

Controverses sur le dépistage et la prise en charge des dyslipidémies familiales en 2020

LISA BRETAGNE^a, Drs CAROLE AUBERT^{a,b,c}, DAVID NANCHEN^d et Pr NICOLAS RODONDI^{a,b}

Rev Med Suisse 2020; 16: 433-7

Les dyslipidémies familiales sont plus rares que les causes communes, mais il est important de ne pas les manquer vu qu'elles sont liées à un risque augmenté de maladie cardiovasculaire précoce et que les scores de risque ne sont pas valables chez ces patients. Un dépistage et une prise en charge précoces reposant sur une optimisation de l'hygiène de vie et une éviction des facteurs de risque cardiovasculaire permettent de retarder la survenue des complications cardiovasculaires et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients. Un seuil de LDL de 4,9 mmol/l pour débiter un traitement hypolipémiant a récemment été proposé, mais reste controversé car la majorité des patients au-dessus de ce seuil n'a pas une forme familiale. L'âge de début d'un traitement et les cibles de traitement sont également controversés.

Controversies concerning screening and treatment of primary dyslipidemias in 2020

Familial dyslipidemia is rare compared to polygenetic causes. Nevertheless, it is important not to miss this diagnosis, as it is more strongly associated with an increased risk of early cardiovascular disease and scores for calculating cardiovascular risk are not valid in this population. Early detection and management based on lifestyle optimization and treatment of cardiovascular risk factors can delay the onset of cardiovascular complications and thus improve patients' quality of life. A LDL-Cholesterol of 4,9 mmol/l has recently been suggested as the cut-off for starting lipid lowering therapy, but remains controversial because the majority of people above this threshold do not have primary monogenic dyslipidemia. The age at which therapy should be initiated as well as the targets for treatment are also controversial.

INTRODUCTION

La prise en charge des dyslipidémies reste un sujet central de l'activité médicale en cabinet, étant donné la prévalence élevée dans la population générale. Les dyslipidémies familiales sont une cause de dyslipidémie beaucoup plus rare que les causes communes, mais sous-diagnostiquées. L'identification pré-

coce des dyslipidémies familiales est importante vu qu'elles sont liées à un risque augmenté de maladie cardiovasculaire précoce. De ce fait, les scores de risque sont faux chez ces patients. Les nouvelles recommandations de l'American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC),¹ suivies par les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)² préconisent un traitement basé sur les valeurs de cholestérol-LDL uniquement, sans prendre en compte la clinique, l'histoire familiale et la génétique. De plus, elles proposent des valeurs cibles de cholestérol-LDL toujours plus basses et souvent difficiles à atteindre chez ces patients. Le but de cette mise à jour de notre article de 2016³ est de clarifier les nouvelles recommandations et d'évaluer le niveau de preuve sur lequel elles se basent.

CLASSIFICATION DES DYSLIPIDÉMIES FAMILIALES

Les dyslipidémies sont des désordres du métabolisme des lipoprotéines se traduisant par une élévation anormale du cholestérol total, du LDL, des triglycérides et/ou par un abaissement du cholestérol-HDL (HDL). Les dyslipidémies familiales regroupent les causes génétiques de dyslipidémie (tableau 1) et sont associées à un risque cardiovasculaire élevé et/ou de pancréatite aiguë. Les deux maladies familiales les plus fréquentes en pratique clinique sont l'hypercholestérolémie familiale (HF) et l'hyperlipidémie familiale combinée (HFC). Les critères diagnostiques reposent sur le degré de perturbation du profil lipidique, les signes cliniques parfois présents (gérontoxon précoce < 45 ans, xanthomes tendineux et cutanés) et les antécédents cardiovasculaires personnels et familiaux, surtout s'ils sont précoces. Le diagnostic définitif peut être posé par une analyse génétique. Cependant, le test génétique n'est pour le moment pas remboursé en Suisse par l'assurance de base. Dans la pratique, les critères cliniques permettent souvent de poser un diagnostic, et de définir une attitude thérapeutique souvent avec l'aide d'un spécialiste en lipidologie.

Hypercholestérolémie familiale

L'HF est une maladie monogénique causée en majorité par une mutation du gène codant pour le récepteur du LDL, résultant en une internalisation réduite du LDL par les cellules du foie et une augmentation de la concentration plasmatique en LDL. La transmission est autosomique dominante et la prévalence de la forme hétérozygote est estimée à 1/200-300 indi-

^aConsultation des lipides, Polyclinique et clinique universitaire de médecine interne générale, Hôpital de l'Île, Université de Berne, 3000 Berne, ^bInstitut bernois de médecine générale (BIHAM), Université de Berne, 3000 Berne,

^cVeterans Affairs Center for Clinical Management Research, Ann Arbor, Michigan, États-Unis, ^dConsultation de prévention cardiovasculaire-cholestérol et style de vie, Département promotion de la santé et prévention, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1011 Lausanne
lisa.bretagne@insel.ch | caroleelodie.aubert@insel.ch | david.nanchen@unisante.ch | nicolas.rodondi@insel.ch

TABLEAU 1 Dyslipidémies génétiques les plus fréquentes

AD: autosomique dominant; ApoB: apolipoprotéine B; LDL: cholestérol LDL (low-density lipoprotein); LDLR: récepteur au cholestérol LDL; non-HDL: cholestérol non-HDL (high-density lipoprotein), c'est-à-dire VLDL, LDL, IDL; PCSK9: proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9; TG: triglycérides; ↑: élévation (plus ou moins importante selon le nombre de flèches); ↓: baisse.

	Prévalence	Hérédité	Gène muté	Phénotype lipidique	Clinique
Hypercholestérolémies familiales (HF)⁵					
Hypercholestérolémie familiale classique	1/200-500	AD	LDLR	↑↑↑ LDL	Maladie cardiovasculaire précoce Xanthomes Arc cornéen < 45 ans
Déficit familial en ApoB (FDB)	Faible	AD	Apo-B100	↑↑ LDL	Moins sévère que HF classique
Mutations du gène du PCSK9 (HF3)	Faible	AD	PCSK9	↑↑ LDL	Moins sévère que HF classique
Hyperlipidémie familiale combinée¹⁴					
	1%	Complexe	Oligogénique	↑ TG ↑ non-HDL ↓ HDL	Maladie cardiovasculaire précoce Syndrome métabolique et diabète Pancréatite aiguë
Hypertriglycéridémie familiale¹⁵					
	1/600	Complexe	Oligogénique	↑↑ TG	Xanthomes éruptifs Pancréatite aiguë

vidus en Europe. Plus de 1700 mutations ont été identifiées avec un spectre d'expression fonctionnelle très large et donc un phénotype très variable.⁴ Dès la trentaine, on peut observer des xanthomes tendineux et parfois un arc cornéen précoce (figure 1), reflet de la déposition du LDL. Chez les patients non traités, l'âge médian d'apparition d'une maladie coronarienne est de 50 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes,⁵ mais dépend beaucoup des autres facteurs de risque cardiovasculaire présents. Il s'agit donc d'une population à haut risque cardiovasculaire, mais le risque varie beaucoup individuellement.⁶

Cinq pour cent des HF sont dues à une mutation du gène de l'apolipoprotéine B (ApoB) dans la zone de liaison de la protéine au récepteur LDL, et 1% à une mutation de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9). Ces mutations ont en général un phénotype moins sévère que l'HF classique. Enfin, chez un faible pourcentage de patients, aucune mutation n'est identifiée malgré une clinique très suggestive, laissant suspecter d'autres gènes impliqués encore inconnus.

Les formes homozygotes et hétérozygotes composées, très sévères, sont heureusement rares (1/1 million). Les xanthomes

apparaissent dès l'enfance. L'espérance de vie de ces patients sans traitement est limitée à 20-30 ans. Elles nécessitent une prise en charge spécialisée avec un traitement médicamenteux maximal et souvent une apherèse de LDL, voire une transplantation hépatique.

Hyperlipidémie familiale combinée

L'HFC est la dyslipidémie familiale la plus fréquente, touchant 1 à 3% de la population et retrouvée chez 16% des individus avec un infarctus du myocarde avant 40 ans.⁷ C'est une maladie oligogénique complexe, associant de nombreuses variantes génétiques, et très sensible aux facteurs environnementaux. La maladie est caractérisée par une surproduction de LDL dans le foie et la présentation clinique est très hétérogène, avec très souvent une élévation des triglycérides et/ou du cholestérol non-HDL (VLDL, IDL et LDL) et de l'ApoB dans le profil lipidique à jeun. On peut observer des xanthomes cutanés (figure 2). L'HFC est associée à un risque augmenté de syndrome métabolique, de diabète de type 2, de pancréatite aiguë et de stéatohépatite non alcoolique, et se péjore fortement sous l'influence de facteurs environnementaux tels que l'obésité. La prise en charge nécessite une adaptation importante du style de vie et parfois des médicaments dont l'efficacité préventive n'est malheureusement pas démontrée.

DÉPISTAGE: QUAND ET CHEZ QUI?

Étant donné que la prévalence des dyslipidémies familiales semble plus élevée que ce qui était estimé jusqu'à présent,⁴ il est important de penser à dépister cette maladie en présence de critères suggestifs (tableau 2).

Le dépistage comprend une anamnèse familiale détaillée, précisant d'éventuels événements cardiovasculaires et leur âge d'apparition, la présence d'hypercholestérolémie et tout décès inexplicable. Sur le plan clinique, il est important de chercher d'éventuels xanthomes tendineux et arcs cornéens.

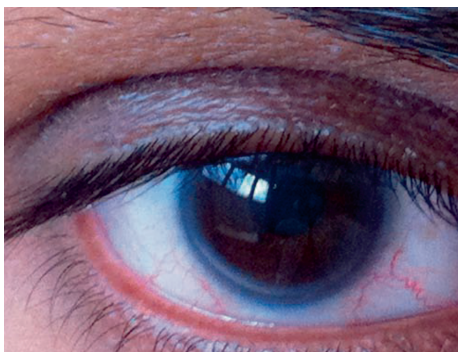
FIG 1 Arc cornéen ou gérontoxon

FIG 2

Xanthomes cutanés



Un bilan lipidique à jeun est également nécessaire, ainsi que la recherche d'autres causes secondaires pouvant causer ou péjorer une dyslipidémie (hypothyroïdie, diabète de type 2, hépatopathie cholestatique, médicaments...). Le niveau de suspicion clinique peut ensuite être évalué à l'aide du score du Dutch Lipid Clinic Network (**tableau 3**) pour l'HF (pas valable pour l'HF). En cas de doute, une évaluation est recommandée dans le cadre d'une consultation spécialisée des lipides. Les analyses génétiques ne sont malheureusement toujours pas prises en charge par l'assurance maladie de base en Suisse à l'heure actuelle, mais cela pourrait changer dès 2021, en tous les cas pour les formes sévères, suite à une initiative en cours du Groupe de travail lipides et athérosclérose (GSLA).

FAUT-IL FAIRE UN DÉPISTAGE CHEZ LES ENFANTS?

L'US Preventive Services Task Force conclut que les preuves sont insuffisantes pour un dépistage systématique chez tous les enfants⁸ et le dépistage ciblé reste l'approche la plus consensuelle. Une anamnèse familiale positive pour des événements cardiovasculaires précoces est le facteur prédictif le plus important. Il est recommandé d'effectuer un bilan lipidique à jeun chez tout enfant entre 5 et 10 ans ayant une anamnèse familiale positive pour un événement cardiovasculaire précoce ou une dyslipidémie sévère. En effet, un dépistage précoce dans cette population à risque permet de limiter l'impact multifactoriel, notamment de favoriser les modifications de style de vie et d'éviter un début du tabagisme à l'adolescence.

Lorsqu'un cas est identifié, il est important d'encourager un dépistage chez les membres de la famille en raison du caractère autosomique dominant de la maladie (50% de risque chez les parents du premier degré).

TABLEAU 2

Critères devant faire suspecter^a une dyslipidémie familiale au cabinet médical

Anamnèse	Antécédent personnel ou familial de maladie vasculaire précoce ^b Histoire familiale d'hypercholestérolémie (LDL > 5 mmol/l) chez les parents du premier degré
Status	Gérontoxon < 45 ans Xanthomes tendineux ou cutanés
Laboratoire	Cholestérol total > 7 mmol/l, LDL > 5 mmol/l, triglycérides > 5 mmol/l chez l'adulte (valeurs dépendant de l'âge chez les enfants)

LDL: low-density lipoprotein - cholestérol-LDL.

^a Aucun de ces critères ne permet de poser le diagnostic d'une dyslipidémie familiale; ^b Surtout homme < 55 ans, femme < 60 ans.

TABLEAU 3

Critères de suspicion clinique d'une HF selon le Dutch Lipid Clinic Network

ApoB: apolipoprotéine B; HF: hypercholestérolémie familiale; LDL: low-density lipoprotein - cholestérol-LDL; LDLR: récepteur au cholestérol-LDL; PCSK9: protéine convertase subtilisine/kexine de type 9. Uniquement pour les adultes, pas valable pour l'hyperlipidémie familiale combinée. ^a Homme < 55 ans, femme < 60 ans; ^b Sans traitement médicamenteux; ^c Probabilité 2-10% d'hypercholestérolémie familiale.

	Critères	Score
Histoire familiale	Parent du 1 ^{er} degré avec maladie cardiovasculaire précoce ^a ou avec un LDL > 5 mmol/l	1
	Parent du 1 ^{er} degré avec xanthomes tendineux ou arc cornéen < 45 ans ou enfants < 18 ans avec LDL > 95 ^e percentile pour l'âge, le sexe et le pays d'origine	2
Anamnèse personnelle	Maladie coronaire précoce ^a	2
	Maladie vasculaire cérébrale/périphérique précoce ^a	1
Examen physique	Xanthomes tendineux	6
	Arc cornéen < 45 ans	4
LDL (mmol/l)^b	≥ 8,5	8
	6,5-8,4	5
	5,0-6,4	3
	4,0-4,9	1
Tests génétiques	Mutation fonctionnelle du gène du LDLR, de l'ApoB ou du PCSK9	8
		TOTAL
Évaluation	HF définitive	> 8
	HF probable	6-8
	HF possible ^c	3-5
	HF peu probable	< 3

TRAITEMENT

Évaluation du risque cardiovasculaire

Les scores de risque cardiovasculaire tels que celui du GSLA (www.gsla.ch) ne sont pas valables chez les patients avec dyslipidémie familiale. Il n'est donc pas recommandé de les utiliser. La progression de l'athérosclérose et le risque d'événement cardiovasculaire consécutif varient selon les individus, la mutation génétique, l'histoire familiale et les facteurs de risque cardiovasculaire additionnels. Ainsi, l'âge d'apparition des complications cardiovasculaires reste difficile à prédire individuellement. La mesure de l'épaisseur de la paroi des carotides (*intima media thickness*, IMT) peut aider à

décélérer une athérosclérose débutante avant l'apparition des premiers symptômes, mais elle ne représente pas le seul facteur décisionnel (y compris des «faux négatifs»). Le dosage de la lipoprotéine (a) (Lp(a)) est également recommandé, une valeur de > 50 mg/dl (ou > 125 nmol/l) indiquant un risque cardiovasculaire augmenté.¹

Optimisation de l'hygiène de vie

Les modifications de style de vie permettent de diminuer les autres facteurs de risque cardiovasculaire et ralentir la progression de l'athérosclérose et sont au centre de la prise en charge des dyslipidémies familiales. Celles-ci incluent en priorité l'arrêt du tabac et le maintien de l'abstinence aux produits du tabac. Une alimentation de type méditerranéen est recommandée avec augmentation de la part de fruits et de légumes, une consommation contrôlée d'acides gras saturés (par exemple, beurre, lait, fromage, huile de palme) et de produits sucrés, ainsi que l'éviction des acides gras trans. Une légère perte de poids est recommandée en cas de surcharge pondérale. Le maintien d'une activité physique régulière est également central, idéalement un exercice augmentant l'activité cardiaque 30 minutes 3 fois par semaine, et des déplacements à pied 30 minutes 1 fois par jour.

Il est également important de bien contrôler le diabète ou l'hypertension si présents. En cas d'hypertriglycéridémie > 5 mmol/l et persistant malgré toutes les mesures de style de vie, une supplémentation en oméga 3 ou l'administration de fibrates peuvent être considérés. Leur efficacité préventive n'est malheureusement pas démontrée. Finalement, il faut être vigilant lors de la prescription de médicaments, certains interférant avec le métabolisme lipidique (par exemple, contraceptifs oraux, corticostéroïdes, isotrétinoïne, antirétroviraux).

Chez qui débiter un traitement médicamenteux hypolipémiant?

Depuis quelques années, les sociétés de cardiologie américaine et européenne publient des directives toujours plus sévères concernant le seuil de traitement et la cible de LDL à atteindre. Depuis 2013, l'AHA/ACC recommande de traiter tous les patients qui ont un LDL \geq 4,9 mmol/l avec une statine aux doses maximales,¹ ce qui a été repris par l'ESC en 2016. Le but de ces recommandations est d'éviter de passer à côté d'un diagnostic d'HF vu le risque élevé d'événement cardiovasculaire dans cette population. Cependant, comme publié auparavant dans notre éditorial,⁹ il n'existe pas d'étude randomisée permettant de fixer un tel seuil, et celui proposé n'a une valeur prédictive positive que de 11% pour une HF et engendrerait un traitement chez 7% des adultes,¹⁰ alors que la prévalence de l'HF n'est que de 0,5%.

Depuis 2019, l'ESC/EAS recommande quant à elle de baisser le LDL à \leq 1,8 mmol/l pour tous les patients avec HF.² Toutefois, ces cibles sont très difficiles à atteindre uniquement avec les statines chez un grand nombre de patients avec HF. De telles cibles requièrent chez un grand nombre de patients l'adjonction d'inhibiteurs de la PCSK9, pour lesquels une amélioration du pronostic cardiovasculaire n'a été démontrée qu'en prévention secondaire.¹¹ Même en prévention secondaire, la baisse de > 50% du LDL avec l'ajout d'inhibiteur de la

PCSK9 aux statines a eu un bénéfice moins large que ce qui était espéré, avec des coûts plus de 3 fois supérieurs aux 100 000 USD/QALY acceptés pour qu'un traitement soit coût-efficace.¹² Selon l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), les inhibiteurs de la PCSK9 ne sont remboursés en prévention primaire que chez les patients avec HF qui gardent un cholestérol-LDL très élevé malgré un traitement de statine et d'ézétimibe. Il semble donc raisonnable de prendre une décision individualisée pour chaque patient après avoir posé un diagnostic le plus précis possible et en tenant compte du taux de LDL, de la sévérité de l'histoire familiale, des facteurs de risque cardiovasculaire additionnels et d'autres marqueurs comme la Lp(a) ou la présence d'athérosclérose infraclinique (mesure de l'IMT et recherche de plaques dont la présence ou l'absence ne sont pas suffisantes pour une décision). En ce qui concerne l'adjonction d'inhibiteurs de la PCSK9 aux statines chez un patient avec HF sans maladie cardiovasculaire préexistante et la cible de LDL à atteindre, un spécialiste en lipidologie peut être consulté.

L'âge de début d'un traitement est souvent une question difficile. Les études cliniques conduites sur les enfants et les adolescents atteints d'une HF ont permis de confirmer la tolérance aux statines, mais l'efficacité d'un traitement dès l'enfance sur le risque cardiovasculaire n'a toutefois pas été démontrée. Les événements cardiovasculaires surviennent souvent entre 30 et 60 ans,¹³ mais le risque cardiovasculaire varie aussi beaucoup selon les personnes, notamment selon la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.⁶ La précocité du traitement dépend majoritairement de la sévérité de l'histoire familiale, des valeurs lipidiques et de l'existence de lésions vasculaires. Lors du traitement de jeunes femmes, il est également important de prendre en considération le risque tératogène potentiel des statines présent en cas de prise dès la conception et nécessitant d'arrêter les statines 3 mois avant une conception souhaitée.

CONCLUSION

Devant toute dyslipidémie nouvellement découverte, le clinicien doit s'interroger en premier lieu sur l'existence d'une forme secondaire ou d'une forme familiale héréditaire. Le diagnostic d'une dyslipidémie familiale doit se baser sur plusieurs critères cliniques, et pas uniquement sur le taux de LDL ; il peut être confirmé par un spécialiste en lipidologie. La prise en charge d'une forme familiale est plus agressive que pour les formes polygéniques communes, mais doit être individualisée. Elle repose sur l'optimisation du style de vie et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire additionnels. Un traitement médicamenteux par statine est souvent nécessaire, mais l'âge lors de son instauration et les cibles thérapeutiques sont controversés. L'adjonction d'autres médicaments dépend des valeurs lipidiques, de l'histoire familiale et des autres facteurs de risque, et doit être individualisée. Un bilan lipidique de dépistage des autres membres de la famille doit être encouragé par le clinicien.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. Le Dr David Nanchen est soutenu par la Fondation suisse de cardiologie pour réaliser une étude de dépistage en cascade de l'hypercholestérolémie familiale.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les dyslipidémies familiales sont moins fréquentes (1 à 3% de la population) que les dyslipidémies polygéniques communes, mais représentent une cause importante de morbidité et de mortalité cardiovasculaires précoces
- L'estimation du risque cardiovasculaire avec les scores traditionnels n'est pas valable chez ces patients
- Un dépistage et une prise en charge précoces permettent de diminuer l'incidence des événements cardiovasculaires
- Le traitement doit être individualisé en fonction de l'histoire familiale, du risque cardiovasculaire individuel et des valeurs lipidiques. L'âge de début d'un traitement et les cibles de traitement sont controversés
- Lors de la découverte d'une dyslipidémie familiale, il faut encourager le dépistage des autres membres de la famille

1 *Grundy SM, Stone NJ. 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines: Synopsis of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety Cholesterol Guideline. *Ann Intern Med* 2019;170:779-83.
 2 *Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid

modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-8.
 3 Brun N, Aubert CE, Nanchen D, Rodondi N. Nouvelles recommandations pour le dépistage et la prise en charge des dyslipidémies familiales. *Rev Med Suisse* 2016;12:435-9.
 4 Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining

decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425-37.
 5 *Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:2167-92.
 6 **Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry (spanish familial hypercholesterolemia cohort study). *Circulation* 2017;135:2133-44.
 7 Rallidis LS, Kosmas N, Tsirebolos G, et al. Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia phenotype in very young survivors of myocardial infarction and their association with the severity of atheromatous burden. *J Clin Lipidol* 2019;13:502-8.
 8 US Preventive Services Task Force. Screening for lipid disorders in children and adolescents: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2016;316:625-33.
 9 **Rodondi N, Waeber G. Dyslipidémies : comment utiliser les nouvelles recommandations au cabinet médical ? *Forum Med Suisse* 2018;18:973-4.
 10 Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al.

Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2578-89.
 11 Reiner Z. PCSK9 inhibitors—past, present and future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1517-21.
 12 Lyko C, Blum M, Aubert CE, et al. Inhibiteurs de PCSK9. *Forum Med Suisse* 2017;17:8.
 13 Benn M, Watts G, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: Screening of 98 098 individuals from the Copenhagen general population study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* 2016;37:1384-94.
 14 Taghizadeh E, Esfehiani RJ, Sahebkar A, et al. Familial combined hyperlipidemia: An overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. *IUBMB Life* 2019;71:1221-9.
 15 Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: A narrative review of causes and treatment. *Ann Intern Med* 2019;170:626-34.

* à lire
 ** à lire absolument