique des formes aussi sévères que l'HFHo, à l'exception des cholestases sévères. La cholestase hépatique telles que la cirrhose biliaire primitive et les obstacles de la voie biliaire principale (lithiase, cancer) chez l'adulte ou les anomalies des voies biliaires (ex: atrésie des voies biliaires, syndrome d'Alagille, kyste du cholédoque) chez l'enfant et l'hypothyroïdie sévère peuvent entraîner des hypercholestérolémies marquées. Le syndrome néphrotique et certains traitements immunomodulateurs entraînent parfois des hypercholestérolémies importantes, cependant le phénotype comporte alors souvent une dyslipidémie mixte.

Dans de très rares cas, des xanthomes cutanés peuvent être observés lors de gammopathies monoclonales de type myélome (avec ou sans hypercholestérolémie associée) (10).

Certaines formes d'HFHe (un seul allèle muté), dont le phénotype serait sévère ou aggravé par des causes secondaires, peuvent créer des hésitations diagnostiques qui seront levées par l'enquête familiale et le séquençage de nouvelle génération (NGS). Les xanthomes tubéreux ou les xanthomes plans des plis palmaires pourraient prêter à confusion lors des dysbêtalipoprotéïnémies ; mais alors

la dyslipidémie est mixte et fluctuante. La transmission est généralement récessive et le dosage de l'apolipoprotéine B (Apo B) est normal ou peu élevé (CT/Apo B > 2,7 (g/g)).

Le diagnostic différentiel de l'HFHo doit faire évoquer deux autres maladies rares liées à des anomalies du métabolisme des lipides :

(i) La **xanthomatose cérébrotendineuse** (XCT, OMIM # 213700) (11). Cette maladie autosomique récessive du métabolisme hépatique des stérols est causée par des variants pathogènes du gène *CYP27A1*, qui code pour la stérol 27-hydroxylase. La diminution de son activité altère la synthèse des acides biliaires, qui se traduit en amont par une augmentation de la concentration du cholestanol sérique et des dérivés biliaires urinaires avec en aval une baisse de l'acide chénodésoxycholique (CDCA). Une hypercholestérolémie modérée peut parfois être observée, sans commune mesure avec l'intensité des xanthes tendineux souvent très volumineux.

L'accumulation de stérols, principalement dans le cerveau, le cristallin et les tendons, est à l'origine des manifestations cliniques caractéristiques de la XCT. La symptomatologie clinique se caractérise par un ensemble de manifestations comprenant l'ictère néonatal, une diarrhée réfractaire, une cataracte juvénile, des **xanthes tendineux**, une ostéoporose et un large éventail de manifestations neuropsychiatriques. Le phénotype est variable et certains patients adultes atteints de XCT développent des xanthes tendineux sévères et évolutifs sans signes neurologiques ou complications digestives alors que leurs concentrations de LDLc sont peu élevées. Ces malades peuvent présenter à terme un athérome évolutif. Le diagnostic est apporté par le dosage sérique du cholestanol et l'identification de variants pathogènes bi-alléliques de *CYP27A1*.

(ii) La **sitostérolémie** (OMIM #210250, et #618666) (12). Cette maladie autosomique récessive, est caractérisée par une perturbation du métabolisme des stérols aboutissant à une accumulation de phytostérols (stérols végétaux) et de cholestérol consécutive à leur défaut d'excrétion biliaire. Ces modifications se traduisent par une forte augmentation des concentrations sériques du sitostérol, du campesterol et du stigmasterol.

Les patients atteints de sitostérolémie présentent une hypercholestérolémie modérée à élevée avec une intensité des xanthes tendineux et tubéreux et des xanthélasmas souvent disproportionnée par rapport à l'hypercholestérolémie. Du fait de la récessivité, les deux parents ne sont ni xanthomateux ni hypercholestérolémiques. Une athérosclérose coronarienne prématurée a été rapportée. Les phénotypes sont plus variés et comprennent notamment une hémolyse, une splénomégalie et des anomalies plaquettaires. La sévérité plus variable que celle retrouvée dans l'HFHo pourrait être liée à la dépendance aux apports alimentaires en stérols végétaux.

Cette maladie est causée par des variants pathogènes bi-alléliques (homozygote/hétérozygote composite) de type perte de fonction d'un des gènes codant pour les transporteurs « ATP-Binding Cassette G5 » (*ABCG5*) ou « ATP-Binding Cassette G8 » (*ABCG8*). Le diagnostic est apporté par le dosage sérique des phytostérols (sitostérol, campesterol et stigmasterol) et l'identification de variants pathogènes bi-alléliques d'*ABCG5* ou d'*ABCG8*.

L'ézétimibe, inhibiteur du transporteur « Niemann-Pick C1 Like 1 » (NPC1L1) permettant l'absorption intestinale des stérols alimentaires (d'origine animale et végétale), en association avec

un régime alimentaire visant à restreindre l'apport de ces stérols, abaisse les concentrations sériques de sitostérol et de cholestérol chez les patients sitostérolémiques.

ETIOLOGIE	CLINIQUE	EXAMENS
Cholestase	Ictère, prurit	Bilan hépatique (GGT et bilirubine élevés)
Syndrome néphrotique	Œdèmes	Adulte : Protéinurie > 3 g/L Enfant : Prot U/ Créat U > 200 mg/mmol Hypoalbuminémie
Hypothyroïdie	Signes de myxœdème	TSH anormale
Sitostérolémie	Xanthomes avec hypercholestérolémie modérée	Sitostérol élevé / NGS
Xanthomatose cérébrotendineuse	Xanthomatose tendineuse et tubéreuse avec hypercholestérolémie modérée Retard mental, ataxie (Inconstants)	Cholestanol élevé / NGS
Xanthélasma, xanthomes et xanthogranulomes nécrobiotiques	Associations à certaines hémopathies	NFS, biopsies
HFHe sévère	Sémiologie proche mais d'apparition plus tardive	Génétique

Tableau 1. Diagnostics différentiels d'une hypercholestérolémie familiale homozygote.

3.3. Diagnostic génétique

3.3.1. Modalités

Le diagnostic génétique fournit un diagnostic étiologique de certitude et peut guider le choix du traitement. Le diagnostic moléculaire est effectué au sein de laboratoires autorisés, sous la responsabilité de biologistes agréés par l'Agence de BioMédecine à partir d'un prélèvement de sang total effectué en centre hospitalier (liste des laboratoires spécialisés dans la génétique des dyslipidémies génétiques en **Annexe 1**). Le patient, en âge de signer, doit obligatoirement signer un consentement pour l'analyse génétique; s'il est mineur, les deux parents doivent donner leur accord et signer également le consentement. Les résultats sont transmis au prescripteur dans un délai variable (en général 4 à 9 mois). Celui-ci devra les communiquer aux parents ou à l'intéressé majeur en expliquant les enjeux.

Les résultats d'un test génétique doivent être remis directement au patient par un médecin compétent en génétique médicale (généticien, généticien clinicien, ou un autre médecin formé).

Le médecin doit expliquer les résultats, leur signification, les conséquences éventuelles pour la santé, ainsi que les options de suivi ou de prise en charge.

Le rendu se fait généralement lors d'une consultation dédiée, où le patient peut poser des questions.

Le patient reçoit un compte-rendu écrit officiel du test génétique. Ce compte-rendu doit être clair, compréhensible et comporter des explications sur la nature du test, ses limites, les résultats interprétés. Ces résultats sont confidentiels et soumis au secret médical. Remettre ces résultats à des tiers ne peut se faire qu'avec l'accord explicite du patient.

3.3.2. Nomenclature

Le terme d'hypercholestérolémie familiale homozygote a été employé depuis plusieurs décennies pour désigner les formes phénotypiquement sévères, causées par des variants délétères affectant deux allèles (bi-alléliques). Une nouvelle terminologie a été adoptée en 2023 suite à la publication du consensus de l'EAS (1) : en cas de forme sévère telle que définie dans ces recommandations, mais sans diagnostic génétique, le terme **d'HF homozygote phénotypique** est employé ; si la caractérisation génétique a été réalisée, il convient d'utiliser la terminologie explicitée ci-dessous et dans la **Figure 4**.

Les formes bi-alléliques surviennent en présence de deux variants causaux d'hypercholestérolémie monogénique :

- hypercholestérolémie de **transmission autosomique semi-dominante**, impliquant des variants sur les gènes :
 - *LDLR*, perte de fonction
 - *APOB*, défaut de liaison au LDLR
 - *PCSK9*, gain de fonction
 - *APOE*, perte de fonction, en particulier le variant p.Leu167del (13–15)
- hypercholestérolémie de **transmission autosomique récessive (ARH)**, lorsque le gène *LDLRAP1* est concerné.

3.3.2.1. L'hypercholestérolémie familiale de transmission **autosomique semi-dominante**

L'**HF bi-allélique de transmission autosomique semi-dominante** a une prévalence d'environ 1/300 000 (1), mais peut être plus fréquente en cas d'effet fondateur dans certaines populations et/ou de mariages consanguins. Les deux variants peuvent être :

- situés sur le même gène (**forme monogénique**) et seront alors transmis par le père et la mère qui exprimeront tous les deux un phénotype d'HF *mono-allélique* (phénotype hétérozygote), moins sévère. Ce sont les cas les plus fréquents, avec par ordre décroissant d'implication : *LDLR* (85-90%), *APOB* (5-10%) et *PCSK9* (1-3%). Il s'agira d'un :

- **génotype homozygote**, si les deux variants sont identiques (variants bi-alléliques identiques d'une forme monogénique),
- **hétérozygote composite** si les deux variants sont différents (variants bi-alléliques différents d'une forme monogénique). Le phénotype est homozygote, bien que la description moléculaire utilise le terme « hétérozygote ».

- situés sur deux gènes différents (plus rare) : il s'agit alors d'une **HF bi-allélique digénique** également appelée **HF double hétérozygote** (variants digéniques). 90 à 95% de ces formes sont dues à des variants sur les gènes *LDLR* et *APOB*, 2 à 5% sur les gènes *LDLR* et *PCSK9* et moins de 2% sur les gènes *APOB* et *PCSK9* (**Figure 5**). Les deux variants peuvent être transmis, soit par le père et la mère (un chacun), qui exprimeront tous les deux un phénotype hétérozygote d'HF mono-allélique, soit exceptionnellement par un seul des parents, qui présentera également un phénotype sévère, alors que l'autre parent aura un phénotype normal. Les porteurs de variants délétères sur les gènes *LDLR* et *APOE* peuvent également présenter un phénotype HFHo (pénétrance incomplète).

3.3.2.2. L'hypercholestérolémie familiale **bi-allélique de transmission autosomique récessive**

Elle est causée par deux variants bi-alléliques sur le gène *LDLRAP1* (**Figure 5**). Cette forme représente moins de 1% des formes sévères. Elle survient souvent dans un contexte de consanguinité. Il s'agira dans la plupart des cas d'un **homozygote**, lorsque les deux variants situés sur les deux allèles sont identiques. Dans de plus rares cas, il pourra s'agir d'un **hétérozygote composite** lorsque les deux variants situés sur les deux allèles sont différents. Les parents, porteurs asymptomatiques d'un seul variant (génotype hétérozygote), présentent des concentrations en LDLc normales.

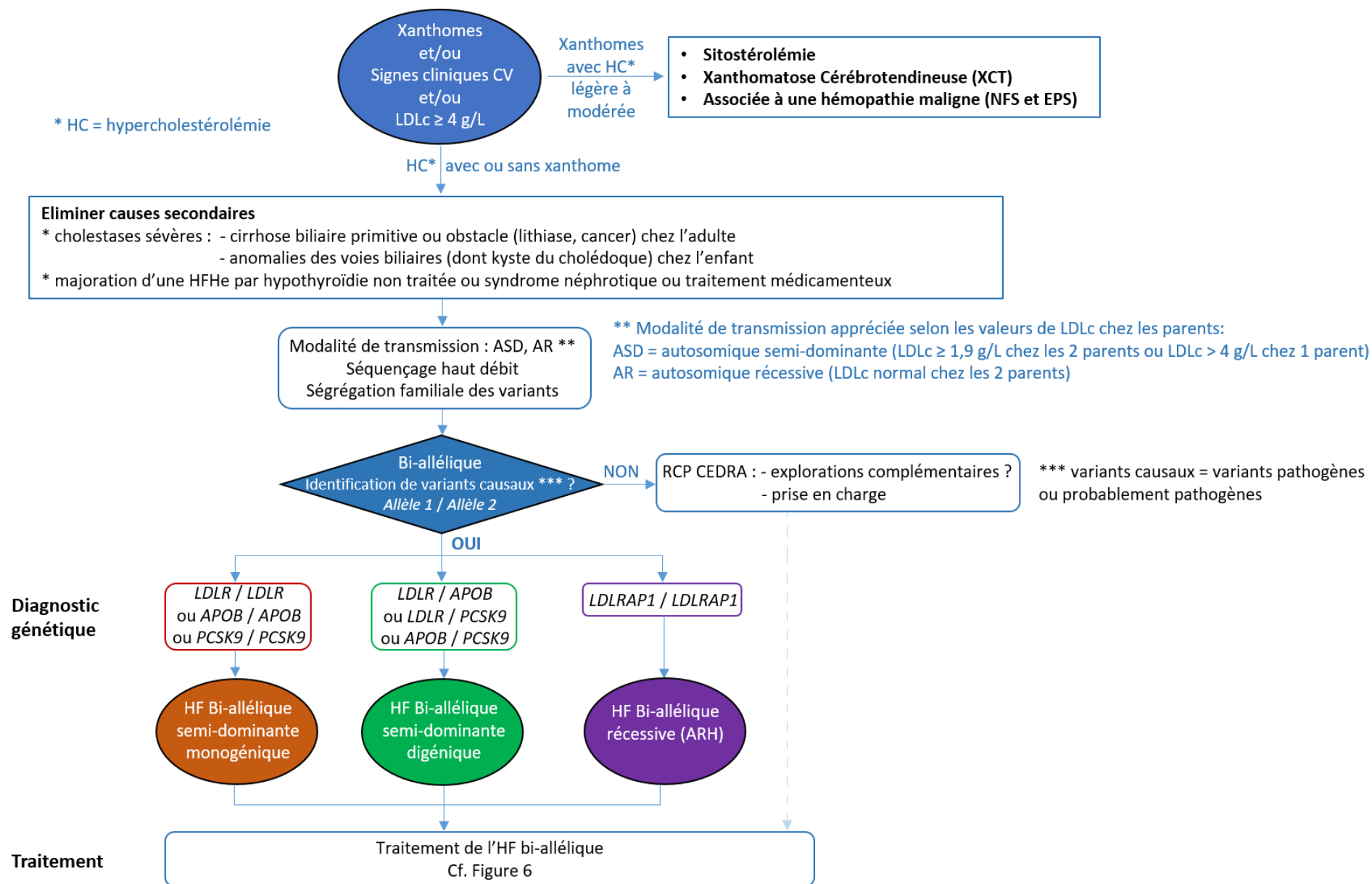


Figure 4. Logigramme du diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale phénotypiquement homozygote.

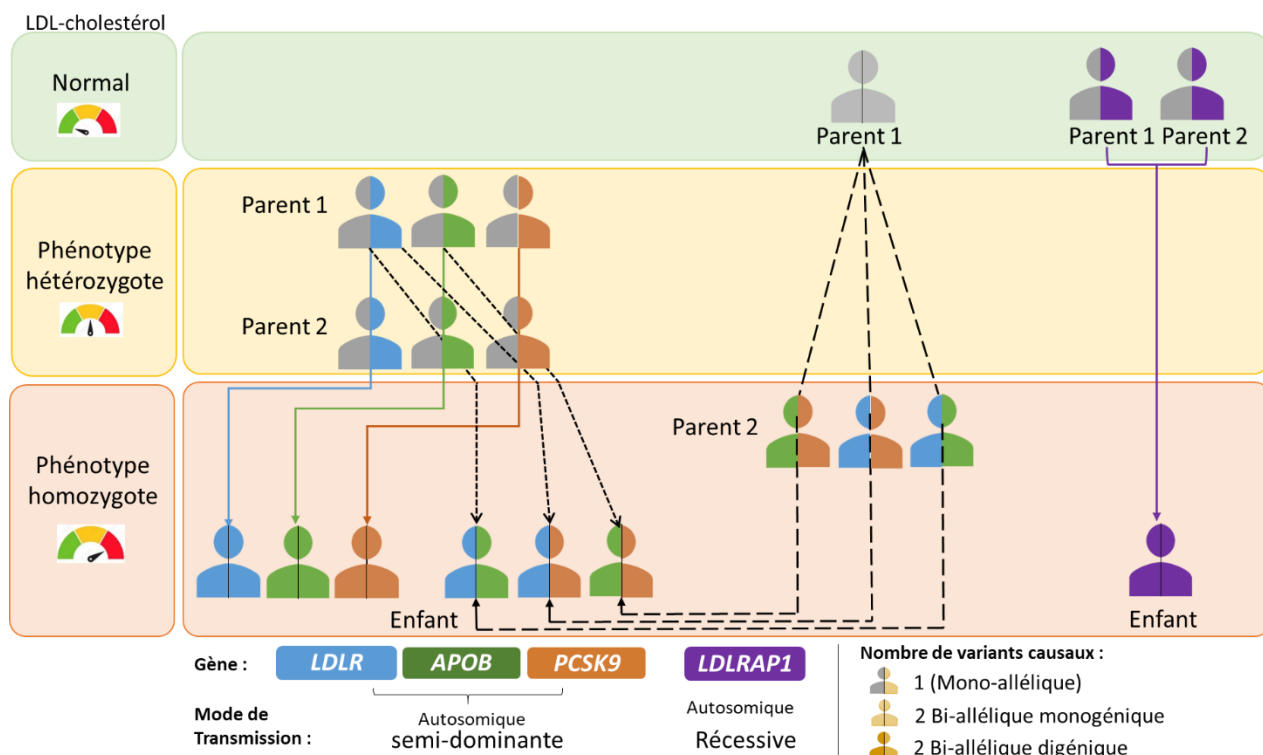


Figure 5. Modalités de transmission des allèles conduisant à une hypercholestérolémie familiale homozygote.

Les formes digéniques impliquant l'*APOE*, exceptionnelles, peuvent présenter un phénotype HFHo avec une pénétrance variable. Elles n'ont pas été représentées sur cette figure.

4. Complications cardiovasculaires, prise en charge et suivi

L'HFHo est un modèle d'athérosclérose accélérée. L'athérosclérose coronaire domine les complications cliniques chez le patient porteur d'une HFHo, et les atteintes valvulaires aortiques sont également fréquentes. Une des caractéristiques majeures des atteintes cardiaques est leur précocité : les enfants, même en très bas âge, peuvent avoir un athérome précoce et les complications cardiaques sévères chez les jeunes enfants ne sont pas rares. Les atteintes artérielles périphériques sont moins fréquentes, et plus tardives.

4.1. Atteintes cardiovasculaires de l'hypercholestérolémie familiale homozygote

4.1.1. Maladie coronaire

Les atteintes coronaires aiguës ou chroniques sont caractérisées par leur précocité et par le caractère « ostial » des lésions. Par exemple, dans la littérature, sont décrits deux jeunes patients de 4 et 10 ans avec respectivement un angor et un IDM (2), traités par une réimplantation des coronaires et une revascularisation prématurée (2,16–19). Cependant, les manifestations coronaires, bien que d'apparition très précoce, ne sont pas systématiques chez l'adulte HFHo.

29% de patients atteints d'HFHo présentaient un évènement CV dans une cohorte Hollandaise (20) (âge moyen de survenue 34 ans), et 38,3% de patients porteurs d'une HFHo ont eu une manifestation CV dans une étude italienne (âge moyen 26 ans) (21). Dans cette même étude, les manifestations coronaires sont survenues en moyenne à 28 ans, les remplacements valvulaires aortiques à 26 ans et les pontages aorto-coronariens à 29 (LDLc moyen avant traitement à 6,5 g/L). Cette série plaide pour une corrélation entre le niveau de LDLc et la gravité de la maladie CV. L'âge de survenue des évènements CV a reculé d'une décennie depuis l'avènement des statines (7).

La survenue de la maladie CV a été comparée selon le genre. Elle semble moins fréquente chez la femme mais sa survenue tout aussi précoce. En effet, la prévalence de l'IDM était de 8% chez la femme contre 16,3% chez l'homme (22), mais avec un âge de survenue du premier IDM similaire, à 39 et 38 ans, chez les femmes et les hommes respectivement. Dans une série canadienne plus restreinte (23), avec un suivi de 10 ans, la survenue des évènements CV était de 11,1% chez la femme contre 19,1% chez l'homme.

4.1.2. Valve aortique et aorte ascendante

L'atteinte aortique est une localisation préférentielle de l'HFHo. Cette atteinte peut concerner les valvules aortiques, les sinus de Valsalva et la jonction sino-tubulaire. Il était classique de dire que l'atteinte aortique supra-valvulaire était caractéristique de l'HFHo. La description comportait une atteinte sévère et précoce des « ostias » coronaires et de la jonction sino-tubulaire. Néanmoins, les données récentes suggèrent une moindre prévalence des RA supra-valvulaires et une plus grande prévalence d'atteintes valvulaires. Selon une méta-analyse récemment publiée, avant l'ère des statines, 59% des patients atteints d'HFHo présentaient une sténose aortique (sténose aortique valvulaire ou supra-valvulaire) contre 39% des patients après l'introduction des statines. La proportion de sténose aortique supra-valvulaire a aussi nettement diminué depuis l'introduction des statines, passant de 47% à 10% des sténoses aortiques chez les patients atteints d'HFHo. Désormais

une modification de l'atteinte anatomique valvulaire chez le patient HFHo survient sous statine, avec une moindre sévérité et une localisation plus souvent classique au niveau de la valve aortique telle qu'elle est rencontrée lors de l'athérosclérose commune en population générale (24).

La présence d'un rétrécissement supravalvulaire reste un facteur de mauvais pronostic qui accroît le risque de mort subite (25) et conduit fréquemment à un remplacement valvulaire aortique précoce. Ce dernier est généralement réalisé à l'âge adulte, mais a été rapporté chez des enfants, dès l'âge de 5 ans (1).

4.1.3. Artériopathie

L'incidence des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI) symptomatiques est plus faible et tardive que celle des coronaropathies. Dans la série des patients Hollandais discutée plus haut (20), seul un patient a présenté une maladie artérielle périphérique, de survenue tardive à l'âge de 69 ans. Dans une étude internationale du registre HICC (« HoFH International Clinical Collaboration »), la prévalence de l'AOMI est de 6,6% avec un âge de survenue médian avant 40 ans (22).

4.1.4 Accident vasculaire cérébral

Etant donné l'athérosclérose évolutive de l'ensemble des artères, il existe également un sur-risque d'athérosclérose carotidienne et vertébrale précoce chez les patients HFHo avec comme conséquence plus tardive un sur-risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Par conséquent une surveillance de l'échodoppler des TSA est nécessaire ainsi qu'un interrogatoire à la recherche de signes d'accident ischémique transitoire (AIT). Dans une analyse rétrospective du registre internationale HICC, la prévalence de la maladie cérébrovasculaire est de 1,7% avec un âge médian de survenue d'un premier événement avant 45 ans (22).

4.2. Prise en charge cardiovasculaire adulte

4.2.1. Prise en charge

Le dépistage et la surveillance CV de l'HFHo doivent être précoces, réguliers, et réalisés par des spécialistes ayant l'expérience des formes HFHo. Le suivi doit être désormais adapté selon le niveau et la précocité du contrôle du LDLc obtenu avec les nouvelles stratégies thérapeutiques.

4.2.2. Suivi cardiovasculaire

4.2.2.1. Clinique

L'examen clinique chez les patients porteurs d'une HFHo doit être particulièrement soigneux. Les signes fonctionnels (angor, dyspnée d'effort) et les signes physiques (souffle cardiaque, artériel, et recherche des pouls périphériques) doivent être recherchés dès le plus jeune âge et aussi lors des évaluations cliniques d'un patient adulte.

L'examen clinique doit porter une attention toute particulière à la valve aortique mais il ne faut pas attendre un souffle systolique de RA pour repérer en échographie une atteinte valvulaire ou supra-valvulaire infra clinique.

4.2.2.2. Paraclinique (cf **Tableau 2**)

Certes en cardiologie adulte en population générale, il n'y a pas d'indication à réaliser des examens de dépistage systématique de l'insuffisance coronaire s'il n'y a pas de symptômes évoquant une progression de la coronaropathie. Néanmoins, l'HFHo est une situation particulière par l'évolutivité rapide et sévère des lésions. Chaque patient devra bénéficier dès le diagnostic d'une imagerie morphologique coronarienne et cardiaque (coroscaner et échographie cardiaque) pour l'évaluation des lésions coronariennes et aortiques infracliniques. Ce bilan morphologique pourra être complété par un test fonctionnel si nécessaire. En présence de symptômes cliniques et/ou d'anomalies à l'électrocardiogramme, une exploration initiale par coronarographie pourra être indiquée.

Electrocardiogramme de base

L'électrocardiogramme doit être vérifié car des signes de nécrose myocardique silencieuse peuvent être déjà présents chez un patient HFHo.

Echocardiographie transthoracique avec évaluation de l'aorte ascendante

L'échocardiographie transthoracique est un examen central chez le patient porteur d'une HFHo.

L'analyse de la valve aortique et du flux à l'étage supra-valvulaire doit permettre de dépister des atteintes valvulaires débutantes infracliniques.

Imagerie coronaire en coupes

Le coroscaner injecté est devenu l'examen incontournable chez les patients porteurs d'une HFHo (26) afin de visualiser des lésions coronaires avant même la survenue d'une sténose significative. Il nécessite une injection de produit de contraste iodé et un rendu de résultat selon la classification CAD-RADS 2.0 (27). La mesure isolée du score calcique coronaire est inadaptée pour des enfants et des jeunes adultes pour quantifier la charge athéromateuse des coronaires, les plaques athéromateuses n'étant pas nécessairement calcifiées à cet âge. Un coroscaner injecté peut permettre d'éviter une stratégie invasive pour suivre l'évolution de l'athérosclérose coronaire infraclinique.

En cas de confirmation de sténose coronaire ostiale significative, une coronarographie à visée diagnostique et/ou thérapeutique peut être proposée.

En cardiologie adulte, il n'y a pas de place pour l'IRM cardiaque pour la recherche des lésions coronaires en dehors de la recherche clinique.

Test fonctionnels

Les tests de mise en évidence d'une ischémie myocardique (épreuve d'effort, échocardiographie de stress) ne doivent être utilisés qu'après élimination d'un rétrécissement valvulaire aortique ou

d'une sténose coronaire ostiale sévère par une échocardiographie transthoracique et un coroscanner, respectivement. Il convient de prévoir régulièrement une épreuve d'effort pour évaluer la performance lors de l'exercice physique, une échocardiographie (ou IRM) de stress ou une scintigraphie myocardique pour dépister les lésions coronaires asymptomatiques en prenant en compte le risque d'irradiation cumulatif.

Echo-doppler vasculaire

L'examen échographique avec doppler vasculaire des TSA, aorte et artères des membres inférieurs fait partie du bilan chez le patient porteur d'une HFHo. Le but de cet examen est de dépister des lésions carotidiennes précoces et d'instituer un suivi approprié de ces patients. L'examen vasculaire doit comporter également la surveillance de l'aorte thoracique et abdominale ainsi que les axes vasculaires des membres inférieurs à la recherche d'un athérome infra-clinique.

Prise en charge thérapeutique cardiovasculaire

En cas d'atteinte coronaire sévère, un traitement endovasculaire (angioplastie et stent) ou chirurgical (pontage aorto-coronaire) pourra être proposé. En cas de sténose valvulaire aortique sévère, un remplacement valvulaire aortique peut être nécessaire même chez les jeunes adultes. Les thérapies anti-agrégantes (aspirine, clopidogrel) et les bêtabloquants seront introduites après traitement interventionnel coronaire, selon les protocoles 'adultes'.

Examens complémentaires CV	Objectif	Fréquence	Spécificités pédiatriques
ECG	Troubles de repolarisation, séquelles de nécrose, HVG électrique	Bilan initial Annuelle	
Echocardiographie transthoracique (ETT)	Evaluation de la fonction cardiaque et des sténoses valvulaires aortiques et supra-aortiques	Bilan initial Annuelle	Equipe spécialisée
Echo-doppler des TSA/AO/MI	Identification et analyse de plaques d'athérome recherches de sténoses carotidiennes ou ilio-fémorales	Bilan initial Annuelle	À moduler selon le contrôle de l'hypercholestérolémie et négativité de l'examen antérieur
Angioscanner des TSA/AO/MI	Recherche d'une sténose menaçante	Selon anomalie en écho-dopplers	
Angio coroscanner	Identification des sténoses ostiales coronaires (souvent asymptomatiques) et coronariennes, des calcifications de la racine de l'aorte Recherche de séquelles de nécrose	Bilan initial Suivi et fréquence dépendront des complications du patient, selon le terrain, la clinique et l'évolution biologique	Dès l'âge de 3 ans au moins une fois Irradiation et anesthésie à prendre en compte À discuter au cas par cas
Coronarographie	Localisation et quantification des sténoses pour guider l'intervention	Si suspicion d'ischémie ou symptôme ou avant une chirurgie valvulaire	Idem adulte
Test d'ischémie myocardique (écho, scintigraphie, IRM de stress)	En cas de symptômes, d'anomalies à l'ECG, et/ou sténose litigieuse au coroscanner Evaluer la présence et l'extension d'une ischémie myocardique (étude fonctionnelle)	Seulement après avoir éliminé une sténose de l'ostia coronaire et une sténose aortique (angio coroscanner)	Pas d'évaluation de l'IRM de stress chez l'enfant

Tableau 2. Examens cardiovasculaires morphologiques à la recherche de complications athéroscléreuses avec leur fréquence.

4.3. Spécificités pédiatriques

Les atteintes CV peuvent être constatées au moment du diagnostic et se localiser comme chez le patient adulte, aux ostia et aux axes coronaires, sur l'aorte et sur le réseau artériel périphérique. En l'absence de traitement efficace, les premiers événements CV surviennent dès la petite enfance, l'enfance ou l'adolescence, dus à une athérosclérose rapidement extensive avec une mortalité élevée (1,7,28). Avant l'ère des thérapies efficaces, un premier événement coronarien était fréquent avant l'âge de 10 ans *versus* 10 ans plus tard avec les statines et après 20 ans avec les LDL-aphérèses (4).

Plus le diagnostic initial de l'HFHo est tardif, plus l'atteinte vasculaire est importante. A l'âge médian de 12 ans, 10% des patients avaient déjà des lésions athéromateuses graves des coronaires et une atteinte de la valve aortique (2). Des cas de mort subite sont décrits dès l'âge de 4 voire 3 ans (29).

Un bilan CV extensif initial, une PEC thérapeutique agressive et un suivi rigoureux en équipe spécialisée sont nécessaires pour réduire la mortalité CV pédiatrique.

4.3.1. Examen clinique

Contrairement à l'évaluation pédiatrique standard, il est nécessaire d'aller à la recherche des symptômes cardiovasculaires particuliers.

Il sera nécessaire de procéder à l'interrogatoire de l'enfant et/ou des parents (selon l'âge) à la recherche de douleurs thoraciques ou abdominales parfois mal précisées par l'enfant, une dyspnée d'effort, des malaises ou autres symptômes inhabituels. L'examen CV doit compléter l'interrogatoire, et doit inclure l'auscultation et la palpation de tous les pouls périphériques.

Ces symptômes pouvant suggérer une ischémie coronarienne ou une sténose aortique doivent être recherchés de façon proactive à chaque consultation.

4.3.2. Explorations complémentaires

ECG

Comme chez l'adulte, cet examen reste important et doit être réalisé annuellement à la recherche de lésions ischémiques ou de surcharge ventriculaire gauche.

Echo cardiaque transthoracique

Celle-ci est indispensable au moment du diagnostic initial et doit être réalisée par un cardiopédiatre expérimenté. Elle évaluera la fonction cardiaque et la présence d'une sténose aortique valvulaire ou supra-valvulaire. On peut aussi identifier des plaques athéromateuses sur l'aorte ascendante. Elle doit être répétée au moins une fois par an et peut permettre d'espacer les examens irradiants. Il faudra aussi rechercher une dysfonction diastolique décrite chez des enfants HFHo, avec remodelage précoce de l'aorte ascendante. Des calcifications ostiales peuvent être mises en évidence par un échographiste pédiatrique expert (30,31).

Echo-doppler vasculaire

L'examen échographique avec doppler vasculaire des TSA, AO et MI fait partie du bilan initial puis doit être proposé annuellement avec modulation selon la situation clinique.

Imagerie coronaire en coupes

Un coroscanner injecté doit être réalisé au moment du diagnostic. En cas de diagnostic très précoce (petite enfance), on peut attendre l'âge de 3 ans. En fonction de l'âge et de la collaboration de l'enfant, des techniques de sédation ou d'anesthésie peuvent être nécessaires pour la réalisation d'un coroscanner de qualité. La répétition des examens d'imagerie irradiant sera ajustée selon leur rapport risque bénéfice en tenant compte de la sévérité de l'atteinte athéromateuse et du degré de contrôle de l'hypercholestérolémie.

Certaines équipes expérimentées proposent dans un but d'épargne radique, des IRM, dans le suivi ou en cas de doute sur le coroscanner, afin de mettre en évidence des lésions sténotiques dans l'aorte, les artères coronaires et les artères périphériques (28). Une anesthésie générale est toutefois indispensable chez le jeune enfant pour toute IRM. Peu de données sont toutefois disponibles à ce stade sur la rentabilité de ces examens, qui sont très peu réalisés en France.

Les tests fonctionnels

Les explorations fonctionnelles chez les enfants sont complexes et non standardisées. Elles sont laissées à l'appréciation du cardiopédiatre spécialiste de la maladie.

Les épreuves d'efforts à la recherche d'ischémie myocardique peuvent être réalisées chez l'enfant dès l'âge de 6-7 ans (tapis roulant ou vélo) en fonction toutefois de la taille de l'enfant, de sa collaboration, et de l'équipement à disposition.

D'autres tests fonctionnels comme l'échocardiographie de stress peuvent également être proposées. Chez le très jeune enfant cet examen nécessite cependant une anesthésie générale ou une profonde sédation pour être réalisable et interprétable.

La fréquence de ces tests fonctionnels restera à la discrétion du cardiopédiatre traitant, en fonction de la sévérité de l'atteinte athéromateuse et de la réponse au traitement.

Coronarographie

La coronarographie, qui nécessite une anesthésie générale chez l'enfant, reste limitée aux situations où le coroscanner reste peu contributif, ou en cas de besoin d'une revascularisation coronaire par angioplastie.

Prise en charge thérapeutique cardiovasculaire

En cas de sténose valvulaire aortique sévère, un remplacement valvulaire aortique peut être nécessaire même à l'âge pédiatrique (majoritairement à l'adolescence) (32). Ces traitements doivent être réalisés par des équipes médico-chirurgicales cardiopédiatriques en collaboration avec les équipes prenant en charge les adultes lors de la transition.

Les interventions cardiaques peuvent être associées à la transplantation hépatique en âge pédiatrique en cas d'échec de la PEC maximale initiale et de l'impossibilité d'avoir accès à la LDL-

aphérèse (33). La transplantation hépatique pédiatrique peut avoir un effet bénéfique sur la progression des lésions CV, en particulier les lésions coronaires (34). La sténose valvulaire aortique peut toutefois poursuivre sa progression après transplantation hépatique pédiatrique (35,36).

Les lésions cardiaques avancées avec insuffisance cardiaque terminale peuvent justifier de discuter une transplantation combinée foie-cœur (37). La transplantation cardiaque et/ou hépatique est un traitement de dernier recours tout à fait exceptionnel en France. Leur indication nécessite l'avis d'une RCP nationale.

4.3.3. Suivi

Au vu de la rareté de la maladie et de la sévérité potentielle des atteintes CV chez les enfants, ces derniers doivent être référés vers une équipe pédiatrique disposant de compétences cardiopédiatriques spécialisées et ayant accès à la LDL-aphérèse (1).

Le suivi CV comportera donc annuellement, en plus d'un interrogatoire et d'un examen clinique orienté, un ECG, et une échocardiographie Doppler. Les autres examens seront prescrits en fonction des symptômes, de l'intensité des lésions antérieures et du degré de non contrôle de l'hypercholestérolémie en veillant à réduire autant que possible l'irradiation intempestive de ces enfants (1,28) (**Tableau 3**).

Examen	Au diagnostic	Suivi	Intérêt
ECG	+	/ an	-Lésions ischémiques -Surcharge ventriculaire gauche
Echographie transthoracique	+	/ an	-Fonction cardiaque -Sténose aortique valvulaire ou supra-valvulaire -Dysfonction diastolique
Echodoppler vasculaire TSA	+	Selon appréciation du cardiopédiatre spécialiste	-Plaques athéromateuses
Coroscaner (vs IRM plus rarement)	Selon appréciation du cardiopédiatre spécialiste		-Lésions sténotiques aorte, artères coronaires et périphériques
Epreuve d'effort couplée à Echo, Scintigraphie	Selon appréciation du cardiopédiatre spécialiste		
Coronarographie	Selon appréciation du cardiopédiatre spécialiste		-Si coroscaner non contributif -Revascularisation coronaire par angioplastie

Tableau 3. Examens cardiovasculaires pour le suivi pédiatrique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

5. Stratégies thérapeutiques

La prévention des complications CV associées à l'HFHo repose sur le début précoce du traitement le plus efficace possible, afin de diminuer l'exposition à la charge cumulée en LDLc depuis la naissance. A cet effet, un traitement médicamenteux doit être instauré dès que le diagnostic d'HFHo est posé. L'adaptation du traitement pharmacologique se fera en fonction de la sévérité clinique et génétique, de la réponse de l'hypercholestérolémie et de la présence ou de la progression de la maladie CV (38).

Les traitements de première ligne jusqu'à très récemment ont été représentés par les statines en association avec l'ézétimibe et les LDL-aphérèses (selon disponibilités), les effets hypocholestérolémiants de ces trois catégories de traitement étant cumulatifs mais modestes pour les deux premières. Les statines sont associées à une diminution moyenne de 20-30% des valeurs de LDLc et leur introduction a permis un doublement de l'espérance de vie des patients atteints d'HFHo (âge de décès d'origine CV passant de 17 ans à 32 ans) (39). Néanmoins, leur efficacité est particulièrement limitée en cas d'absence de LDLR fonctionnel (variants *LDLR* nuls/nuls). L'ézétimibe, garde une efficacité avec une baisse de 20% du LDLc (40). Les LDL-aphérèses induisent une diminution moyenne du LDLc d'environ 30%, sachant que la baisse en fin de séance qui atteint à 60-80%, est suivie par un effet rebond avec un retour aux valeurs initiales en 3 à 4 jours (41). L'intensité et la fréquence de ce traitement impacte donc l'efficacité du traitement hypocholestérolémiant. Globalement cet arsenal thérapeutique socle n'est pas suffisant pour contrôler l'HFHo. Le risque de survenue d'événements CV, bien que diminué, persiste imposant le recours à des nouvelles classes thérapeutiques.

Les inhibiteurs de PCSK9 ont une efficacité dépendante de la fonction résiduelle du LDLR en cas de formes hétérozygote composite ou digéniques. Chez les patients porteurs d'un double variant causal *LDLR* nul, le traitement s'avère inefficace et n'est donc pas indiqué.

Deux nouvelles stratégies thérapeutiques, récemment développées, ne dépendent pas de l'activité du LDLR, et ont fait preuve d'une efficacité importante (baisse de 50% du LDLc) :

- l'évinacumab, anticorps monoclonal anti-ANGPTL3, administré par perfusions IV mensuelles, est caractérisé par une bonne tolérance
- le lomitapide, inhibiteur de MTP, est administré *per os* à fréquence journalière, mais sa tolérance digestive exige une restriction majeure des apports en matières grasses et il induit un risque de stéatose hépatique, justifiant une surveillance hépatique rapprochée.

L'efficacité de ces traitements permet d'atteindre des concentrations de LDLc normales ou quasi-normales pour un certain nombre de patients, ce qui contribue à une diminution de l'exposition cumulée au cholestérol et par conséquent à une diminution de la charge athéroscléreuse. Ceci implique que ces traitements soient débutés précocement. L'ensemble des caractéristiques des traitements est résumé dans le **Tableau 4**.

Une discussion lors des RCP nationales du réseau CEDRA concernant l'introduction de ces nouveaux traitements est fortement préconisée pour l'évinacumab et le lomitapide, ou également en cas de résistance thérapeutique partielle pouvant nécessiter des options thérapeutiques particulières.

5.1. Modification thérapeutique du mode de vie et contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire

L'adoption de mesures nutritionnelles spécifiques joue un rôle minime, mais complémentaire aux traitements pharmacologiques et aux interventions médicales. Des études ont montré que des modifications diététiques peuvent entraîner une réduction modeste mais significative (environ 10%) des concentrations de LDLc (1,42).

Une alimentation pauvre en graisses saturées et en cholestérol, riche en fibres solubles, en phytostérols (trouvés dans les graines, noix et huiles végétales), peut aider à réduire les concentrations de LDLc. Chez l'enfant, notamment avant l'âge de 3 ans où les besoins lipidiques sont importants, ce régime devra être encadré par un suivi nutritionnel afin de veiller à un apport lipidique quantitatif et qualitatif adéquat.

Les effets bénéfiques du régime méditerranéen sont bien établis sur la santé CV dans la population générale (43). Cependant, son impact sur les patients atteints d'HFHo n'est pas documenté. Néanmoins, certaines recommandations sont extrapolées puisque le régime méditerranéen pourrait offrir des avantages significatifs pour cette population particulière.

Bien que les mesures nutritionnelles aient un effet minime sur les concentrations de LDLc chez les patients atteints d'HFHo, elles constituent une composante synergique dans une approche thérapeutique globale, en association avec les traitements médicamenteux et les autres interventions médicales.

Comme dans la population générale, la lutte contre la sédentarité et la promotion de l'activité physique est conseillée chez les patients HFHo, pour une bonne santé CV. Il faut tout de même être particulièrement vigilant et faire un bilan cardiologique complet pour la pratique de l'activité physique afin d'ajuster l'effort aux anomalies cardiaques éventuellement détectées (RA, maladie coronarienne, insuffisance cardiaque...).

Il est impératif de lutter contre le tabagisme chez les patients atteints d'HFHo. Les autres facteurs de risque CV (HTA, diabète, surpoids, etc) doivent être régulièrement dépistés et pris en charge de façon agressive chez ces patients déjà à très haut risque CV.

5.1.1. Objectifs du traitement

Les objectifs thérapeutiques doivent être modulés selon l'intensité de l'hypercholestérolémie, le retard d'introduction du traitement, la charge athéromateuse, et les facteurs de risque concomitants.

Il est important de considérer que ces objectifs thérapeutiques sont donnés à titre indicatif, car ils ne reposent pas sur des évidences solides dans cette population, faute d'essais cliniques randomisés portant sur l'incidence des complications. Une stabilisation précoce et efficace du bilan lipidique chez un patient sans complications CV pourrait permettre d'envisager des concentrations cibles de LDLc moins ambitieuses.

Les recommandations thérapeutiques pour l'HFHo sont spécifiques du fait de la gravité particulière de la maladie et ne s'appliquent pas nécessairement aux hypercholestérolémies familiales hétérozygotes ou polygéniques. Les cibles sont à ajuster en fonction de la sévérité de la situation au cas par cas :

Adulte :

- sans autre facteur de risque CV majeur (Lp(a) haute, diabète...) et sans athérome infraclinique évolué et en prévention primaire : une cible proche de 1,0 g/L est recommandée (avis experts PNDS) ;
- avec facteur de risque CV majeur et/ou prévention secondaire et/ou athérome infraclinique évolué : une cible $\leq 0,55$ g/L est recommandée.

Enfant :

- sans accident CV ni athérome : une cible proche de 1,3 g/L (avis experts PNDS) est recommandée, à moduler au cas par cas selon des éléments de gravité particuliers et à discuter en RCP;
- avec accident CV ou athérome documenté : comme les adultes (LDLc $\leq 0,55$ g/L).

5.1.2. Stratégie thérapeutique**5.1.2.1. Bilan pré-thérapeutique**

Avant la mise en place des statines, en complément du bilan de recherche d'une composante d'hypercholestérolémie secondaire aggravante :

- Réalisation d'un bilan biologique hépatique afin d'éliminer une cytolysé hépatique et dosage des CPK pour éliminer une pathologie musculaire.

5.1.2.2. Statines et ézétimibe

Le traitement pharmacologique de première ligne est représenté par les statines. Ce traitement doit être débuté dès le diagnostic d'HFHo.

Il est souhaitable de démarrer par une statine de forte puissance à forte dose (rosuvastatine 10-20 mg /jour *per os*, atorvastatine 40-80 mg/jour *per os* (ou chez les jeunes enfants des doses modérées (à partir de 5 à 10 mg pour la rosuvastatine))) et d'évaluer la tolérance hépatique et musculaire. L'efficacité dépendra du variant causal sous-jacent, pouvant correspondre à une baisse de LDLc entre 15 et 25% (44). Une association avec l'ézétimibe 10 mg/jour *per os* doit être envisagée après un mois de traitement et après s'être assuré de la bonne tolérance de la statine. La dose de statine sera augmentée par la suite en fonction de l'âge, du poids, et de la tolérance au traitement, jusqu'à 80 mg pour l'atorvastatine et 20 voire 40 mg/jour *per os* pour la rosuvastatine (jusqu'à 20 mg/jour *per os* chez l'enfant et les sujets asiatiques). Les trois autres statines (simvastatine, fluvastatine et pravastatine) peuvent être utilisées en deuxième intention (si intolérance à la rosuvastatine et à l'atorvastatine), mais elles sont moins efficaces.

En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, l'éventuelle poursuite du traitement pendant cette période doit être discutée en RCP. Ces médicaments restent indispensables même s'ils sont insuffisants pour un contrôle lipidique efficace. Dans les formes les plus sévères la réponse (surtout aux statines) est susceptible d'être faible (variants *LDLR* nuls-nuls).

Dans des situations particulières, après consultation d'un médecin spécialiste de la PEC et validation par la RCP CEDRA, les statines et l'ézétimibe peuvent être prescrits hors autorisation de mise sur le marché (AMM) dès le diagnostic, quel que soit l'âge.

5.1.2.3. Inhibiteurs de PCSK9

L'efficacité thérapeutique des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 dépend également de la fonction résiduelle du LDLR. Chez les patients porteurs de deux variants nuls du *LDLR*, l'anti-PCSK9 est inefficace (baisse de LDLc < 15%) ; alors qu'une baisse de 30% du LDLc est observée chez les patients atteints d'HFHo ayant une activité résiduelle du LDLR (45,46). Il existe actuellement deux anticorps monoclonaux disponibles : alirocumab et évolocumab, mais seul l'évolocumab est remboursé pour l'HFHo en France à partir de 10 ans. L'évolocumab sera prescrit à la dose de 420 mg/mois (3 injections SC de stylos préremplis de 140 mg une fois par mois), mais cette posologie peut être doublée dans les formes plus graves déjà traitées par aphérèse avec 3 injections toutes les deux semaines (cette posologie reste toutefois exceptionnellement utilisée). Un anti-PCSK9 peut être proposé en tant que traitement de troisième ligne, avec une réévaluation de la réponse à 8-12 semaines. En absence de réponse (baisse de LDLc <15%) le traitement doit être arrêté (**Figure 6**).

Après consultation et validation par la RCP CEDRA et sous surveillance d'un médecin spécialiste de la PEC, l'évolocumab et l'alirocumab peuvent être prescrits hors AMM, quel que soit l'âge.

Pour le patient n'étant pas à l'objectif de LDLc, un traitement de quatrième ligne pourra être proposé.

5.1.2.4. Evinacumab

Une première option est représentée par l'évinacumab, anticorps monoclonal inhibiteur d'ANGPTL3, administré par voie IV. L'évinacumab inhibe ANGPTL3, favorisant ainsi l'action des lipases et le catabolisme des LDL via une voie indépendante du LDLR, encore mal élucidée (47,48). La dose administrée est de 15 mg/kg/perfusion mensuelle chez l'enfant comme chez l'adulte en hospitalisation de courte durée. Le traitement permet d'obtenir jusqu'à 55% de baisse supplémentaire du LDLc, même en l'absence de LDLR fonctionnel (47–50). La perfusion est réalisée sur 2h initialement, puis ultérieurement sur 1h, avec une surveillance pendant la demi-heure post-perfusion. Pour les patients également traités par LDL-aphérèse, elle sera réalisée en fin de séance (51). Le médicament est actuellement disponible en accès précoce à partir de l'âge de 6 mois. La tolérance est bonne ; les effets secondaires rapportés sont principalement une rhinopharyngite (16% vs 24% placebo) et un syndrome grippal (11% vs 0% placebo) (48,50). Une discussion lors des RCP nationales CEDRA (<https://fr.ap-hm/site/cedra>) pour l'indication de ce traitement est fortement recommandée.

5.1.2.5. Lomitapide

Une autre option thérapeutique est représentée par le lomitapide, un inhibiteur de MTP, qui ne nécessite qu'une seule prise orale quotidienne. Ce traitement inhibe la constitution des lipoprotéines riches en triglycérides (TG) tant au niveau intestinal (chylomicrons) qu'hépatique (lipoprotéines de très faible densité (VLDL)) et réduit ainsi in fine la production des LDL. Le blocage de la sécrétion des VLDL et des chylomicrons favorise une stéatose hépatique et entérocytaire. Ce traitement nécessite une alimentation très pauvre en graisse (<20% des calories sous forme de

graisses) pour éviter l'apparition de symptômes gastro-intestinaux (stéatorrhée), sans excès de sucres simples pour limiter le risque de stéatose hépatique. L'efficacité du traitement est dose-dépendante, avec une diminution supplémentaire d'environ 50% du LDLc avec une posologie médiane de 40 mg (52). Une évaluation hépatique préalable systématique doit être réalisée avec un bilan hépatique (Fib4), une échographie ou une IRM hépatique pour quantifier la stéatose, ainsi qu'une mesure de l'élastométrie (Fibroscan®) pour dépister la fibrose hépatique. En cas de stéatose modérée, ou d'hépatopathie, il est déconseillé de débiter le traitement.

La dose initiale de 5 mg/jour doit être ajustée en fonction de la tolérance hépatique et intestinale. Elle pourra être augmentée par palier de 5-10 mg tous les mois, jusqu'à 60 mg/jour chez l'adulte ou 20 mg/jour chez l'enfant, respectivement. Du fait du risque de malabsorption lipidique, l'alimentation pauvre en graisses sera complétée par une supplémentation en Vitamine E (500 mg, 1 cp/jour) et en acides gras oméga-3 à longues chaînes (1000 mg, 1 cp x 3/jour).

Une surveillance mensuelle des ALAT/ASAT et annuelle de l'élastométrie (Fibroscan®) et de l'imagerie hépatique est nécessaire. Les principaux effets secondaires sont donc une diarrhée grasseuse et une cytolyse hépatique avec stéatose. Le lomitapide est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 hépatique. Un risque d'interactions médicamenteuses avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome (atorvastatine, anticoagulants, ...) doit être pris en compte.

La discussion et validation de l'indication de ce traitement lors des RCP nationales CEDRA (<https://fr.ap-hm/site/cedra>) sont fortement recommandées. Exceptionnellement, après consultation et validation par la RCP CEDRA et par un médecin spécialiste de la PEC, le lomitapide peut être prescrit hors AMM dès le diagnostic, à partir de 5 ans (53). Des posologies plus faibles sont préconisées pour cette classe d'âge (2 mg/jour à 20 mg/jour avec une adaptation lente toujours en fonction de la tolérance).

5.1.3. Spécificités pédiatriques

Certaines spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM dans la population pédiatrique. La mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit alors 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 PEC par l'assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'agence nationale de sécurité du médicament (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. Un dossier peut ainsi être déposé auprès de la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) par le médecin référent du centre spécialisé afin de permettre une PEC des spécialités.

Classe médicamenteuse	Molécule(s)	Posologie	Modalité d'administration	- Baisse moyenne du LDL - Surveillance/ effets secondaires	AMM
Statine	Rosuvastatine	5-40 mg*	1 cp/jour (<i>per os</i>)	- variable selon le variant causal - 30-35% si activité LDLR résiduelle - < 10% en l'absence d'activité du LDLR Dosage des ALAT ASAT avant traitement et CPK si douleurs musculaires	A partir de 6 ans, dose maximale de 20 mg jusqu'à 17 ans. Avis spécialiste pour la dose de 40 mg Contre-indication absolue en cas de grossesse
	Atorvastatine	10-80 mg	1 cp/jour (<i>per os</i>)		A partir de 10 ans Contre-indication relative en cas de grossesse
Inhibiteurs de l'absorption intestinale de cholestérol	Ezétimibe	10 mg	1 cp/jour (<i>per os</i>)	- 15-20% - Dosage des ALAT ASAT en association avec statine, symptômes gastro-intestinaux	A partir de 6 ans Précaution en cas de grossesse
Inhibiteurs de PCSK9	Evolocumab (REPATHA®)	140 mg	3 injections/mois (SC) 3 injections/2 semaines (SC)	- variable selon le variant causal - 30-35% si activité LDLR résiduelle - 0% en l'absence d'activité du LDLR - Réaction sur le site d'injection Rhume/Rhinorrhée/syndrome pseudo-grippal post-injection	À partir de 10 ans Ne doit pas être utilisé pendant la grossesse
Inhibiteur d'ANGPTL3	Evinacumab (EVKEEZA®)	15 mg/kg	1 perfusion/mois (IV)	- 40-55% - Réaction post-perfusion: rhinopharyngite, rhinorrhée, syndrome grippal	À partir de 6 mois Contre-indication en cas de grossesse
Inhibiteur de MTP	Lomitapide (LOJUXTA®)	Chez l'adulte 5-60 mg Adaptation lente de la dose en fonction de la tolérance digestive et hépatique	1 cp/jour (<i>per os</i>)	- 40-55% - Symptômes gastro-intestinaux en l'absence d'une alimentation très pauvre en graisses ; ASAT/ALAT surveillance mensuelle pendant les 6 premiers mois et après tout ajustement de dose Surveillance hépatique en imagerie (fibroscan/échographie/IRM avant le traitement et tous les ans) Interactions médicamenteuses (CYP3A4), consommation d'alcool à surveiller ++	À partir de 18 ans Contre-indication pendant la grossesse
* comprimés de 40 mg non disponibles en France, indication validée uniquement dans l'HF					

Tableau 4. Traitements pharmacologiques hypolipémiants ayant l'autorisation de mise sur le marché pour l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

5.2. LDL-aphérèses

Jusqu'à présent un traitement par LDL-aphérèse était préconisé dès le diagnostic, notamment en présence de maladie CV avérée. Avec l'arrivée de nouvelles molécules agissant malgré l'absence d'activité du LDLR et vu les contraintes du traitement, les LDL-aphérèses constituent désormais un recours dans les situations où le traitement médicamenteux est insuffisant (54). Cette technique invasive utilise un dispositif de circulation extracorporelle qui permet l'extraction sélective des lipoprotéines athérogènes (LDLc, VLDLc, Lp(a) et TG) et une baisse significative de leurs concentrations plasmatiques. Il s'agit d'un traitement lourd et complexe dont l'indication doit être discutée au cas par cas au sein d'une équipe multidisciplinaire. Leur mise en œuvre reste souvent indispensable dans les formes LDLR nuls/nuls parfois d'emblée lorsque le LDLc est particulièrement élevé.

5.2.1. Objectifs du traitement

Au cours d'une séance, le pourcentage de réduction de LDLc varie de 60 à 75% selon la technique utilisée (55). L'efficacité de ce traitement est limitée par la ré-ascension rapide des concentrations de LDLc à leurs valeurs initiales 3 à 4 jours après la séance de LDL-aphérèse avec des baisses moyennes du LDLc rapportées de -30%. Ceci implique un recours tous les 7 à 10 jours au traitement, voire bi-hebdomadaire dans les cas les plus sévères. Les séances de LDL-aphérèse (2 à 3 heures) sont réalisées dans des services spécialisés, par des équipes formées à la technique, pédiatriques ou adultes. Plusieurs études ont suggéré une efficacité de la LDL-aphérèse sur la diminution du fardeau athérosclérotique (32,56).

5.2.2. Techniques

Plusieurs techniques d'épuration sont disponibles, soit sur le plasma après sa séparation du sang, soit directement sur le sang total. Leurs caractéristiques sont détaillées en **Annexe 3**. Tous les dispositifs médicaux utilisés nécessitent une anticoagulation efficace des circuits. Le choix d'un système dépend de l'équipement du centre, du patient à traiter : âge, volémie, LDLc, son intolérance éventuelle à un système. Le volume de sang traité et la fréquence des séances sont individualisés en fonction de l'évolution des concentrations plasmatiques de LDLc.

5.2.3. Abords veineux

Le débit de prélèvement de sang varie en fonction de l'abord veineux, de l'état CV du patient et de l'anticoagulant utilisé. L'utilisation des voies veineuses périphériques doit toujours être privilégiée. Lorsque les veines sont difficilement accessibles ou abîmées, on peut avoir recours à la réalisation de fistule artério-veineuse ou à un abord par cathéter veineux central (**Annexe 3**).

5.2.4. Effets secondaires

L'incidence des effets indésirables et celles liées aux voies d'abord est globalement faible, généralement inférieur à 4% (Registre de la Société Française d'Hémodiafiltration). Il s'agit essentiellement d'hypotension artérielle et de douleurs thoraciques, de paresthésies survenant en

cas d'hypocalcémie et/ou d'hypo-magnésémie, de saignements favorisés par l'anticoagulation du circuit de LDL-aphérèse et la consommation des facteurs de coagulation, d'anémie multifactorielle (carence en fer, hémolyse mécanique, spoliation sanguine). Une asthénie généralisée et une turgescence des extrémités supérieures ainsi que du visage peuvent apparaître en fin de séance, elles sont résolutives. Il est recommandé de remplacer les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) par des sartans avant de débiter le traitement par LDL-aphérèse ou d'avoir recours à une technique par double filtration cascade qui ne contient pas de dextran ou au polyacrylamide pour limiter ces manifestations (cf **Annexe 3**).

5.2.5. Spécificités pédiatriques

Chez l'enfant, étant donné la chronicité attendue des LDL-aphérèses en cas d'HFHo, la mise en place d'un accès vasculaire à long terme est préférable (cf **Annexe 3**).

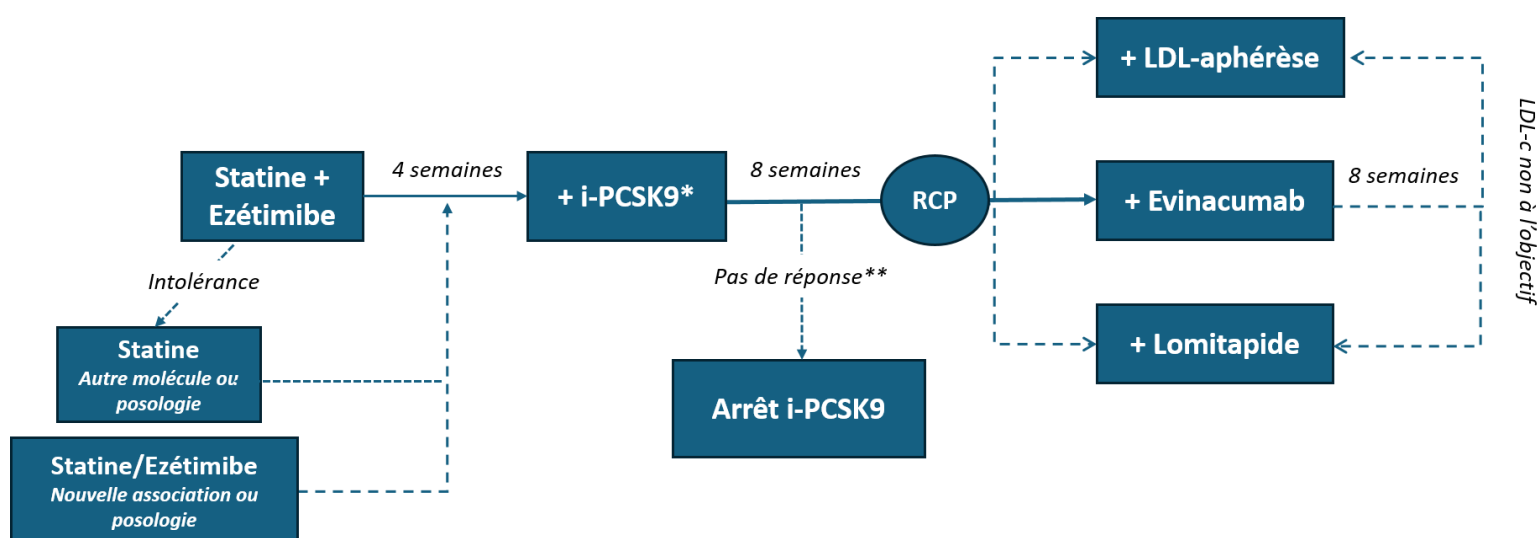


Figure 6. Logigramme du traitement de l'hypercholestérolémie familiale phénotypiquement homozygote. Les traits pointillés indiquent les choix optionnels (en fonction de la tolérance et de la faisabilité du traitement, de l'âge et des préférences du patient). *En présence de variants nuls/nuls passer directement à l'étape suivante. **Absence de réponse si baisse de LDLc < 15% après introduction de l'i-PCSK9. Les traits pleins indiquent le choix préférentiel dans la séquence de traitements.

5.3. Transplantation hépatique +/- cardiaque

La transplantation hépatique est un traitement de dernier recours (57,58), rarement utilisé désormais. Cette procédure peut être discutée dans les formes les plus graves et évoluées d'HFHo, notamment chez les patients avec deux variants nuls-nuls qui ont une évolutivité majeure de leur maladie coronarienne et valvulaire aortique, situés dans des pays n'ayant pas accès à la LDL-aphérèse ou aux nouveaux traitements indépendants de la fonctionnalité du LDLR. L'efficacité de la transplantation (parfois envisagée en tant que double transplantation foie-cœur en cas de myocardiopathie ischémique avancée (59)) bien qu'établie en termes de contrôle lipidique (34), n'a pas été démontrée vis-à-vis de l'évolution de la maladie coronaire ou de l'atteinte valvulaire

aortique (35). Il convient de prendre en compte le risque de rejet avec la nécessité d'un traitement immunosuppresseur à vie, ce qui représente un enjeu majeur en termes d'observance thérapeutique. Le recours à ce traitement devrait devenir exceptionnel avec l'avènement des traitements hypocholestérolémiants indépendants de la fonctionnalité du LDLR.

5.4. Soutien médico-social, association de patients

5.4.1. Stratégies de soutien médico-sociales

Le fardeau de l'HFHo a des impacts significatifs sur la vie familiale, sociale et professionnelle des patients. En plus de la morbi-mortalité élevée, l'HFHo est une maladie invalidante ayant un impact psychosocial important chez les patients adultes et les enfants notamment sur (60,61):

- le retentissement scolaire et professionnel du fait d'absences répétées pour les aphérèses, le suivi de la maladie avec parfois les hospitalisations de jour;
- la situation sociale et familiale perturbée du fait de l'aspect inesthétique des xanthomes et des fistules artérioveineuses ou un cathéter central en cas d'aphérèse, pouvant causer une mise à l'écart, un isolement et une stigmatisation. En cas de fistule artérioveineuse, il faut éviter le port de charges lourdes, de dormir sur le bras et les sports violents.
- la limitation d'activité physique qui peut être restreinte du fait d'une insuffisance coronaire.

Chez l'enfant, dans le cadre scolaire, un *projet d'accueil individualisé* est nécessaire pour permettre à ce dernier d'être pris en charge dans sa singularité médicale et personnelle. Il mentionnera les besoins spécifiques : régime alimentaire spécifique, le niveau d'activité physique autorisé, les précautions particulières en cas de voie veineuse centrale ou de fistule artérioveineuse, un aménagement du temps scolaire selon les absences liées au traitement et aux suivis médicaux. Dans certain cas, le recours à *un(e) assistant(e) social(e)* est nécessaire pour accompagner les parents dans les démarches administratives d'aide financière et/ou d'intervention auprès de l'employeur pour faire valoir leurs droits (par exemple pour l'accompagnement des enfants à l'hôpital).

Chez l'enfant comme chez l'adulte, un recours à la *Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)* dans le cadre d'une reconnaissance de personne handicapée peut s'avérer nécessaire. Ce dispositif peut permettre une adaptation du temps scolaire chez l'enfant, des études supérieures chez le jeune adulte et/ou du poste de travail ou une accessibilité à des emplois protégés pour les adultes.

Chez l'enfant, comme chez l'adulte, un *soutien psychologique* peut s'avérer nécessaire et doit être proposé dès l'annonce du diagnostic.

La maladie bénéficie d'une prise en charge à 100% au titre de *l'affection de longue durée (ALD) 17 des « maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé »*.

En 2025, il n'y a pas de programme d'éducation thérapeutique dédié à la maladie, mais le projet est en cours.

5.4.2. Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'une association de patients : ANHET.f, Association Nationale des patients atteints d'Hypercholestérolémie Familiale et Lipoprotéine(a) (<https://www.anhet.fr/>). Cette association contribue à une meilleure PEC globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants, ainsi que l'information des familles. Il est important que les patients puissent accéder à un soutien venant de pairs, leur permettant de sortir d'un certain isolement face à la maladie, ceux-ci ayant éprouvé les différentes étapes précitées.

5.5. Situations particulières

5.5.1. Contraception

La contraception est un enjeu important chez les femmes atteinte d'HFHo pour la planification des grossesses dans cette situation à risque CV élevé. En effet, les modifications physiologiques de la grossesse et/ou une éventuelle contre-indication en cas de valvulopathie ou de myocardiopathie ischémique évoluée sont à considérer très en amont pour limiter le risque d'accident cardiaque aigu durant une grossesse.

La méthode de contraception doit être adaptée au risque CV de la patiente. Les méthodes sûres présentant un risque minimal de maladies CV sont préférables. Une contraception avec microprogestatifs de nouvelle génération peut être considérée chez la femme atteinte d'HFHo sans maladie CV. La contraception oestroprogestative est contre-indiquée chez la femme atteinte d'HFHo avec maladie CV établie. Une méthode de contraception non hormonale, en particulier le dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre, doit être privilégiée (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/contraception_chez_la_femme_a_risque_cardiovasculaire_-_annexe.pdf). Une discussion pluridisciplinaire peut être proposée à la femme atteinte d'HFHo en âge de procréer.

Les patientes doivent être aussi alertées sur la nécessité de partager avec leur médecin leur projet de procréation afin de planifier l'arrêt temporaire de certains traitements (cf **Tableau 4**).

5.5.2. Grossesse

Comme pour la contraception, le projet de grossesse doit être discuté ouvertement avec les patientes et patients atteints d'HFHo. Une visite de conseil génétique doit être également planifiée pour le/la patient(e) et sa/son partenaire, car l'enfant sera porteur d'un variant causal à l'état hétérozygote dans tous les cas. Un dépistage d'hypercholestérolémie par un simple bilan sanguin chez le/la partenaire doit être également préconisé. Lorsque les deux parents sont atteints d'HFHe, la question du diagnostic préimplantatoire doit être évoquée.

Toute patiente atteinte d'HFHo, doit réaliser, de façon systématique, un bilan CV avant tout projet de grossesse (échographie cardiaque et imagerie coronaire). Un RA serré peut contre-indiquer une grossesse à cause du risque vital pour la patiente.

En cours de grossesse, notamment au premier trimestre, tout traitement hypolipidémiant pharmacologique doit être interrompu, sauf les statines, en discutant des enjeux risque /bénéfice.

La mise en place (ou poursuite, ou reprise, le cas échéant) de séances de LDL-aphérèse doit être envisagée pour toute patiente atteinte d'HFHo lors de la grossesse.

6. Coordination des soins, suivi et dépistage

6.1. Généralités

La PEC doit être initiée dans un centre de référence spécialisé qui doit bénéficier, pour l'adulte comme pour l'enfant, d'une expertise en lipidologie de l'HF, d'un plateau pluridisciplinaire incluant un service de radiologie spécialisée et interventionnelle, un service de cardiologie, la possibilité de réaliser des LDL-aphérèses et de la chirurgie CV.

Le suivi est ensuite réalisé en étroite collaboration avec le médecin traitant ou le pédiatre en personnalisant la PEC.

Les objectifs du suivi sont la vérification de :

- la prise régulière du traitement, son adaptation, la survenue d'effets indésirables ;
- la prévention CV globale ;
- la détection précoce et la PEC appropriée des complications cardiaques.

6.2. Première consultation

6.2.1. Check-list clinique (cf **Tableau 5**)

Elément de consultation	Objectif
Interrogatoire	
Consanguinité	Terrain à risque
Antécédents familiaux de : - hypercholestérolémie - prise d'hypolipémiants avant 45 ans - Accidents CV précoces (homme < 55 ans, femme < 60 ans) - décès précoce cardiaque ou brutal inexpliqué	Suspicion d'HF
Douleurs thoraciques ou dyspnée à l'effort Lipothymie ou syncope d'effort	Suspicion de sténose coronaire ou valvulaire aortique Suspicion de RA
Détailler la prise alimentaire	Equilibre alimentaire
Expliquer l'activité physique	Evaluer le niveau de sédentarité
Rechercher les facteurs de risque surajoutés	cf paragraphe 3.1.4.4
Inspection	
Arc cornéen	Dépôt extravasculaire de cholestérol

Xanthélasma, xanthomes plan, tubéreux et tendineux	Signe diagnostique chez enfant et adulte jeune
Palpation	
Xanthomes tendineux des extenseurs (doigts et tendons d'Achille)	Dépôt extravasculaire de cholestérol
Pouls périphériques	Suspicion d'AOMI
Auscultation	
Souffle de RA	Dépôt vasculaire de cholestérol
Souffle vasculaire (carotides, fémorales et rénales)	Suspicion de sténose vasculaire
Chez l'enfant : tracer la courbe de croissance, IMC	Surveillance croissance et puberté (insuffisance cardiaque)

Tableau 5. Check-list des éléments cliniques à rechercher lors de la première consultation pour hypercholestérolémie familiale.

6.2.2. Check-list biologique (cf Tableau 6)

Analyse biologique	Objectif
EAL (CT, LDLc, HDLc, TG)	Diagnostic biologique
Lp(a)	Diagnostic biologique
Bilan hépatique : ASAT, ALAT	Surveiller des éventuels effets secondaires après mise sous traitement
Bilan musculaire : CPK	Surveiller des éventuels effets secondaires après mise sous traitement
TSH GGT, Bilirubine totale et conjuguée (Cholestase) Bandelette urinaire (macroprotéinurie)	Éliminer une cause secondaire d'hypercholestérolémie (voir chapitre 3.2. Diagnostic différentiel)
Analyse génétique des gènes impliqués (cf supra)	Diagnostic de certitude Orientation thérapeutique (formes sévères avec variants délétères <i>LDLR</i> nuls)

Tableau 6. Check-list des analyses biologiques à réaliser lors de la première consultation pour hypercholestérolémie familiale.

6.2.3. Imagerie vasculaire initiale (cf **Tableau 7**)

Examens CV enfants/adultes chez un patient asymptomatique	Objectifs
ECG	Vérifier si séquelles de nécrose
Echographie cardiaque	Recherche de sténose valvulaire aortique ou supra-aortique ; Séquelle de nécrose
Scanner coronaire injecté (angioscanner)	Recherche de sténose coronaire, sténose des ostia coronaires ; Séquelle de nécrose
Echo Doppler TSA, aorte et membres inférieurs	Recherche de plaques d'athérome, sténose carotidienne et/ou fémorale

Tableau 7. Check-list des examens cardiovasculaires à réaliser chez l'enfant ou l'adulte asymptomatique atteint d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

6.2.4. Maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire modifiables

Cf paragraphe 3.1.4.4

6.3. Suivi

6.3.1. Autres professionnels de santé pouvant être impliqués dans la prise en charge

- Médecins traitants pour la coordination des soins
- Médecins réalisant les LDL-aphérèses si nécessaire
 - Objectif : prise de contact, mise en route du traitement
 - Moyens : liste des centres spécialisés dans la prise en charge des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote en **Annexe 1**
- Diététicien(ne)
 - Evaluation des habitudes nutritionnelles (évaluation avec les parents si le patient est enfant)
 - Conseils personnalisés (cf chapitre 5.1) prenant en compte le contexte de vie et l'âge du patient (**Annexe 4**)
- Psychologue à proposer au patient si le vécu de la maladie est difficile
- Assistant(e) social(e) (cf chapitre 5.4.1) pour demande de PEC à 100% (protocole de soin)

6.3.2. Check-list de la consultation de suivi (cf **Tableau 8**)

Élément de consultation	Objectif
Bilan biologique de surveillance Efficacité : EAL Effets secondaires : <ul style="list-style-type: none"> • Hépatite médicamenteuse (ASAT, ALAT) (statines, ézétimibe, lomitapide) • Myalgies (CPK) (statines, ézétimibe) • Vitamines liposolubles (lomitapide) • Réactions aux sites d'injection (inhibiteurs de PCSK9) 	Evaluer l'efficacité et les effets secondaires des traitements
Préciser la prise médicamenteuse : oublis ?	Compliance au traitement
Troubles du transit ? douleurs abdominales ? (lomitapide)	Recherche d'effets secondaires au traitement
Douleurs thoraciques ou dyspnée à l'effort Lipothymie ou syncope d'effort	Suspicion d'atteinte coronarienne ou aortique Suspicion de RA
Détailler la prise alimentaire	Equilibre alimentaire
Détailler le niveau d'activité physique	Sédentarité
Rechercher les facteurs de risque surajoutés	cf paragraphe 3.1.4.4
Souffle de RA Souffle vasculaire (carotides, fémorales et rénales)	Dépôt vasculaire de cholestérol Suspicion de sténose vasculaire
Chez l'enfant : tracer la courbe de croissance	Surveillance croissance et puberté (insuffisance cardiaque)
Tolérance psychologique de la maladie, du traitement Qualité de la scolarité / du travail	Evaluer la qualité de vie
Préciser le type de contraception et désir de grossesse	

Tableau 8. Check-list des éléments des consultations de suivi des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote.

6.3.3. Points d'attention

- Chez l'adolescent en France : un plan de transition structuré doit être mis en place suffisamment tôt (dès 15 ans par exemple) pour faciliter le passage aux soins pour adultes.
- Informations à fournir au patient et aux correspondants médicaux : fiche suivi patients et fiche suivi médecin traitant en **Annexe 5**.

6.4. Dépistage

6.4.1. Les enjeux du dépistage

Les raisons d'un dépistage précoce de l'HFHo sont les suivantes :

- Epidémiologiques : au niveau mondial le diagnostic de l'HFHo reste trop tardif (12 ans (IQR 5,5-27)) avec 10% d'atteintes cardiaque et valvulaire sévères (2).
- Pathologiques : la maladie génère des complications sévères. L'âge des accidents CV est précoce. L'âge moyen du premier IDM est de 24 ans (IC 95% 19-29) (7), et du premier geste de revascularisation coronaire de 32 ans (IC 95% 26-37). L'espérance de vie étant réduite (décès avant 30 ans) en l'absence de traitement adapté.
- Difficulté du diagnostic clinique précoce : l'hypercholestérolémie pouvant être asymptomatique pendant les premières années. Il existe des tests diagnostiques simples (dosage du LDLc et test génétique).
- Physiopathologique : la « charge cumulative en cholestérol », liée à la durée d'exposition et à la concentration, joue un rôle critique pour la survenue des complications.

La PEC thérapeutique précoce est efficace sur le pronostic CV.

6.4.2. Le dépistage en pratique

6.4.2.1. Recommandations

En France actuellement, il n'existe pas de politique de dépistage systématique de l'HFHo. Si le diagnostic d'HFHo est fréquemment fait dans l'enfance, il peut aussi être réalisé à l'âge adulte avec une notion de perte de chance liée au retard diagnostique (20).

Dépistage néonatal : Il existe actuellement un programme national expérimental PERIGENOMED de dépistage néonatal moléculaire des maladies rares, réalisé dès 48h de vie (<https://www.chu-dijon.fr/le-projet-perigenomed-0>). Les gènes affectés dans l'HFHo sont inclus dans le panel de gènes recherchés.

Dépistage chez l'enfant : Un dosage systématique du LDLc chez tous les enfants, le plus tôt possible, permettrait d'identifier les enfants atteints d'HFHo et d'initier leur PEC précoce.

6.4.2.2. Situations nécessitant un dépistage

1. Un dépistage familial en cascade doit être réalisé si

- il existe des antécédents CV précoces dans la famille (< 55 ans chez l'homme, < 60 ans chez la femme). Dans une cohorte française de patients homozygotes pris en charge entre 1976 et 2015, on retrouve dans 94% des cas une histoire familiale d'accidents CV précoces évocatrices de forme hétérozygote chez les parents (4)
- l'un des parents est porteur d'une forme homozygote (cf. chapitre génétique)
- les 2 parents présentent une HFHe.

2. Pour le patient adulte HFHe ou HFHo souhaitant avoir un enfant, il est nécessaire de faire réaliser un bilan lipidique au conjoint pour éliminer un risque d'homozygotie chez l'enfant. Ce dépistage, associant bilan lipidique EAL et analyse génétique, permet d'identifier non

seulement les patients atteints d'HF sous forme homozygote, mais également sous forme hétérozygote. Il peut être réalisé avec un conseiller en génétique afin d'étendre efficacement le dépistage à l'ensemble de la famille et/ou rendre les résultats positifs plus rapidement.

7. Enjeux de recherche à l'heure de la rédaction de ce document

- Compréhension de la physiopathologie :
 - Analyser l'incidence des complications selon le « cholesterol burden » (exposition à l'hypercholestérolémie évaluée par le produit concentration x durée)
 - Clarifier l'effet synergique de la Lp(a) sur le risque CV
 - Mieux cerner le risque CV respectif des formes digéniques vs monogéniques
 - Identifier les facteurs génétiques athéroprotecteurs ou aggravants au-delà du LDLc (SAFIR)
- Améliorer le dépistage précoce :
 - Evaluer les différentes stratégies de dépistage familial
 - Développer un dépistage pédiatrique précoce systématique de l'HFHo basé sur la concentration de cholestérol (ex néonatal lors du test de Guthrie) avec détermination du seuil de cholestérol discriminant, l'âge optimal, le rendement annuel (PERIGENOMED)
- Mieux prévenir les complications :
 - Evaluer les protocoles de suivi pour une gestion globale des complications associées
 - Evaluer des approches personnalisées basées sur le profil génétique et phénotypique des patients pour le suivi et le traitement de l'HFHo
 - Développer et évaluer un programme de formation des médecins amenés à prendre en charge des patients atteints d'HFHo pour assurer de meilleurs PEC et suivi
- Evaluer l'efficacité sur les complications CV et la tolérance en vraie vie des nouveaux traitements :
 - Evaluer l'effet des traitements de nouvelle génération sur l'incidence des complications
 - Evaluer le bénéfice/risque de la poursuite des traitements hypolipémiants pendant la grossesse
 - Documenter les spécificités de l'HFHo selon le sexe
 - Evaluer la qualité de vie des patients atteints d'HFHo
- Découvrir les nouvelles thérapies pour traiter l'HFHo (édition génomique avec la technique CRISPR-Cas9 ...)

Annexes :

Annexe 1. Liste des centres spécialisés dans la prise en charge des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et des laboratoires spécialisés dans la génétique des dyslipidémies génétiques.

1. Services médicaux :

A. Centres experts du réseau CEDRA :

- Centre de référence coordonnateur CEDRA Marseille
Coordonné par le Pr Sophie BÉLIARD. Le Pr Rachel REYNAUD est responsable de la prise en charge pédiatrique.
APHM - Hôpital de la Conception - Service de Nutrition-Maladies métaboliques-Endocrinologie
147 Boulevard Baille, 13005 Marseille
- Centre de compétence CEDRA Dijon
Coordonné par le Pr Bruno VERGÈS. Le Dr Candace BENSIGNOR est responsable de la prise en charge pédiatrique.
CHU de Dijon - Hôpital François Mitterrand- Service endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques
14 rue Gaffarel, BP 77908 Dijon CEDEX
- Centre de compétence CEDRA Lille
Coordonné par le Dr Cécile YELNIK. Le Dr Karine MENTION est responsable de la prise en charge pédiatrique.
CHU de Lille - Hôpital Claude Huriez - Service de Médecine Interne
Rue Polonovski, 59037 Lille CEDEX
- Centre de compétence CEDRA Lyon
Coordonné par le Pr Sybil CHARRIÈRE. Le Pr Noël PERETTI est responsable de la prise en charge pédiatrique.
Hospices Civils de Lyon - Hôpital Louis Pradel - fédération d'endocrinologie – diabétologie – maladies métabolique et nutrition
28 avenue Doyen Lépine, 69677 Bron CEDEX
- Centre de Compétence CEDRA Nantes
Coordonné par le Pr Bertrand CARIOU. Le Dr Sabine BARON est responsable de la prise en charge pédiatrique.
CHU de Nantes – Institut du thorax- Hôpital Nord Guillaume et René Laënnec - Service Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition
Bd Jacques-Monod - Saint-Herblain, 44093 Nantes CEDEX 1

- Centre de compétence CEDRA Paris La Pitié-Salpêtrière
Coordonné par le Dr Antonio GALLO.
APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière - Service de Nutrition
47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
- Centre de compétence CEDRA Paris Trousseau
Coordonné par le Dr Julie LEMALE (centre purement pédiatrique).
APHP - Hôpital Trousseau - Service de Nutrition et gastroentérologie pédiatriques
26 avenue du Dr A Netter, 75012 Paris
- Centre de compétence CEDRA La Réunion
Coordonné par le Dr Mohammad Ryadh POKEERBUX.
CHU de la Réunion - GH Sud Réunion - Saint-Pierre - Service de Médecine interne
Avenue François Mitterrand - BP 350, 97448 Saint-Pierre CEDEX
- Centre de compétence CEDRA Toulouse
Coordonné par le Pr Jean FERRIÈRES.
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil - bâtiment H1,
1 avenue du Pr Jean Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse CEDEX 9

B. Autre centre médical démontrant une expérience de prise en charge de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, participant aux RCP Nationales CEDRA et disposant d'un centre de LDL-aphérèse :

- Responsable : Pr Alain PRADIGNAC
CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre
1 avenue Molière, 67200 Strasbourg

2. Laboratoires spécialisés dans la génétique des dyslipidémies génétiques :

- Laboratoire de Biochimie / Plateau technique de Biologie Moléculaire
Généticien responsable : Dr Louis LEBRETON
CHU de Bordeaux-GH Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux CEDEX
- Laboratoire de Biochimie et de Génétique Moléculaire
Généticien responsable : Dr Jean-Pierre RABÈS
CHU de Boulogne Billancourt
Hôpital Ambroise Paré (HUPIFO-APHP Université Paris Saclay/UVSQ)
9 avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt

- Unité de Médecine Moléculaire des Maladies Métaboliques (U4M)
Dyslipidémies Héréditaires Rares et Troubles du Métabolisme des Stérols (LRBM)
Institut de Biochimie Biologie Moléculaire - Centre de Biologie Pathologie Génétique
Généticien responsable : Dr Pascale BENLIAN
CHU de Lille - CS 70001
Boulevard Jules Leclercq, F-59037 Lille CEDEX
- Hospices Civils de Lyon - Laboratoire de Biologie Médicale Multi Sites - Service de Biochimie et Biologie Moléculaire - Unité Médicale Dyslipidémies, Diabète, Pathologies Nutritionnelles et Digestives (LBMR, CCBL)
Généticien responsable : Dr Mathilde Di FILIPPO
CHU de Lyon
Centre de Biologie et Pathologie Est (Bâtiment A3)
59 bd Pinel, 69677 Bron
- Laboratoire de Génétique Moléculaire
Service de Génétique Médicale
Institut de Biologie
Généticien responsable : Dr Adeline GOUDAL
CHU de Nantes - Hôtel Dieu
9 quai Moncousu, 44093 Nantes CEDEX 1
- Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire
UF de génétique moléculaire
Généticien responsable : Dr Pascal PHILIBERT
CHU de Nîmes - Hôpital Carémieu
Place du Pr Robert Debré, 30029 Nîmes CEDEX 9
- Hôpital Pitié-Salpêtrière - UF de Génétique de l'Obésité et des Dyslipidémies - Service de Biochimie Endocrinienne et Oncologique
Généticien responsable : Pr Alain CARRIÉ
Bâtiment de la Pharmacie - Secteur Salpêtrière
47/83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris CEDEX 13
- Laboratoire de Biologie Moléculaire GENOPé (Génétique endocrinienne, oncologique et pharmacologique)
Plateforme M2GM (Médecine Moléculaire et Génomique de Marseille) - BIOGENOPOLE
Généticien responsable : Dr Alexandru SAVEANU
CHU de la Timone
264 Rue Saint Pierre, 13005 Marseille

Annexe 2 : Méthodologie génétique.

Les variants à prendre en considération pour appliquer cette terminologie génétique sont uniquement les variants probablement pathogènes et pathogènes (classe 4 et 5, respectivement) selon la classification de l' « American College of Medical Genetics and Genomics » (ACMG) (62). Pour le gène *LDLR*, ce sont les critères adaptés par le groupe consensus ClinGen qui sont employés (13). Les variants de classe 3, variants de signification incertaine (VSI ou VUS en anglais), ne sont pas à prendre en considération, car les critères connus ne sont pas suffisants pour confirmer ou exclure formellement leur bénignité ou leur pathogénicité. Dans cette situation, seuls les signes clinico-biochimiques (notamment la valeur de LDLc) dictent la PEC.

Les techniques employées pour ce diagnostic moléculaire doivent être accréditées selon la norme ISO15189. Il faut séquencer au minimum les exons codants et leurs jonctions introns/exons et permettre la mise en évidence de grands réarrangements puisqu'ils représentent 6 à 10% des variants délétères du gène *LDLR* (63). De plus, pour les variants *LDLR*, la sévérité du phénotype est le plus souvent inversement proportionnelle à l'activité résiduelle du récepteur. Le phénotype est plus sévère chez les porteurs de variants « nuls » avec une activité résiduelle <2%, par rapport aux variants « défectueux » avec une activité résiduelle de 2-25% (mais celle-ci n'a été établie que pour moins de 10% des nombreux variants rapportés). Des études de ségrégation familiale sont indispensables pour confirmer le diagnostic de forme bi-allélique monogénique et elles permettront également le diagnostic en cascade.

Les techniques génétiques présentent toujours des limites qu'il faut connaître, en particulier lorsque le diagnostic génétique n'explique pas complètement le phénotype. Ces limites peuvent être techniques, bio-informatiques ou d'interprétation : explorations d'un panel limité de gènes, sensibilité (difficultés de mise en évidence ou d'interprétation des éléments mobiles ou de certains types de grands réarrangements comme les inversions, des variants introniques profonds, les variants modifiant l'expression des gènes sur les régions 5' et 3' UTR, ...). En cas de discordance, le panel d'experts de l'EAS et de la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA) recommande que la PEC soit adaptée selon le phénotype clinique.

Variant 1 Variant 2	<i>LDLR</i>	<i>APOB</i>	<i>PCSK9</i>	<i>LDLRAP1</i>
<i>LDLR</i>	85-90% des monogéniques	-	-	-
<i>APOB</i>	90-95% des digéniques	5-10% des monogéniques	-	-
<i>PCSK9</i>	2-5 % des digéniques	<2% des digéniques	1-3% des monogéniques	-
<i>LDLRAP1</i>	-	-	-	<1% des HFHo

Tableau 9. Hypercholestérolémie familiale de phénotype homozygote : nomenclature et étiologie génétiques.

Légende :

<i>Mono-allélique semi-dominant</i>	HF hétérozygote (HFHe) : phénotype moins sévère
<i>Bi-allélique semi-dominant monogénique</i>	<p>HF homozygote : 2 copies du même variant</p> <p>HF hétérozygote composite : 2 variants différents sur le même gène</p> <p><i>Les fréquences indiquées sont celles des variants pathogènes rapportés dans l'HF (cas hétérozygotes et homozygotes) (1)</i></p> <p><i>La prise en charge doit être initiée par un centre expert CEDRA</i></p>
<i>Bi-allélique semi-dominant digénique</i>	HF double hétérozygote rares, prévalence inconnue ; la prise en charge doit être initiée par un centre expert CEDRA
<i>Mono-allélique récessif</i>	Les hétérozygotes ont un phénotype normal
<i>ARH</i>	<p>ARH homozygote : 2 copies du même variant</p> <p>ARH hétérozygote composite : 2 variants différents sur le gène <i>LDLRAP1</i></p>

Le terme semi-dominant qualifie une maladie dont l'intensité du phénotype dépend du nombre d'allèles mutés. Il existe une relation dose-effet : les porteurs bi-alléliques présentent une symptomatologie plus sévère que les porteurs mono-alléliques (64).

Les formes digéniques impliquant l'*APOE*, exceptionnelles, peuvent présenter un phénotype HFHo avec une pénétrance variable. Elles n'ont pas été représentées sur ce tableau.

Complexité génétique du phénotype homozygote

- Différents gènes impliqués
 - *LDLR* : >3000 variants « perte de fonction » rapportés
 - *APOB* : variants entraînant un défaut de liaison au récepteur LDL
 - *APOE* : perte de fonction, en particulier le variant p.Leu167del
 - *PCSK9* : variants « gain de fonction »
 - *LDLRAP1* : variants « perte de fonction »
- Transmission génétique
 - Semi-dominante (*LDLR*, *APOB*, *APOE*, *PCSK9*)
 - Récessive (*LDLRAP1*)
- Type de variants *LDLR*
 - Variants nuls (<2% de l'activité LDLR)
 - Grands réarrangements (délétion ou duplication de 1 à plusieurs exons)
 - Codons stop prématurés : non-sens, petites délétions et/ou insertions ou duplications entraînant un décalage du cadre de lecture
 - Variants affectant l'épissage
 - Variants faux sens : activité nulle démontrée expérimentalement (*in vitro* ou *ex vivo*)
 - Variants défectueux (2-70% de l'activité LDLR) :
 - Variants faux sens
 - Petites délétions et/ou insertions ou duplications respectant le cadre de lecture
 - Variants de la région 5' régulatrice
 - Variant de signification incertaine (VSI ou VUS)
 - Variation génétique dont l'impact clinique n'est pas encore établi (les données sont insuffisantes pour conclure si le variant est bénin ou pathogène).
 - Des investigations complémentaires sont nécessaires, incluant une étude de ségrégation familiale et la recherche directe du variant chez les apparentés, quel que soit le résultat du bilan lipidique.

Annexe 3. LDL-aphérèse.

- **Techniques sur plasma**
- Echange plasmatique

Il s'agit d'une méthode non sélective qui élimine le plasma du patient, remplacé par de l'albumine humaine à 4 ou 5%. Il ne s'agit pas à proprement parlé d'une technique de LDL-aphérèse, mais il s'agit de la technique la plus simple qui peut être mise en œuvre dans n'importe quel centre d'aphérèse ou de néphrologie. Les inconvénients sont l'utilisation d'une solution de substitution, l'albumine, qui est un médicament dérivé du plasma, et la déplétion induite en facteurs de coagulation.

- Double filtration cascade (DFPP)

Il s'agit d'une méthode où le plasma est d'abord séparé du sang total à travers un filtre primaire, variable selon les industriels, puis filtré dans un second filtre qui retient les composants du plasma en fonction de leur poids moléculaire dont le LDLc. Plusieurs systèmes sont sur le marché, le dispositif médical (colonnes et jeu de tubulures) étant généralement captif d'une machine, par exemple PlasmautoΣ (couple Plasmaflow et filtre secondaire Cascadeflow), moniteur Art-Universal ADS 4008 (Système Monet). Il s'agit d'une technique semi-sélective, et qui ne nécessite pas de solution de substitution, contrairement à la technique d'échange plasmatique.

- Système Kaneka sur plasma (Liposorber LA15)

La séparation du plasma à partir du sang total se fait d'abord sur un filtre primaire (Sulfux). Puis le plasma passe à travers deux colonnes remplies de sulfate de dextran qui est un adsorbant chargé négativement qui permet de retenir les lipoprotéines présentant l'ApoB100 chargées positivement (VLDL, LDL, Lp(a)). L'avantage de ce système est qu'il est constitué d'un circuit permettant aux deux colonnes de se régénérer alternativement entre les cycles d'adsorption, ce qui le rend pratiquement insaturable. C'est en revanche la technique la plus longue et la plus complexe à mettre en œuvre.

- Le système TheraSorb

Il s'agit d'une technique d'immunoabsorption, basée sur une affinité antigène-anticorps. Les molécules de LDL sont adsorbées sur un anticorps monoclonal anti-ApoB100 (TheraSorb™-LDL 100 adsorbers, Miltenyi Biotec, Germany). C'est une technique très sélective, qui présente l'avantage de faibles volumes extracorporels. C'est une méthode très utilisée en pédiatrie du fait d'un faible volume extracorporel, mais aussi la plus onéreuse.

- **Techniques sur sang total**

Ces techniques utilisent les propriétés physico-chimiques des particules de LDL pour les isoler de façon sélective du sang. Elles se basent sur l'affinité électrostatique entre l'ApoB100 des lipoprotéines chargées positivement et un gel ligand (polyacrylate ou sulfate de dextran) chargé négativement. Ce sont des techniques sélectives et parmi les plus efficaces. Elles ont l'inconvénient d'activer les bradykinines et d'être contre-indiquées avec les IEC.

- Le système DALI (« Direct Adsorption of Lipoproteins », Fresenius Medical Care)

Il a été le premier système de LDL-aphérèse compatible avec le sang total. Les colonnes sont remplies de billes de polyacrylamide sur lesquelles sont immobilisés des ligands de polyacrylate. Ce système propose différentes tailles de colonnes adaptées au poids et aux concentrations du LDLc des patients.

- Le système Kaneka (Colonne Liposorber D)

La colonne Liposorber D est remplie de billes de cellulose recouvertes de sulfate de dextran. Contrairement au système Liposorber LA15 du même industriel, ce système est saturable. On dispose également de plusieurs colonnes de volumes différents.

Spécificités pédiatriques

Les techniques utilisables chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte, et il est possible d'obtenir chez les enfants une réduction aiguë du LDLc de plus de 70% par séance avec des techniques sélectives telles que LA15 et DFPP, à condition d'échanger suffisamment de plasma, car ces systèmes ne saturent pas chez les enfants. La limitation de l'efficacité des LDL-aphérèses dans la pratique quotidienne avec les enfants est souvent due à la durée des séances avec un débit sanguin et plasmatique limité en raison de la mauvaise qualité de l'accès vasculaire.

Le volume d'échange de plasma recommandé pour les techniques de séparation du plasma se situe entre 40 et 60 cc/kg ; pour les systèmes sur sang total, entre 1,3 et 1,5 fois le volume sanguin total.

Chez les plus petits enfants, le volume extracorporel peut limiter l'utilisation de certaines techniques. C'est particulièrement vrai pour les systèmes sur sang total. La plupart des techniques de séparation du plasma ont été appliquées avec succès chez des enfants âgés de plus de 2 ans, l'expérience la plus importante chez les jeunes enfants ayant été réalisée avec le système LA15 Kaneka qui a un volume équivalent de sang de 130 ml. Les patients de plus de 13 kg n'ont pas besoin d'amorçage sanguin avec ce système.

Les conseils pratiques pour la gestion des aphérèses chez les jeunes enfants comprennent un faible débit sanguin au début de la thérapie, en commençant par 15-30 ml/min, l'amorçage du système extracorporel avec du sérum physiologique hépariné ou, en cas d'hypotension, de l'albumine humaine 4-5% et l'implication d'infirmier(ère)s qualifié(e)s ayant l'expérience des techniques de purification extracorporelle du sang chez les enfants.

En ce qui concerne les durées de traitement, il faut garder à l'esprit que l'exposition au LDLc dépend très fortement de la fréquence des séances de LDL-aphérèse, surtout à cause du rebond du LDLc dans les 48 heures après la séance. Un allongement de la durée de séance de plusieurs heures pour gagner 3-5% d'élimination de LDLc n'est ainsi pas nécessairement utile, voire délétère en termes de qualité de vie.

Techniques d'épuration

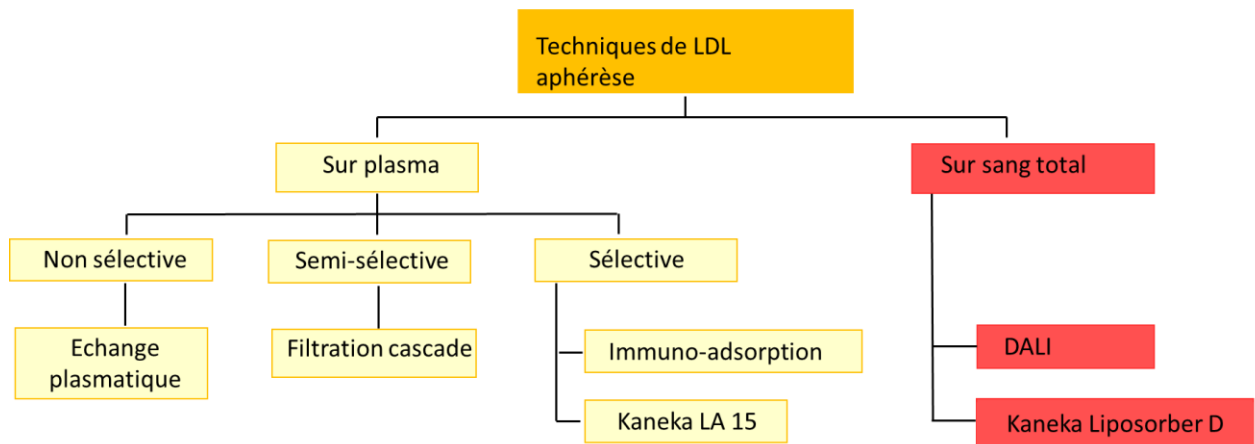


Figure 7. Techniques d'épuration sur plasma et sang total.

Les techniques d'épuration sont résumées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 10**).

Méthode	Volume extracorporel	Sélectivité	Extraction de HDLc	Extraction de Fibrogène	Extraction de Lp(a)	Effets secondaires rapportés	Avantages	Inconvénients
Polyacrylate full blood adsorption (DALI, Fresenius) haemoperfusion – whole blood technique	330–705 ml	++	+/-	-	++	Associés à la bradykinine	Très efficace, sélective, simple	Coûteux, volume extracorporel élevé, contre-indication aux IEC
Kaneka LA 15 Dextran sulphate adsorption - plasma séparation	130–160 ccb (300 cc total)	++	+/-	-	++	Allergie, Associés à la bradykinine, hypoCa	Très efficace, sélective, volume extracorporel relativement faible	Technique compliquée, contre-indication aux IEC
Dextran sulphate full blood adsorption (Liposorber D, Kaneka) Haemoperfusion - whole blood technique	394 cc (DL-50), 484 cc (DL-75), 690 cc (DL100)	++	+/-	-	++	Associés à la bradykinine c, hypoCa	Très efficace, sélective, simple	Coûteux, volume extracorporel élevé, contre-indication aux IEC
Double/cascade filtration (DFPP) Plasma separation and filtration	222 cc	+	++	+	++	Occasionnels, hypotension, nausée, vomissement	Pas de relargage de bradykinine, technique simple	Moins sélective, moins efficace à long terme, perte d'IgG, d'Alpha-2-Macroglobuline
Immuno-adsorption Anti Apolipoprotein B (Therasorb)	180 cc	+	+(+)	+(+)	++	Occasionnels, hypotension, nausée, vomissement	Efficace, sélective	Moins efficace et moins sélective que d'autres méthodes sélectives, coûteuse, procédure relativement longue
Plasma exchange Plasma filtration or plasmapheresis (centrifuge)	140–185 cc	-	++	++	++	Risque de saignements, perte de fibrinogène, hypotension	Technique la plus simple, largement utilisée, bon marché	Non sélective, moins efficace, perte de protéines plasmatiques, élimination du HDLc, risque de saignements, anémie

Tableau 10. Techniques de LDL-aphérèse.

Ponction de veine périphérique	
<i>Pour</i>	<i>Contre</i>
<ul style="list-style-type: none"> -Disponible de suite -Pas d'inconvénient esthétique -Pas d'impact sur l'activité physique (sport...) 	<ul style="list-style-type: none"> -Douleurs à la ponction -Difficultés de ponction avec plusieurs ponctions par séance -Débit sanguin faible, durée de la séance plus longue
Fistule artérioveineuse	
<i>Pour</i>	<i>Contre</i>
<ul style="list-style-type: none"> -Moins d'inconvénients qu'avec le cathéter central -Débit sanguin le plus élevé -Durée de la séance faible -Faible risque infectieux -Faible risque d'obstruction -Utilisation fréquente possible 	<ul style="list-style-type: none"> -Douleurs à la ponction -Chirurgie vasculaire -Difficile chez des petits enfants avec une période de maturation longue -Potentiel retentissement cardiaque si volume de shunt élevé
Cathéter central	
<i>Pour</i>	<i>Contre</i>
<ul style="list-style-type: none"> -Sans douleur -Utilisable pour utilisation fréquente -Possible chez les petits enfants 	<ul style="list-style-type: none"> -Inconvénient esthétique -Haut risque d'infection -Risque de délocalisation -Risque de thrombose -Impact sur l'activité physique

Tableau 11. Abords veineux pour les LDL-aphérèses.

Annexe 4. Diététique de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

Fiche téléchargeable au format PDF sur le site internet CEDRA (<https://fr.ap-hm/site/cedra>)

Une alimentation de type méditerranéenne, variée et non restrictive, est essentielle **en complément des traitements hypolipémiants**. Elle doit être adaptée aux habitudes et à la tolérance du patient pour éviter rigidité et troubles du comportement alimentaire (TCA).

1- Évaluation nutritionnelle

- **Alimentation** : quantité/qualité des graisses, consommation de fibres, sucres, sel, alcool, aliments enrichis en stérols végétaux.
- **Croyances alimentaires** : exclusions injustifiées (œufs, viande rouge, fromages, beurre...).
- **Carences possibles** : fer, calcium, oméga-3.
- **Comportement** : restrictions précoces, tolérance aux régimes, TCA, conduites addictives (tabac, alcool...).

2- Objectifs

- Promouvoir une alimentation **variée et équilibrée**, type **méditerranéenne**.
- Expliquer que l'alimentation **complète le traitement hypolipémiant**.

3- Recommandations pratiques

Graisses

- **Limiter graisses saturées/trans** : viandes grasses, charcuteries, fromages, beurre, crème fraîche, fritures, produits industriels.
 - Viande rouge : 2–3 portions/semaine.
 - Charcuterie : 50 g/semaine.
 - Fromage : 30–40 g/jour max.
 - Beurre : ≤10 g/jour.
- **Privilégier graisses insaturées** :
 - Huiles : olive (cuisson, assaisonnement) + colza/noix/lin (assaisonnement) : moyenne de 1 à 2 cuillères à soupe par repas.
 - Poissons : 2 fois/semaine, dont 1 gras (saumon, thon, maquereaux, sardines...).
 - Oléagineux (noix, amandes...) non salés, non grillés : 1 poignée/jour.
 - Avocat : 1–2 fois/semaine.

Œufs

- 7/semaine (privilégier durs ou coques).

Fibres (en fonction de la tolérance digestive)

- Fruits & légumes: 5 portions/jour.
- Légumineuses: au moins 2 fois/semaine.
- Céréales complètes, pain complet, avoine (30 g/jour).

Antioxydants

- Fruits rouges, agrumes, légumes verts, tomates, noix, chocolat noir, thé vert, certaines épices (curcuma, cannelle, ...).

Sucres

- Limiter boissons sucrées, pâtisseries, biscuits, glaces.

Sel

- 5–6 g/jour max (réduire charcuterie, fromages, plats industriels, condiments).

Alcool

- Limiter à 10 verres standards/semaine, sans dépasser 2 verres standards/jour.

4- Points particuliers

- **TCA / surpoids/obésité** : orienter si besoin vers une PEC spécialisée (réseaux TCA, HAS 2024).
- **Patients sous Lomitapide** :

Obligation : < 20% AET ou < 30 g de lipides/jour.

Objectif : limiter effets digestifs, améliorer tolérance.

Surveillance : risque de carences (oméga-3, vitamines A-D-E-K).

Supplémentation vitaminique obligatoire (vitamine E et oméga 3 et 6)

Suivi diététique spécialisé indispensable.

5- Spécificités de la population pédiatrique

L'objectif n'est pas de réduire la quantité globale de graisses, mais d'améliorer leur qualité. La consommation de produits laitiers doit être encouragée notamment durant la phase de croissance.

Chips et frites : privilégier la cuisson **au four avec huiles riches en AGI** (colza, tournesol, mélange de 4 huiles) ou par airfryer.

Annexe 5. Fiches de suivi pour le patient et le médecin traitant à remettre lors de la première consultation suite à un dépistage positif de l'hypercholestérolémie familiale homozygote.
Fiches téléchargeables au format PDF sur le site internet CEDRA (<https://fr.ap-hm/site/cedra>)

Informations relatives au patient :

- Nom :
- Prénom :
- Date de naissance :
- Lieu de résidence :

Vous avez été diagnostiqué-e d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Voici une liste de questions qui pourront vous guider dans votre suivi.

-Nom du ou des médecins référent(s) et coordonnées : _____

-Votre médecin référent a-t-il reçu la « fiche de suivi patient pour le médecin traitant » pour votre prise en charge ?

Oui ☐ Non ☐

- Etes-vous suivi-e dans un centre expert de la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote ? Oui ☐ Non ☐

Centre de référence CEDRA dans lequel vous êtes suivi.e:

- | | | |
|------------------------------------|---|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Dijon | <input type="checkbox"/> Nantes | <input type="checkbox"/> Toulouse |
| <input type="checkbox"/> Lille | <input type="checkbox"/> Paris La Pitié-Salpêtrière | |
| <input type="checkbox"/> Lyon | <input type="checkbox"/> Paris Trousseau | |
| <input type="checkbox"/> Marseille | <input type="checkbox"/> La Réunion | |

Autre centre hospitalier : _____

Nom et coordonnées de votre médecin expert : _____

- Avez-vous eu une analyse génétique ? Oui ☐ Non ☐
- Avez-vous été informé-e des résultats ? Oui ☐ Non ☐
- Le reste de votre famille a-t-il été dépisté ? Oui ☐ Non ☐
- Voyez-vous votre médecin référent tous les ans ? Oui ☐ Non ☐
- Avez-vous eu un bilan cardiologique initial ? Oui ☐ Non ☐
- Réalisez-vous un bilan cardiologique annuel ? Oui ☐ Non ☐
- Vous a-t-on informé sur les nouveaux traitements ? Oui ☐ Non ☐
- Vous a-t-on informé sur la prise en charge de la maladie pendant la grossesse ? Oui ☐ Non ☐
- Avez-vous bénéficié d'un conseil génétique sur le risque de transmettre la maladie à la descendance ? Oui ☐ Non ☐

Si vous avez répondu « Non » à une ou plusieurs questions, informez-en votre médecin expert.

Il existe un PNDs sur l'Hypercholestérolémie familiale homozygote que vous pouvez consulter au lien suivant (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds#toc_1_1) ou à l'aide du QR Code suivant :



Il existe une association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, ANHET.f, l'Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines (a).

Vous pouvez trouver des informations sur leurs actions sur leur site internet (<https://www.anhet.fr/>) ou à l'aide de ce QR Code.

Vous pouvez leur écrire à anhet.f@anhet.fr.



Pour toutes questions ou demandes de renseignements, vous pouvez écrire à CEDRA par mail à l'adresse suivante : cmrcedra@ap-hm.fr

Fiche de suivi patient pour le médecin traitant à remettre lors de la première consultation suite à un dépistage positif de l'Hypercholestérolémie Familiale Homozygote

Informations relatives au patient :

- Nom :
- Prénom :
- Date de naissance :
- Lieu de résidence :

Votre patient-e a été diagnostiqué-e d'une hypercholestérolémie familiale homozygote. Voici une liste de questions qui pourront vous guider pour son suivi.

-Votre patient-e a-t-il/elle reçu la « fiche suivi patient» pour sa prise en charge ? Oui ☐ Non ☐

-Votre patient-e est-il/elle suivi-e dans un centre expert de la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale homozygote ? Oui ☐ Non ☐

Centre de référence CEDRA dans lequel le/la patient-e est suivi.e:

- | | | |
|------------------------------------|---|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Dijon | <input type="checkbox"/> Nantes | <input type="checkbox"/> Toulouse |
| <input type="checkbox"/> Lille | <input type="checkbox"/> Paris La Pitié-Salpêtrière | |
| <input type="checkbox"/> Lyon | <input type="checkbox"/> Paris Trousseau | |
| <input type="checkbox"/> Marseille | <input type="checkbox"/> La Réunion | |

Autre centre hospitalier : _____

Nom et coordonnées du médecin expert suivant le/la patient-e : _____

- Votre patient-e a-t-il/elle eu une analyse génétique ? Oui ☐ Non ☐

- Votre patient-e a-t-il/elle été informé-e des résultats ? Oui ☐ Non ☐

- Le reste de sa famille a-t-il été dépisté ? Oui ☐ Non ☐

- Le/la patient-e consulte t-il/elle son médecin référent tous les ans ? Oui ☐ Non ☐

- Votre patient-e a-t-il/elle eu un bilan cardiologique initial ? Oui ☐ Non ☐

- Votre patient-e réalise-t-il/elle un bilan cardiologique annuel ? Oui ☐ Non ☐

- Votre patient-e a-t-il/elle été informé-e sur les nouveaux traitements ? Oui ☐ Non ☐

Fiche de suivi patient pour le médecin traitant à remettre lors de la première consultation suite à un dépistage positif de l'Hypercholestérolémie Familiale Homozygote

- Votre patient-e a-t-il/elle été informé-e sur la prise en charge de la maladie pendant la grossesse ?
Oui ☐ Non ☐
- Votre patient-e a-t-il/elle bénéficié d'un conseil génétique sur le risque de transmettre la maladie à la descendance ? Oui ☐ Non ☐

Il existe un PNDS sur l'Hypercholestérolémie familiale homozygote que vous pouvez consulter au lien suivant (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds#toc_1_1) ou à l'aide du QR Code suivant :



Il existe une association de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, ANHET.f, l'Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines (a).

Vous pouvez trouver des informations sur leurs actions sur leur site internet (<https://www.anhet.fr/>) ou à l'aide de ce QR Code.

Vous pouvez leur écrire à anhet.f@anhet.fr.



Pour toutes questions ou demandes de renseignements, vous pouvez écrire à CEDRA par mail à l'adresse suivante : crmcedra@ap-hm.fr

Références bibliographiques :

1. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 1 juill 2023;44(25):2277-91.
2. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 19 févr 2022;399(10326):719-28.
3. Alonso R, Arroyo-Olivares R, Díaz-Díaz JL, Fuentes-Jiménez F, Arrieta F, de Andrés R, et al. Improved lipid-lowering treatment and reduction in cardiovascular disease burden in homozygous familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART follow-up study. *Atherosclerosis*. juin 2024;393:117516.
4. Bruckert E, Kalmykova O, Bittar R, Carreau V, Béliard S, Saheb S, et al. Long-term outcome in 53 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia in a single centre in France. *Atherosclerosis*. févr 2017;257:130-7.
5. Jiang L, Stoekenbroek RM, Zhang F, Wang Q, Yu W, Yuan H, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in China: Genetic and clinical characteristics from a real-world, multi-center, cohort study. *J Clin Lipidol*. 2022;16(3):306-14.
6. Takeji Y, Tada H, Ogura M, Nohara A, Kawashiri MA, Yamashita S, et al. Clinical Characteristics of Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan: A Survey Using a National Database. *JACC Asia*. déc 2023;3(6):881-91.
7. Kramer AI, Akioyamen LE, Lee S, Bélanger A, Ruel I, Hales L, et al. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 5 mai 2022;29(5):817-28.
8. Le Bidre E, Delage M, Lejars O, Machet MC, Lorette G, Maruani A. [Xanthelasma and juvenile xanthogranuloma in a 7-year-old boy]. *Ann Dermatol Venereol*. oct 2009;136(10):723-6.
9. Cuchel M, Lee PC, Hudgins LC, Duell PB, Ahmad Z, Baum SJ, et al. Contemporary Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Insights From the CASCADE FH Registry. *J Am Heart Assoc*. 2 mai 2023;12(9):e029175.
10. Szalat R, Arnulf B, Karlin L, Rybojad M, Asli B, Malphettes M, et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. *Blood*. 6 oct 2011;118(14):3777-84.
11. Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Miida T, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Disease-Modifying Treatments. *J Atheroscler Thromb*. 1 sept 2021;28(9):905-25.
12. Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb*. 1 août 2021;28(8):791-801.
13. Chora JR, Iacocca MA, Tichý L, Wand H, Kurtz CL, Zimmermann H, et al. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel consensus guidelines for LDLR variant classification. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. févr 2022;24(2):293-306.

14. Cenarro A, Etxebarria A, de Castro-Orós I, Stef M, Bea AM, Palacios L, et al. The p.Leu167del Mutation in APOE Gene Causes Autosomal Dominant Hypercholesterolemia by Down-regulation of LDL Receptor Expression in Hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2016;101(5):2113-21.
15. Marmontel O, Abou-Khalil Y, Bluteau O, Cariou B, Carreau V, Charrière S, et al. Additive Effect of APOE Rare Variants on the Phenotype of Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juill 2023;43(7):e270-8.
16. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* avr 2009;13(2):121-8.
17. Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, White S, Gordon BR. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1 nov 2008;102(9):1199-204.
18. Buonomo PS, Macchiaiolo M, Leone G, Valente P, Mastrogiorgio G, Gnazzo M, et al. Treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia in paediatric patients: A monocentric experience. *Eur J Prev Cardiol.* juill 2018;25(10):1098-105.
19. Gautschi M, Pavlovic M, Nuoffer JM. Fatal myocardial infarction at 4.5 years in a case of homozygous familial hypercholesterolaemia. *JIMD Rep.* 2012;2:45-50.
20. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J.* 1 mars 2015;36(9):560-5.
21. Raal FJ, Sjouke B, Hovingh GK, Isaac BF. Phenotype diversity among patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A cohort study. *Atherosclerosis.* mai 2016;248:238-44.
22. Mulder JWCM, Tromp TR, Al-Khnifsawi M, Blom DJ, Chlebus K, Cuchel M, et al. Sex Differences in Diagnosis, Treatment, and Cardiovascular Outcomes in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 1 avr 2024;9(4):313-22.
23. Al-Baldawi Z, Brown L, Ruel I, Baass A, Bergeron J, Cermakova L, et al. Sex differences in the presentation, treatment and outcomes of patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2024;18(2):e189-96.
24. Bélanger AM, Akioyamen LE, Ruel I, Hales L, Genest J. Aortic stenosis in homozygous familial hypercholesterolaemia: a paradigm shift over a century. *Eur Heart J.* 7 sept 2022;43(34):3227-39.
25. Zhang R, Xie J, Zhou J, Xu L, Pan Y, Qu Y, et al. Supravalvular Aortic Stenosis and the Risk of Premature Death Among Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 15 avr 2021;145:58-63.
26. Luirink IK, Kuipers IM, Hutten BA, Planken RN, Backx APCM, Groothoff JW, et al. Coronary computed tomography angiography and echocardiography in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* juin 2019;285:87-92.
27. Cury RC, Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Berman D, Bittencourt M, et al. CAD-RADS™ 2.0 - 2022 Coronary Artery Disease-Reporting and Data System: An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology

- (ACC), the American College of Radiology (ACR), and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2022;16(6):536-57.
28. Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, Tada H, Dobashi K, Matsuki K, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. *J Atheroscler Thromb.* 1 mai 2023;30(5):531-57.
 29. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* janv 2011;158(1):167.
 30. Koh TW. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia--transesophageal echocardiographic appearances of supraaortic stenosis. *Echocardiogr Mt Kisco N.* nov 2005;22(10):859-60.
 31. Rallidis L, Naoumova RP, Thompson GR, Nihoyannopoulos P. Extent and severity of atherosclerotic involvement of the aortic valve and root in familial hypercholesterolaemia. *Heart Br Card Soc.* déc 1998;80(6):583-90.
 32. Lefort B, Saheb S, Bruckert E, Giraud C, Hequet O, Hankard R. Impact of LDL apheresis on aortic root atheroma in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* mars 2015;239(1):158-62.
 33. Kazimi M, Mahmudov R, Beydullayev K, Aytayev T, Asadov K, Rustamzada G, et al. Concurrent Living Donor Liver Transplantation and Off-Pump Coronary Artery Bypass in a Five-Year-Old Child With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: A Case Report. *Transplant Proc.* avr 2023;55(3):676-9.
 34. Cephus CE, Qureshi AM, Sexson Tejtelt SK, Alam M, Moodie DS. Coronary artery disease in a child with homozygous familial hypercholesterolemia: Regression after liver transplantation. *J Clin Lipidol.* 2019;13(6):880-6.
 35. Greco M, Robinson JD, Eltayeb O, Benuck I. Progressive Aortic Stenosis in Homozygous Familial Hypercholesterolemia After Liver Transplant. *Pediatrics.* nov 2016;138(5):e20160740.
 36. Martinez M, Brodrie S, Griesemer A, Kato T, Harren P, Gordon B, et al. Effects of Liver Transplantation on Lipids and Cardiovascular Disease in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 15 août 2016;118(4):504-10.
 37. Lee JTC, Sarode D, Emamaullee JA. Review of pediatric combined heart-liver transplantation: A roadmap to success. *Pediatr Transplant.* déc 2023;27(8):e14633.
 38. Gu J, Gupta RN, Cheng HK, Xu Y, Raal FJ. Current treatments for the management of homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and commentary. *Eur J Prev Cardiol.* 11 nov 2024;31(15):1833-49.
 39. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 15 nov 2011;124(20):2202-7.

40. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 28 mai 2002;105(21):2469-75.
41. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis*. oct 2000;152(2):519-26.
42. Kinnear FJ, Lithander FE, Searle A, Bayly G, Wei C, Stensel DJ, et al. Reducing cardiovascular disease risk among families with familial hypercholesterolaemia by improving diet and physical activity: a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*. 28 déc 2020;10(12):e044200.
43. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 21 juin 2018;378(25):e34.
44. Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, Skovby F, Gaudet D, Sokal E, et al. Efficacy of Rosuvastatin in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Association With Underlying Genetic Mutations. *J Am Coll Cardiol*. 29 août 2017;70(9):1162-70.
45. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 24 janv 2015;385(9965):341-50.
46. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 5 nov 2013;128(19):2113-20.
47. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 20 juill 2017;377(3):211-21.
48. Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, et al. ANGPTL3 Inhibition in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 20 juill 2017;377(3):296-7.
49. Béliard S, Saheb S, Litzler-Renault S, Vimont A, Valero R, Bruckert É, et al. Evinacumab and Cardiovascular Outcome in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. juin 2024;44(6):1447-54.
50. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 20 août 2020;383(8):711-20.
51. Duell PB, Warden BA. Complementary role of evinacumab in combination with lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther*. déc 2022;26 Suppl 1:12-7.
52. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 5 janv 2013;381(9860):40-6.
53. Masana L, Zambon A, Schmitt CP, Taylan C, Driemeyer J, Cohen H, et al. Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19):

results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* déc 2024;12(12):880-9.

54. Reijman MD, Kusters DM, Groothoff JW, Arbeiter K, Dann EJ, de Boer LM, et al. Clinical practice recommendations on lipoprotein apheresis for children with homozygous familial hypercholesterolaemia: An expert consensus statement from ERKNet and ESPN. *Atherosclerosis.* mai 2024;392:117525.
55. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis.* févr 2010;208(2):317-21.
56. Reijman MD, Tromp TR, Hutten BA, Hovingh GK, Blom DJ, Catapano AL, et al. Cardiovascular outcomes in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia on lipoprotein apheresis initiated during childhood: long-term follow-up of an international cohort from two registries. *Lancet Child Adolesc Health.* juill 2024;8(7):491-9.
57. Page MM, Hardikar W, Alex G, Bates S, Srinivasan S, Stormon M, et al. Long-term outcomes of liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolaemia in Australia and New Zealand. *Atherosclerosis.* déc 2023;387:117305.
58. Al Dubayee M, Kayikcioglu M, van Lennep JR, Hergli N, Mata P. Is Liver Transplant Curative in Homozygous Familial Hypercholesterolemia? A Review of Nine Global Cases. *Adv Ther.* juin 2022;39(6):3042-57.
59. Giakoustidis A, Cherian TP, Antoniadis N, Giakoustidis D. Combined cardiac surgery and liver transplantation: three decades of worldwide results. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* déc 2011;20(4):415-21.
60. Alothman L, Bélanger AM, Ruel I, Brunham LR, Hales L, Genest J, et al. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol.* 2022;16(1):52-65.
61. Bruckert E, Saheb S, Bonté JR, Coudray-Omnès C. Daily life, experience and needs of persons suffering from homozygous familial hypercholesterolaemia: insights from a patient survey. *Atheroscler Suppl.* sept 2014;15(2):46-51.
62. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* mai 2015;17(5):405-24.
63. Rabès JP, Béliard S, Carrié A. Familial hypercholesterolemia: experience from France. *Curr Opin Lipidol.* avr 2018;29(2):65-71.
64. Biesecker LG. Correspondence on: « Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features ». *Atherosclerosis.* juin 2021;326:63-4.