

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2020

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement
le 28 mai 2020 à Poitiers
par **Monsieur Alexis BOUCHET**

**Recommandations sur l'hypercholestérolémie familiale :
Enquête sur les connaissances du dépistage
et de la prise en charge chez l'enfant,
par les médecins généralistes de Poitou-Charentes**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Philippe BINDER

Membres : Monsieur le Professeur Denis ORIOT
Monsieur le Professeur Pascal PARTHENAY

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pierrick ARCHAMBAULT



LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie (**absente jusqu'au début mars 2020**)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jihad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Mathieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoit, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTLOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

À Monsieur le professeur Philippe Binder. Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Veuillez accepter l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À Messieurs les professeurs Denis Oriot et Pascal Parthenay. Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, je vous remercie de l'attention portée à mon travail et vous prie de croire en l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

À Monsieur le docteur Pierrick Archambault. Vous connaissiez mes grands-parents et le hasard a fait que nous nous sommes rencontrés. J'ai beaucoup apprécié mon stage Saspas passé à vos côtés. On ressent l'amour que vous portez à ce beau métier. Un grand merci pour votre pédagogie et votre gentillesse, ainsi que de m'avoir aidé dans la réalisation de ce travail.

À mes parents et mes soeurs. Merci pour votre amour et votre soutien durant ces longues années d'études. Vous avez toujours cru en moi et transmis vos valeurs qui font l'homme que je suis devenu aujourd'hui.

À mes grands-parents. Merci pour vos encouragements et de m'avoir transmis le goût de ce si beau métier.

À ma marraine et particulièrement mon parrain qui était toujours bienveillant. Tu nous as quittés trop tôt et tu nous manques. Je soutiens ma thèse le jour de ton anniversaire et je souhaite te rendre hommage.

À Maxime et Nathalie. Merci pour votre soutien dans mes débuts de ces longues études.

À mes Mythes. Elo, les Flouzen, Goyave, Loutte et Mhouille, ainsi que leurs conjoints et leurs jolis bambins. Merci pour tous ces merveilleux moments passés ensemble et pour votre amitié sincère et fidèle. Vive le beaufort et la croziflette.

À mes Zouzous. Jojo, Lanue, Lisou, Nadeuge sans qui l'internat n'aurait jamais été aussi fabuleux. La distance géographique nous sépare mais vous restez chers à mon cœur.

À ma Populasse. Flo, Dada, Liklik, Mika, Mo, Nono, Seb mais aussi à tous les autres, famille et amis, Poitevins, Rochelais, Tourangeaux et d'ailleurs, qui ne sont pas cités mais à qui je pense fort. Merci pour tous ces très bons moments passés ensemble et pour les autres à venir.

À toutes ces fabuleuses personnes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et qui ont eu la patience de me transmettre leur savoir. Merci d'avoir choisi comme métier celui d'aider les autres.

Et un immense MERCI à ma fidèle amie et grande pédiatre Yaya à l'origine de ce sujet de thèse. Merci infiniment pour ta précieuse aide et pour ton franc-parler légendaire.

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction	6
1.1. Généralités	6
1.2. L'hypercholestérolémie de l'enfant	8
1.2.1. Définition	8
1.2.2. Démarche diagnostique devant la découverte d'une HC	9
1.2.3. Hypercholestérolémie familiale	12
1.2.4. Scores diagnostics et dépistage génétique	14
1.2.5. Enquête familiale	16
1.2.6. Risques cardiovasculaires et pronostic	17
1.2.7. Modalités de dépistage débattues	18
1.2.8. Prise en charge diététique	19
1.2.8.1. Bases scientifiques	19
1.2.8.2. Recommandations pratiques	20
1.2.9. Prise en charge médicamenteuse	23
1.2.9.1. Bases scientifiques	23
1.2.9.2. Recommandations pratiques	24
1.2.10. Association Anhet	27
1.2.11. Registre national de l'HF	27
2. Matériel et méthodes	28
2.1. Justification de l'étude	28
2.2. Schéma de l'étude	29
2.3. Objectifs de l'étude	29
2.4. Recueil des données	30
2.5. Population de l'étude	32
2.6. Analyse des statistiques	32
3. Résultats	33
3.1. Population d'étude	33
3.2. Connaissances de l'HF	35
3.3. Dépistage de l'HF	38
3.4. Prise en charge diététique de l'HF	41
3.5. Prise en charge médicamenteuse de l'HF	43
4. Discussion	45
4.1. Discussion des résultats	45
4.1.1. Sous-diagnostic et sous-traitement de l'HF	45
4.1.2. Manque de connaissances	51
4.1.3. Difficultés ressenties des soignants et des patients	53
4.2. Biais et limites de l'étude	55
4.3. Perspectives	56
5. Conclusion	57
6. Annexes	58
7. Abréviations	60
8. Références bibliographiques	61
9. Résumé	65
10. Serment d'Hippocrate	66

1. Introduction

1.1. Généralités

L'hypercholestérolémie (HC) est un trouble du métabolisme lipidique fréquent affectant 5% de la population pédiatrique. En effet, elle se définit par un taux de cholestérol plasmatique au-dessus du 95^{ème} percentile (1–3), ce qui représente des valeurs de cholestérol total (CT) > 2g/L et de cholestérol de bas poids moléculaire (LDLc) > 1,3 g/L. Pourtant, son dépistage chez l'enfant semble peu traité dans les manuels de pédagogie pédiatrique et n'apparaît pas dans les nouveaux carnets de santé des nourrissons mis à jour en février 2018 (4).

Les facteurs environnementaux avec l'incidence croissante de l'obésité infantile et le manque d'activité physique ont une place prépondérante, notamment dans les formes sporadiques ou polygéniques d'HC. Mais il existe également une composante génétique majeure dans certaines formes graves de dyslipidémies monogéniques, dont la prise en charge par les règles hygiéno-diététiques seules ne suffit généralement pas (1,2,5–9).

En effet, la prise en charge d'une HC de l'enfant doit être adaptée au niveau de risque cardiovasculaire (CV) qui lui est associé. Les formes graves transmises de façon héréditaire, dont la plus fréquente est l'hypercholestérolémie familiale (HF), comportent un risque élevé d'accidents CV prématurés à l'âge adulte et une diminution de l'espérance de vie (10,11). L'HC est l'un des principaux facteurs de risque CV. Selon le dernier rapport de 2017 sur l'état de santé de la population en France métropolitaine, les cancers et les maladies CV constituent les deux premières causes de mortalité, tous sexes confondus, avec respectivement 27,6 et 25,1 % sur les 567 000 décès observés en 2013 (12). La prévention des maladies CV est donc une priorité en médecine de premier recours et un enjeu de santé publique, y compris chez les enfants et les adolescents, même si à notre connaissance actuellement, il n'existe pas de score de risque CV en pédiatrie.

Les conséquences cliniques de l'HC ne se manifestent généralement qu'à l'âge adulte. Pourtant, les études ont montré que les lésions artérielles d'athérosclérose apparaissent très tôt, dès l'âge de 2 ou 3 ans, et se développent progressivement de façon silencieuse tout au long de la vie. L'extension de ces lésions est étroitement corrélée au taux de concentration du LDLc dans le sang et prédispose à la survenue précoce des accidents ischémiques à l'âge adulte (5,7,8).

Bien que nous n'ayons pas encore assez de recul à ce jour pour juger de l'innocuité de leurs utilisations sur le long terme, les études récentes ont démontré l'efficacité sur les anomalies vasculaires des agents pharmacologiques utilisés pour traiter les dyslipidémies, et donc potentiellement sur le risque CV à moyen et long terme, même chez les enfants à partir de l'âge de 8 ans (3,13–18). Cet effet est d'autant plus important que le traitement est débuté tôt (15). Les indications de traitement médicamenteux d'une HC de l'enfant sont donc issues de consensus d'experts. Seules les formes graves héréditaires d'HC monogéniques peuvent relever d'un traitement hypocholestérolémiant dès l'enfance afin de stopper ou ralentir le développement des lésions d'athérosclérose encore silencieuses et de prévenir l'insuffisance coronarienne prématurée de l'adulte. A cela s'ajoutent les modifications du style de vie et l'éviction des facteurs de risque CV additionnels afin de permettre une prise en charge optimale (3,7,8,13,14,17,18).

Les médecins généralistes ont un rôle décisif à jouer dans l'identification et la prise en charge précoce des patients atteints d'HC. Un dépistage dès l'enfance permet également, grâce à une enquête familiale, de dépister certains adultes souffrant également de cette pathologie. Il paraît donc primordial de les sensibiliser à ce sujet, afin d'améliorer leurs connaissances sur cette pathologie (19).

Ces données ont conduit le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie (SFP) et la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose (NSFA), à élaborer conjointement des recommandations pour la prise en charge des HC primitives de l'enfant en 2010 (8), mises à jour par la SFP en 2019 (20).

Pourtant, malgré ces recommandations, une enquête récente révèle un manque de connaissance des médecins sur l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFhe) et de son risque CV associé (21), qui est probablement à l'origine d'un défaut de sensibilisation et par conséquent de diagnostic, conduisant à une prise en charge inadaptée de cette maladie. Face à cette problématique, de nombreuses associations de patients atteints de cette pathologie se sont créées, afin de faire face au désert médical sur les connaissances de cette pathologie, comme l'association ANHET (22) (<https://www.anhet.fr>). A ce jour, les stratégies de dépistage de l'HF en Europe et en Amérique du Nord sont caractérisées par une faible adhésion de la communauté médicale (23). Nous pouvons donc émettre l'hypothèse qu'il existe de façon générale une certaine réticence à utiliser un traitement médicamenteux pour traiter une HC de l'enfant encore asymptomatique sur le plan clinique.

Aucune thèse ou étude n'a évalué à ce jour les connaissances et pratiques des médecins généralistes de la région Poitou-Charentes sur cette pathologie chez l'enfant. Nous proposons donc une étude prospective, afin d'évaluer leurs pratiques, leurs réticences et leurs difficultés ressenties, pour la mise en pratique de ces recommandations.

1.2.L'hypercholestérolémie de l'enfant

1.2.1. Définition

L'HC chez l'enfant se définit par un taux de cholestérol plasmatique CT > 2 g/L et de LDLc > 1,3 g/L. Ces valeurs correspondent au 95e percentile de leur distribution dans la population pédiatrique, ce qui implique donc que 5% des enfants souffrent d'HC. Les valeurs normales et pathologiques sont résumées dans le tableau 1 (3,7,24).

	Souhaitables	Élevées
Cholestérol total	< 170	> 200
LDL cholestérol	< 110	> 130
HDL cholestérol	> 40	
Triglycérides		
< 10 ans	< 75	> 100
> 10 ans	< 90	> 130
ApoB	< 90	> 110

Tableau 1 : Valeurs normales et pathologiques (en mg/dL) des lipoprotéines plasmatiques chez l'enfant.

Les recommandations françaises préconisent actuellement de généraliser le dépistage de l'HC à tous les enfants, entre l'âge de 3 et 9 ans (8).

1.2.2. Démarche diagnostique devant la découverte d'une HC

La découverte d'une HC chez l'enfant avec un taux de LDLc > 1,60 g/L, implique de réaliser un deuxième prélèvement après 12 heures de jeûne à 2-4 semaines d'intervalle, afin de la confirmer et d'évaluer son importance. En cas d'antécédents familiaux d'HF et/ou d'accidents vasculaires précoces, le contrôle est réalisé si le LDLc > 1,30 g/L (20).

Il existe une fluctuation physiologique des taux de LDLc durant la croissance. La période pubertaire peut minimiser l'HC et nécessite une réévaluation en cas de bilan limite en fin de puberté (25).

Une fois l'HC confirmée, la démarche diagnostique consiste à :

- Rechercher les éléments en faveur d'une transmission héréditaire dominante, afin d'identifier les HC qui présentent un risque élevé de complications CV prématurées et nécessitent par conséquent une prise en charge ou une surveillance spécifiques dès l'enfance.
- Ainsi que les différents facteurs de risque associés, à la fois cliniques, environnementaux et biologiques.

Pour cela, il convient d'exclure dans un premier temps, une cause secondaire d'HC (7,8,20,26,27). (Tableau 2)

Causes endocriniennes et métaboliques :
Obésité, Hypothyroïdie.
Maladies de surcharge :
Glycogénoses, Sphingolipidoses.
Maladies viscérales :
Hépatiques (cholestases), Rénales (syndrome néphrotique).
Médicaments :
Corticostéroïdes, Trétinoïnes, Bêtabloquants, Contraceptifs oraux.
Autres :
Anorexie mentale, Syndrome de Klinefelter.

Tableau 2 : Principales étiologies des HC secondaires chez l'enfant.

Une fois le caractère primitif de l'HC confirmé, la démarche diagnostique consiste à identifier les formes héréditaires monogéniques. Cette étape repose sur l'enquête familiale et sur le profil biologique de l'enfant avant et après quelques mois d'un traitement diététique bien suivi. La transmission étant dominante, l'un des 2 parents et, statistiquement, la moitié des frères et sœurs sont atteints (5).

L'interrogatoire doit donc rechercher une histoire familiale évocatrice (7,8,20,26,27) : antécédents d'HC connue avec ou sans traitement hypocholestérolémiant, d'accidents vasculaires précoces (insuffisance coronarienne, accident vasculaire cérébral, mort subite ou artériopathie périphérique) avant 55 ans chez l'homme et avant 60 ans chez la femme chez les apparentés des 1^{er} et 2^{ème} degré). Le profil lipidique biologique des parents doit alors être évalué. La notion de maladie chronique ou la prise d'un traitement médicamenteux doivent être rapportées afin d'éliminer une cause secondaire d'HC.

L'examen clinique doit être complet avec la recherche de :

- Facteurs cliniques de risque associés : Surpoids ou obésité (définis par un indice de masse corporelle (IMC) > 97^e percentile pour l'âge et le sexe), hypertension artérielle, sédentarité, tabagisme actif de l'adolescent, antécédents d'accidents CV prématurés chez les parents au 1^{er} et 2^e degré : < 55 ans chez les hommes et < 60 ans chez les femmes, lipoprotéine (a) (Lp(a)) > 500 mg/L
- L'évaluation clinique est complétée par la recherche de facteurs de risque biologique associés : Diabète, hypertriglycéridémie et élévation de la lipoprotéine
- D'une cause ou d'un facteur favorisant : recherche d'une hépatomégalie, d'œdèmes, de prise médicamenteuse, dosage de la thyroïde-stimulating hormone (TSH) en cas de ralentissement de la vitesse de croissance.
- Les dépôts extravasculaires de cholestérol sous forme de xanthomes cutanés ou tendineux sont rares et ne s'observent quasi exclusivement qu'en cas d'HF.

(Figure 1)



Figure 1 : Dépôts extravasculaires de cholestérol. De gauche à droite : Arc cornéen, Xanthélasma, Xanthomes tendineux puis cutanés. (9,25)

Ainsi, parmi les HC primitives, on distingue (8,20) :

- D'une part les formes polygéniques dont la transmission n'est pas mendélienne. Leurs expressions sont rares en pédiatrie. Le LDLc est modérément élevé, dans la majorité des cas $< 1,90$ g/L. Dans ces formes, aucune prise en charge spécifique n'est nécessaire en pédiatrie. Le profil biologique des parents et de la fratrie est variable. Cette anomalie résulte de l'expression de plusieurs gènes (chacun ayant un effet mineur mais s'additionnant à celui des autres gènes) associée à des facteurs environnementaux, notamment alimentaires. Leur risque CV à l'âge adulte est moins important que celui des formes monogéniques.
- D'autre part, les formes monogéniques de transmission mendélienne, à fort risque athérogène avec un LDLc élevé souvent $> 1,90$ g/L. Un dépistage génétique doit être proposé à l'enfant et sa famille, avec accord des parents et consentement écrit, à la recherche d'une mutation hétérozygote des gènes impliqués dans le métabolisme des LDL (gène du récepteur du LDL, de l'ApoB 100 et de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9)). Le traitement diététique est systématiquement proposé en première ligne, mais il est généralement insuffisant et le recours à un traitement médicamenteux par statine est le plus souvent nécessaire. À noter que les mutations homozygotes du gène codant pour le récepteur du LDL sont exceptionnelles et nécessitent une prise en charge très précoce avec réalisation d'aphérèses.

1.2.3. Hypercholestérolémie familiale

L'HF (ou de type IIa) est une affection monogénique autosomique dominante, affectant le métabolisme du cholestérol. Elle est la plus fréquente des HC monogéniques à expression pédiatrique (8).

Historiquement, son incidence sous la forme hétérozygote était estimée à 1 naissance sur 500. Désormais, une méta-analyse récente sur le dépistage dans la population générale semble montrer qu'elle serait plutôt de 1 sur 250 (28,29), voire même 1/120 dans la population française (30), ce qui représente entre 14 et 34 millions de personnes dans le monde (11), 4,5 millions en Europe et plus de 200 000 personnes en France, dont 20 à 25% sont des enfants et adolescents (6,31). A l'échelle mondiale, un bébé naît chaque minute avec l'HF (19). Malheureusement, elle est sous diagnostiquée et seulement 1 % des patients atteints d'HFhe seraient diagnostiqués en France. Même si ce chiffre est probablement sous-estimé, le taux de diagnostic demeure très faible en comparaison avec d'autres pays européens comme les Pays-Bas où il est de 70 % (10,21,32,33).

La forme homozygote est beaucoup plus rare (1 cas sur 1 000 000). Cette forme homozygote est associée à une expression phénotypique très sévère avec la survenue d'accidents vasculaires dès l'adolescence. Sa prise en charge, très spécifique, ne se fait qu'en milieu spécialisé.

L'HF est causée par une anomalie du gène du récepteur du LDL (mutation ou délétion). Il y en a actuellement plus de 1500 décrites. Les gènes impliqués sont : (Figure 2)

- Le gène LDLR qui code pour le récepteur du LDLc, en cause dans environ 70 % des cas ;
- Le gène ApoB codant pour l'apolipoprotéine B-100 responsable de la liaison entre les LDL et leur récepteur hépatique, en cause dans environ 6 à 8 % des cas ;
- Le gène de PCSK9 qui facilite la dégradation lysosomiale des récepteurs du LDLc, en cause dans environ 2 % des cas.

Dans 20 % des cas, les gènes porteurs de la mutation responsable de l'HC ne sont pas encore identifiés. La pénétrance de cette maladie est forte, toute personne ayant hérité d'une mutation pathogène d'un gène de l'HF a 90 à 95 % de risque d'être malade. Mais son expressivité est variable d'une génération à l'autre (7).

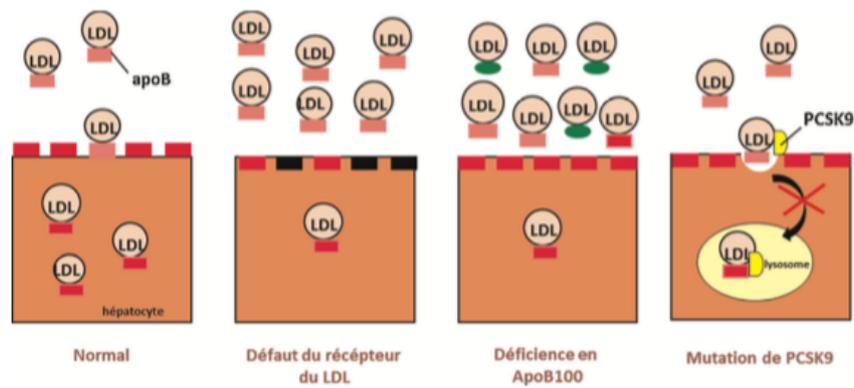


Figure 2 : Mutations pathogènes entraînant une HF. (7)

Elle se manifeste donc par une élévation isolée des taux plasmatiques de LDLc (souvent supérieur à 1,9g/L) et cholestérol total (CT), qui pénètrent et s'accumulent dans les parois artérielles et sont responsables d'une athérosclérose accélérée, en particulier dans les artères coronaires, qui débute de façon silencieuse dès l'enfance.

L'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) n'est pas approprié pour l'HF qui est considérée, selon les recommandations européennes de l'European Atherosclerosis Society, comme une situation à risque CV élevé ou très élevé (10). En effet, ces tables de calcul de risque sont inadaptées car elles n'intègrent pas l'ancienneté de l'exposition à l'HC et sous-estiment le risque, particulièrement chez les adultes jeunes (34).

Le diagnostic d'HF devra être suspecté en cas : (27,35)

- de valeurs de LDLc élevées (> 1,90 g/L chez l'adulte, > 1,60 g/L chez l'enfant),
- de parents porteurs d'HF,
- de dépôts de cholestérol extravasculaires (xanthomes, en particulier) (Figure 1)
- ou d'accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Il est conseillé de procéder au dépistage d'une dyslipidémie parmi les apparentés du 1^{er} degré lorsque le LDLc est supérieur à 1,9 g/L (4,9 mmol/L) chez un cas index pour établir le diagnostic d'HF.

1.2.4. Scores diagnostics et dépistage génétique

Afin de nous aider dans le diagnostic de l'HF, des scores simples associant des critères cliniques et biologiques ont été établis. Le plus fréquemment utilisé est celui Hollandais de la Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). (Tableau 3)

Cette grille comporte des variables comme les antécédents familiaux et personnels, l'examen clinique à la recherche des xanthomes tendineux et des arcs cornéens ainsi que sur le niveau de LDLc avant traitement. Un score de 6 à 7 points identifie une HFhe probable et un score supérieur ou égal à 8 points une HFhe avérée.

Cependant, ces scores sont valables uniquement chez les adultes (36). L'autre score moins fréquemment utilisé est celui de Simon Broome.

Criteria	Points
1) Family history	
First-degree relative with known premature (men aged <55 years; women <60 years) coronary or vascular disease, or first-degree relative with known LDL-C above the 95th percentile	1
First-degree relative with tendinous xanthomata and/or arcus cornealis, or children aged <18 years with LDL-C above the 95th percentile	2
2) Clinical history	
Patient with premature (men aged <55 years; women <60 years) CAD	2
Patient with premature (men aged <55 years; women <60 years) cerebral or peripheral vascular disease	1
3) Physical examination^a	
Tendinous xanthomata	6
Arcus cornealis before age 45 years	4
4) LDL-C levels (without treatment)	
LDL-C ≥8.5 mmol/L (≥325 mg/dL)	8
LDL-C 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
LDL-C 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
LDL-C 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
5) DNA analysis	
Functional mutation in the <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> , or <i>PCSK9</i> genes	8
Choose only one score per group, the highest applicable; diagnosis is based on the total number of points obtained	
A 'definite' FH diagnosis requires >8 points	
A 'probable' FH diagnosis requires 6–8 points	
A 'possible' FH diagnosis requires 3–5 points	

CAD = coronary artery disease; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

^aExclusive of each other (i.e. maximum 6 points if both are present).

© ESC 2019

Tableau 3 : Critères diagnostics du Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). (38)

Cependant, compte tenu de l'importance d'un diagnostic précis, de son utilité pour le dépistage familial et du fait que le diagnostic moléculaire n'est à réaliser qu'une seule fois, la confirmation génétique du diagnostic doit être recommandée. Elle repose sur une simple prise de sang après signature d'un consentement éclairé par le patient. Le prélèvement est adressé à un des 5 centres agréés français (Tableau 4) et permet d'identifier les mutations responsables de l'HF dans environ 80 % des cas. Or ce dépistage reste trop peu pratiqué. Il est nécessaire de référer à un centre spécialisé les HFhe mal contrôlées ainsi que les enfants (36). Lorsque le diagnostic génétique est fait, l'observance des traitements est par ailleurs meilleure (6).

Coordonnées des laboratoires français réalisant le diagnostic moléculaire des hypercholestérolémies héréditaires :

- Laboratoire de Biochimie et de Génétique Moléculaire, Dr Jean-Pierre RABÈS, **Hôpital Ambroise Paré**, 9 avenue Charles de Gaulle, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
- Service Toxicologie et Génopathies - UF "Génopathies", Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, **CHU de Lille** - Centre de Biologie Pathologie Génétique, Pr Franck BROLY et Dr Pascale BENLIAN, Boulevard du Pr Jules Leclercq, 59037 LILLE CEDEX
- UF génétique de l'obésité et des dyslipidémies, Service de biochimie endocrinienne et oncologique, **CHU Paris-GH La Pitié Salpêtrière-Charles Foix**, Pr Alain CARRIE, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 PARIS
- UF Dyslipidémies – Cardiobiologie, Centre de Biologie et Pathologie Est - Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire, **CHU de Lyon HCL - GH Est**, Dr Mathilde CHARCOSSET DI FILIPPO, 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON CEDEX
- Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, **CHU de Nîmes - Hôpital Carémeau**, Pr Serge LUMBROSO, Place du Pr. Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9

Tableau 4 : Liste des 5 centres agréés Français. (39)

Par ailleurs, l'HF est une affection qui répond aux critères de dépistage de l'OMS (23) : Il s'agit de l'une des maladies génétiques les plus fréquentes, associée à une morbi-mortalité CV élevée atteignant les sujets jeunes à moyen et long terme, dont le diagnostic repose sur un examen simple et peu coûteux (exploration d'une anomalie lipidique) et dont le pronostic pourrait être amélioré par une prise en charge précoce. Le principe de son dépistage chez l'enfant est donc largement admis (8).

1.2.5. Enquête familiale

L'approche la plus rentable pour l'identification de nouveaux sujets atteints d'HF est le dépistage en cascade des membres de la famille, à partir des cas index connus (32). Il est donc recommandé de réaliser un dépistage chez les apparentés au 1^{er} degré compte tenu de l'importance d'un dépistage précoce, et du fait qu'il y a généralement peu de symptômes cliniques de l'HF, tels que la xanthomatose dans les cas pédiatriques, rendant le diagnostic clinique difficile.

Cette enquête familiale a double objectif :

- Elle permet de dépister plus précocement le parent transmetteur qui ignore souvent son niveau cholestérolémie.
- Elle permet d'identifier efficacement les nouveaux cas

L'enquête familiale doit donc comporter un dosage du cholestérol chez les apparentés du 1^{er} degré et rechercher la prise de médicaments hypocholestérolémiants et/ ou l'existence d'accidents CV prématurés dans les familles paternelle et maternelle. (2,8)

Pour être rentable au maximum, le dépistage en cascade doit être systématique, coordonné par un centre spécialisé et réalisé en utilisant une combinaison de profils lipidiques plasmatiques et de tests génétiques. Cependant, si la mutation causale n'est pas connue ou si aucun test génétique n'est disponible, le dépistage peut être effectué en utilisant uniquement le profil lipidique plasmatique. Les tests en cascade dans des familles avec une mutation causale connue ont été effectués avec beaucoup de succès aux Pays-Bas au cours des 15 dernières années (32).

1.2.6. Risques cardiovasculaires et pronostic

S'il n'a pas été formellement démontré que la présence chez l'enfant de facteurs de risque, et notamment d'une HC, était prédictive de l'apparition d'un accident ischémique à l'âge adulte, il est en revanche établi que ces facteurs de risque sont associés à des anomalies fonctionnelles artérielles elles-mêmes corrélées à la survenue d'un tel évènement.

En effet, bien que cliniquement silencieuses, les lésions d'athérosclérose débutent très précocement, dès l'âge de 2 ou 3 ans et sont d'autant plus sévères que le taux de LDLc est élevé. L'atteinte vasculaire est à la fois structurale et fonctionnelle et se développe progressivement sur plusieurs décennies. Elle est authentifiée, dans plusieurs études grâce aux nouvelles techniques d'imagerie non invasive, qui montrent une augmentation significative de l'EIM carotidienne dès l'âge de 8 ans, ainsi que des signes de dysfonction endothéliale, connus pour être prédictifs de complications CV ultérieures. Chez l'enfant, elle est corrélée au taux de LDLc et à l'indice de masse corporelle (IMC) et à l'âge adulte avec le LDLc et l'IMC mesurés pendant l'enfance (5,7,14,20).

L'HFhe est grave, car elle prédispose à la survenue prématurée des accidents coronariens à l'âge adulte avant 55 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme.

Ainsi, selon les différentes études, les patients atteints d'HF ont (1,3,7,10,11,14) :

- Un risque CV très élevé (multiplié par 13).
- Le premier évènement coronarien survient en moyenne vingt ans plus tôt par rapport à la population générale (42 ans en moyenne vs 64 ans dans la population générale).
- Un patient atteint d'HF a 3 fois plus de risques de développer une maladie coronarienne prématurée que le patient atteint d'HC polygénique.
- Le risque de mortalité coronarienne avant l'âge de 40 ans est multiplié par 125 chez la femme et 48 chez l'homme par rapport à la population générale
- La probabilité de maladie coronarienne avant l'âge de 50 ans atteint 20% chez la femme et 50% chez l'homme.

1.2.7. Modalités de dépistage débattues

Devant le caractère dominant de la pathologie, le dépistage ciblé reste l'approche la plus consensuelle. Il est alors recommandé de pratiquer une exploration des anomalies lipidiques chez les enfants ayant une histoire familiale positive chez les apparentés au premier degré ou lorsque l'histoire familiale est inconnue. Cependant, cette méthode s'est révélée d'une efficacité médiocre avec un manque de précision important. Seulement, 30 à 50% des enfants avec une HF documentée ne sont pas identifiés par cette stratégie (1,7,8,19,23,32).

Ceci a amené à une modification des recommandations du comité de nutrition de la Société française de pédiatrie (SFP) et de la nouvelle Société française d'athérosclérose (NSFA) en 2010, avec la préconisation de généraliser le dépistage de l'HC à tous les enfants, entre l'âge de 3 et 9 ans, lors des visites de santé de routine (8). Cette stratégie facilite également le dépistage en cascade parmi les proches.

Cependant, les différentes modalités de dépistage restent controversées. En effet, selon de nombreuses études, la généralisation du dépistage peut également conduire à des diagnostics intempestifs et anxiogènes et à des traitements injustifiés voire délétères, pour un coût relativement prohibitif. A l'inverse d'autres études suggèrent que la généralisation du dépistage pourrait avoir des effets bénéfiques sur les modes de vie, en améliorant les habitudes alimentaires et les activités sportives (1,7,8).

1.2.8. Prise en charge diététique

1.2.8.1. Bases scientifiques

Les acides gras, constituants des lipides, sont classés en deux grandes catégories selon la présence ou non de doubles-liaisons entre les carbones constitutifs de leur structure. On distingue :

- Les acides gras saturés (AGS) :

Solides à température ambiante. Ils sont dits non essentiels car l'organisme est capable de les synthétiser. Ils augmentent le LDLc et sont reconnus athérogènes en cas d'excès. Les acides laurique (C12), myristique (C14) et palmitique (C16) sont les plus hypercholestérolémiants.

- Les acides gras insaturés (AGI) :

Liquides à température ambiante. On distingue deux familles principales :

- Les acides gras monoinsaturés (AGMI) :

Principalement les oméga 9, constitués que d'une seule double liaison dans leur chaîne carbonée, ce qui les rends moins sujets aux phénomènes d'oxydation, comparativement aux acides gras polyinsaturés. Ils sont non essentiels, car synthétisés par l'organisme et apportés par l'alimentation. L'acide oléique est le plus connu, il est présent dans l'huile d'olive en grande quantité. Ils diminuent le LDLc sans abaisser le HDLc et participent donc à diminuer le risque de maladies CV.

- Les acides gras polyinsaturés (AGPI) :

Les oméga 3 (acide alpha-linolénique = ALA) et 6 (acide linoléique = LA), constitués de plusieurs doubles liaisons dans leur chaîne carbonée. Ils sont donc fragiles, dégradés par la chaleur ou l'oxydation. Ils sont dits indispensables car non synthétisés par l'organisme. Les oméga 6 diminuent le LDLc mais, à doses élevées, ils abaissent aussi le HDLc. Les oméga 3 entraînent une diminution des triglycérides (TG) plasmatiques mais influencent peu la cholestérolémie.

Selon les chiffres, les oméga 6 sont apportés en quantités suffisantes (mais attention à la qualité). L'apport en oméga 3 est quant à lui inférieur aux recommandations. Les instances de santé préconisent un ratio LA/ALA de 4/1 ou 5/1. Il est donc recommandé d'augmenter la consommation d'ALA (oméga 3) pour rééquilibrer l'équilibre.

Les « chefs de file » des AGPI sont ensuite transformés dans le foie grâce à un système enzymatique de désaturases (ajout d'une double liaison par deshydrogénation) et d'élongases (ajoutant des carbonnes à la chaîne carbonée). Ces mécanismes enzymatiques, finement contrôlés, permettent donc de synthétiser des AGPI à plus longues chaînes, comme l'acide arachidonique (AA) pour la voie des oméga 6 et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) pour les oméga 3.

- Les acides gras trans :

L'alimentation apporte aussi des acides gras insaturés trans. Certains sont d'origine naturelle (produits laitiers, viandes de ruminants), d'autres sont d'origine industrielle produits par l'hydrogénation partielle des corps gras. Comme les AGS, les acides gras trans d'origine industrielle entraînent une augmentation du LDLc et à fortes doses peuvent diminuer le HDLc.

1.2.8.2. Recommandations pratiques

Un traitement diététique est recommandé dans un premier temps à tous les enfants ayant une HC confirmée, quelle que soit la concentration initiale de LDLc, bien qu'il soit le plus souvent insuffisant dans les formes sévères.

Ce traitement ne doit en aucun cas donner lieu à un régime restrictif mais repose sur des recommandations d'équilibre alimentaire adaptées à l'âge, conformes aux recommandations du Programme National Nutrition Santé, et consiste principalement à corriger les erreurs alimentaires les plus fréquentes (6–8,20,27,32,37,38):

⇒ Avant 3 ans :

- Recommander l'allaitement maternel.
- Dépister les excès de gain pondéral.
- Habituer les nourrissons et les enfants en bas âge à consommer une alimentation peu salée.
- Donner une alimentation équilibrée sans restriction des apports lipidiques.

⇒ Après 3 ans :

- Limiter les apports en graisses animales riches en AGS (charcuteries, viandes grasses, beurre, crème fraîche, lait entier, fromages riches en matières grasses (> 50 %)) ainsi que la consommation des aliments les plus riches en cholestérol tels que les abats ;
- Au profit de certaines matières grasses végétales pauvres en AGS et riches en AGMI ou AGPI, qui ont un effet hypocholestérolémiant : huiles d'olive et d'arachide riches en AGMI (oméga 9) ; huiles de tournesol, de maïs, de pépin de raisins riches en LA (oméga 6) ; huiles de colza, de soja, de noix, de germe de blé, de lin, riches en ALA (oméga 3).
- Encourager la consommation de viandes maigres, de volailles, de lait et de laitages écrémés ou partiellement écrémés, de poissons riches en acides gras n-3 à longues chaînes : EPA et DHA.
- Réduire les graisses cachées dans les aliments industriels souvent riches en AGS et trans (viennoiseries, pâtisseries, biscuits, barres chocolatées, plats cuisinés). Préférez des noix ou des noisettes pour les encas
- La consommation des œufs doit être limitée à 2-3 unités par semaine.
- Encourager la consommation des aliments riches en fibres (fruits et légumes) qui doivent être proposés à chaque repas, quelle que soit leur forme : crus, cuits, compotes, salades. En plus des fibres, ils apportent des substances anti-oxydantes (vitamine A, C, E et β -carotène) et de composés de la famille des polyphénols.
- Veiller à maintenir des apports caloriques adaptés à l'âge et à l'appétit de l'enfant.

En France, l'apport lipidique moyen est actuellement estimé chez les enfants entre 3 et 17 ans à 38 % de l'apport énergétique total (AET) et l'apport en AGS à 15 à 16 % de l'AET. Chez les enfants atteints d'HC, il est conseillé dans un 1^{er} temps de limiter, comme chez les enfants de la population générale et comme chez les adultes, les apports de lipides à 30 à 35 % de l'AET, et les apports en AGS à moins de 10 % de l'AET et en cholestérol à 300 mg/jour tout en maintenant des apports vitaminiques et calciques suffisants (38).

Si la baisse de la cholestérolémie est insuffisante il est recommandé dans un 2^{ème} temps de limiter les AGS à 7 % de l'AET et le cholestérol à moins de 200 mg/j. La diminution des apports en AGS doit être compensée par une augmentation des apports en AGMI et AGPI. Il est souhaitable de limiter les apports en acides gras trans à moins de 2 % de l'AET (38).

Une diminution supplémentaire du LDLc plasmatique peut être obtenue par l'introduction dans la ration d'aliments enrichis en phytostérols (8). La consommation quotidienne de 2 g de phytostérols peut effectivement réduire le LDLc de 7 à 10% chez l'homme (avec un certain degré d'hétérogénéité entre les individus), alors qu'elle n'a que peu ou pas d'effet sur les niveaux de HDLc et de TG (11). Cependant, l'apport le plus adapté de phytostérols chez l'enfant est encore mal déterminé et il existe un risque d'apport excessif si l'on multiplie les prises d'aliments enrichis (margarines, yaourts, laits, huiles, sauces, jus de fruits...). Par ailleurs on ne dispose pour l'instant d'études à long terme sur les effets de la consommation d'aliments enrichis en phytostérols ni chez l'enfant ni chez l'adulte (8,39).

La prise en charge diététique est globale et s'appuie sur une démarche d'éducation thérapeutique. Outre la correction des erreurs alimentaires les plus fréquentes, il faut également (8,37,38):

- Encourager à exercer une activité physique régulière, bien qu'elle n'ait pas d'influence directe sur les concentrations plasmatiques de LDLc.
- Prévenir et prendre en charge les autres facteurs de risque CV : surcharge pondérale, HTA, sédentarité, tabagisme actif et passif.
- Conseiller sur le choix des aliments mais aussi sur leur mode de préparation. Il est souhaitable de préférer les grillades, courts-bouillons ou papillotes aux fritures, plats en sauce et cuisson à la poêle.
- Veiller à ce qu'une interprétation trop rigide des conseils diététiques n'entraîne pas une insuffisance d'apports en lipides et en vitamines liposolubles.
- Surveiller la courbe de croissance. L'alimentation de l'enfant doit rester équilibrée pour couvrir l'ensemble des besoins nutritionnels nécessaires à une croissance normale. Il faut donc éviter une restriction calorique chez les enfants ne présentant pas de surpoids.

Chez l'enfant, les mesures diététiques sont, sur un plan qualitatif, identiques à celles de l'adulte et sont mieux acceptées si elles sont partagées par l'ensemble de la famille. Éventuellement, elles seront suivies par un diététicien formé à la pédiatrie ou travaillant en unité spécialisée. Le traitement diététique doit être poursuivi au moins 3 à 6 mois avant d'évaluer son effet et d'envisager un éventuel traitement médicamenteux.

En moyenne, il permet une réduction d'environ 10 % du LDLc dans l'HF et souvent de le normaliser dans les HC polygéniques. Chez des enfants dont le LDLc était élevé, l'étude Dietary Intervention Study in Children (DISC) a montré que ces mesures diététiques étaient efficaces et qu'elles n'entraînaient pas à long terme de trouble de la croissance ni de la puberté (40). Une autre enquête plus récente Norvégienne réalisée en 2016 (41), démontre également que le profil lipidique plasmatique a été amélioré chez les enfants atteints d'HF après des conseils diététiques où l'accent était mis sur la réduction de l'apport d'AGS et de cholestérol alimentaire.

1.2.9. Prise en charge médicamenteuse

1.2.9.1. Bases scientifiques

Les statines inhibent la 3-hydroxy-3-méthyl co-enzyme A (HMG-CoA), enzyme clé limitant la vitesse de la synthèse endogène du cholestérol. Il en résulte une diminution des taux de cholestérol intracellulaire et une régulation à la hausse des récepteurs LDLc, ce qui entraîne une augmentation de la clairance du LDLc de la circulation. Elles entraînent une diminution dose-dépendante du LDLc et de façon moins marquée des TG plasmatiques avec augmentation encore plus modeste du HDLc (3,7,8,11,14).

Une revue Cochrane menée en 2019 (18), a comparé 9 études datant de 1996 à 2015, portant sur 1177 enfants atteints d'HFhe, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des statines dans cette population. Cette méta analyse a conclu que le traitement aux statines est efficace, en réduisant le LDLc de 32,15 % en moyenne par rapport à un placebo (IC à 95% -34,90 à -29,40) et semble être sûr à court terme, sans augmentation statistiquement significative des événements indésirables par rapport au placebo. Cependant, elle n'a pas parlé de la sécurité et du bénéfice CV des médicaments hypocholestérolémians chez les enfants sur le long terme, car les études ont jusqu'à présent été de courte durée, généralement moins de 2 ans (médiane 24 semaines ; intervalle de six semaines à deux ans).

Pourtant, le cholestérol étant un des précurseurs de la plupart des hormones dont celles surrénales, gonadiques et hypophysaires, la question se pose alors de savoir si l'inhibition de la synthèse du cholestérol à des périodes critiques du développement de l'enfant peut avoir des conséquences néfastes sur le long terme (14). Par conséquent, comme cela est courant en pédiatrie, la décision thérapeutique est basée sur l'extrapolation à partir d'études chez l'adulte et sur les données probantes et rassurantes des études pédiatriques à court terme (32).

Par ailleurs, une récente étude de suivi plus longue de 20 ans, a été réalisée en 2019 dans le New England Journal of Medicine (13). Cette étude a examiné les résultats CV de 184 des 214 patients qui étaient auparavant des participants à un essai contrôlé par placebo évaluant l'efficacité et l'innocuité sur 2 ans de la pravastatine, ainsi que de leurs 95 frères et sœurs non affectés. Dans cette étude, l'initiation d'un traitement aux statines pendant l'enfance chez les patients atteints d'HF a permis de ralentir la progression de l'épaisseur intima-média (EIM) carotidienne de façon similaire à celle de leurs frères et sœurs non affectés. Le taux moyen de LDLc avait diminué de 32% depuis le début de l'essai initial et l'incidence cumulée des événements CV à 39 ans était de 1% chez ceux qui ont reçu des statines dans l'enfance, contre 26% chez les parents affectés. Aucun des participants à l'essai n'est décédé d'une maladie CV avant l'âge de 40 ans, contre 7% de leurs parents pour lesquels les statines étaient disponibles beaucoup plus tard dans la vie.

Ainsi, malgré les lacunes en matière de données probantes concernant l'innocuité à long terme et le rapport coût-efficacité du traitement médicamenteux à partir de l'enfance, les études récentes confirment le bénéfice des faibles niveaux de LDLc à vie (19).

1.2.9.2. Recommandations pratiques

Les deux classes thérapeutiques recommandées chez l'enfant, sauf exception, sont les statines et les résines. Les statines sont les traitements médicamenteux de 1^{ère} intention chez l'enfant. Elles doivent être débutées, après l'âge de 8 ans (1), en cas de LDLc > 1,90 g/L (en l'absence de facteurs de risque associés) ou de LDLc > 1,60 g/L (en présence de facteurs de risque associés), sous réserve de l'échec préalable du traitement diététique et de leur prescription initiale par un spécialiste, compte tenu que les indications de traitement médicamenteux d'une HC chez l'enfant sont issues de consensus d'experts (1,3,5,7,8,14,20,42).

Il est possible de débiter une statine à partir de l'âge de 6 ans en cas d'HC sévère ou associée à d'autres facteurs de risque CV ou en cas d'antécédent CV familial majeur et précoce. Plusieurs statines, la simvastatine, la pravastatine, l'atorvastatine et la rosuvastatine, disposent en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez les enfants (Tableau 5). Le choix de la statine et de sa dose se fera en fonction du taux de LDLc initial et de l'objectif visé (27). Leur effet hypocholestérolémiant est dose-dépendant et il est recommandé de débiter le traitement à la dose efficace la plus faible, puis de l'adapter au cours du suivi en fonction de son efficacité et de la tolérance, afin d'atteindre l'objectif thérapeutique qui est d'abaisser la concentration plasmatique de LDLc au-dessous de 1,30 g/L, chez les patients avant 20 ans (20,27,35).

Les recommandations européennes préconisent un LDLc < 1,35 g/L (<3,5 mmol / L) chez les enfants de plus de 10 ans et à un âge plus jeune une réduction de > 50% de sa valeur initiale (11,42,43). Les recommandations américaines préconisent elles un LDLc < 1,30 g/L et même < 1,10 g/L si autre facteur de risque associé (Tableau 18). Chaque diminution de 1 mmol / l de LDL correspond à 22 % de réduction de la mortalité CV et de 12,2 % de la mortalité totale sur une période de cinq ans (43).

Une surveillance clinique régulière doit avoir lieu une à deux fois par an : recherche d'effets secondaires imputables au traitement (symptômes musculaires et digestifs notamment), régularité de la croissance staturopondérale et développement pubertaire, évaluation des autres facteurs de risque CV.

Concernant la surveillance biologique, le dosage des CPK (créatine phosphokinase), ASAT (aspartate aminotransférase) et ALAT (alanine aminotransférase) est nécessaire pour le bilan pré-thérapeutique. Puis, la surveillance biologique est effectuée 3 mois après l'initiation du traitement puis tous les ans avec la réalisation d'un bilan lipidique complet et le dosage des transaminases compte tenu de la potentielle gravité de l'atteinte hépatique. La CPK ne doit être dosée qu'en cas de symptôme musculaire et non de manière systématique. Un changement de statine est indiqué en cas d'inefficacité, de douleurs musculaires invalidantes avec ou sans élévation de la CPK (>5N), ou en cas d'élévation des transaminases au-delà de trois fois la norme supérieure (8,11,27).

Les statines sont une contre-indication absolue chez la femme enceinte même si les statines ne semblent pas être des tératogènes majeurs dans les quelques études existantes. Ainsi, par principe de précaution, le traitement doit être arrêté pendant la grossesse dans l'attente de données plus exhaustives sur leur innocuité et sur leur association controversée avec des anomalies du système nerveux central et des malformations des membres.

Aussi, toute adolescente traitée par statines doit être informée de ces risques et de la nécessité d'interrompre le traitement à l'arrêt de la contraception en vue d'une grossesse (7).

En raison de leur moindre efficacité et de leur palatabilité désagréable souvent à l'origine d'une mauvaise observance thérapeutique chez l'enfant, la prescription de résines type colestyramine (Questran[®]) est actuellement réservée aux rares contre-indications des statines ou en association à une statine si l'efficacité de celle-ci seule n'est pas suffisante. Les résines diminuent l'absorption intestinale des acides biliaires. Elles interrompent leur cycle entéro-hépatique et entraînent une augmentation de la demande hépatique en cholestérol pour la synthèse des acides biliaires et, par conséquent, stimulent les récepteurs hépatiques des LDL. Les effets secondaires sont d'ordre digestif (constipation, dyspepsie), une diminution de la concentration plasmatique de vitamine D s'observe avec de plus fortes doses (2,7).

L'ézétimibe est un inhibiteur spécifique de l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols. Il existe encore peu d'études pédiatriques de cette molécule en monothérapie, c'est pourquoi les recommandations actuelles sont de l'utiliser en traitement adjuvant en cas d'inefficacité relative des statines (7).

L'utilisation d'autres classes thérapeutiques telles que les fibrates, l'acide nicotinique, ou les huiles de poisson n'est pas recommandée chez l'enfant, du fait de leur faible efficacité. Les anticorps anti-PCSK9 n'ont pas été étudiés chez l'enfant (7,8).

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Age de prescription autorisée (ans)	Posologie minimale (mg/jour)	Posologie maximale (mg/jour)
Atorvastatine	Tahor	≥ 10	10	20
Pravastatine	Elisor	≥ 8	10	8-13 ans : 20 14-18 ans : 40
Rosuvastatine	Crestor	≥ 6	5	6-9 ans : 10 10-18 ans : 20

Tableau 5 : Statines ayant l'AMM chez l'enfant et posologies.

Médicament	Posologie (mg/j)					
	5	10	20	40	80	
Fluvastatine						Intensité basse (↘ LDL-C : 20-29 %)
Pravastatine						Intensité moyenne (↘ LDL-C : 30-39 %)
Simvastatine						Intensité forte (↘ LDL-C > 40 %)
Atorvastatine						Hors AMM/ non recommandé
Rosuvastatine						

Tableau 6 : Puissance des Statines en fonction des posologies.

1.2.10. Association Anhet

L'association ANHET (6,22), créée en 2013, est une association de patients en France. Elle est indépendante et gérée par des bénévoles au sein d'un conseil d'administration. Son fonctionnement est encadré par un conseil scientifique composé d'experts bénévoles et on y retrouve la liste des centres référents.

Elle s'engage sur deux points :

- L'information. Informer le public, le corps médical et les autorités sanitaires et sociales, de façon à diffuser l'état des connaissances scientifiques et médicales, à faciliter et améliorer le diagnostic et à faire connaître et reconnaître cette maladie génétique.
- Le soutien. Favoriser l'échange entre patients et apporter une aide technique et morale aux familles confrontées à une HF.

1.2.11. Registre national de l'HF

Un registre national des HF existe actuellement et centralise à ce jour plus de 4200 patients et 580 familles (recensement juin 2017). L'identification précise de ces familles permet d'améliorer le dépistage mais la prise en charge est nettement insuffisante puisqu'environ 2 % des sujets porteurs d'une HF sont identifiés en France alors que plus de 70 % le sont en Hollande (1,6).

([https:// rhuchopin.fr/registre-national-chu-partenaires/](https://rhuchopin.fr/registre-national-chu-partenaires/)).

2. Matériel et méthodes

2.1. Justification de l'étude

Une étude épidémiologique descriptive concernant le dépistage et la prise en charge de l'HFhe a été réalisée dans le département de l'Isère de février à juin 2016, auprès de 59 médecins dont 21 généralistes, 21 médecins de PMI (protection maternelle et infantile) et 17 pédiatres (23).

Cette étude mettait en évidence une insuffisance majeure de connaissances et de dépistage de l'HF, qu'il soit généralisé ou même ciblé, et donc de prise en charge de l'HF chez l'enfant dans le département de l'Isère. En effet, sur les 59 praticiens, 21 (36%) ont rapporté n'avoir aucune connaissance de cette pathologie chez l'enfant et 50 (85%) n'avaient pas lu les dernières recommandations de la SFP et de la NSFA. Seuls 5 (8%) des médecins avaient une politique de dépistage systématique de l'HF et 21 (36%) pratiquaient un dépistage ciblé chez les enfants ayant des antécédents familiaux CV lourds et précoces. La moitié des médecins considéraient qu'il n'y avait pas d'intérêt à instaurer un traitement médicamenteux chez l'enfant présentant une HF. Les médecins dont l'exercice médical est ciblé sur l'enfant (pédiatres et médecins de PMI) avaient plus de notions sur cette pathologie que les médecins généralistes ($p < 0,001$).

Une autre enquête, de plus grande envergure, a été réalisée auprès de 495 médecins, généralistes ($n=200$) et spécialistes ($n=295$) susceptibles de suivre ces patients (cardiologues, endocrinologues/diabétologues, gynécologues), du 20 mai au 4 juillet 2015 par l'institut BVA santé (Paris) (10,21).

Au total, seulement 22% des MG (IC 95% [16,4% ; 28,3%]) versus 37% (IC 95% [31,4% ; 42,7%]) de l'ensemble des autres médecins interrogés déclaraient connaître la différence entre l'HF et l'HC polygénique commune, 58% (IC 95% [50,8% ; 64,9%]) versus 60% (IC 95% [54, % ; 65,6%]) admettaient être mal ou très mal informés sur la prise en charge de l'HFhe, 82% (IC 95% [75,9% ; 87,0%]) versus 80% (IC 95 % [74,9 % ; 84,4 %]) se déclaraient intéressés par une formation sur l'HFhe.

Les résultats ont donc révélé une méconnaissance de l'HF, ayant pour conséquences un sous-diagnostic, une quasi-absence de dépistage familial en cascade et une forte inertie thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints. Celle-ci paraît découler de la sous-estimation du risque CV encouru par les patients atteints d'HF, de la méconnaissance des objectifs cibles de LDLc et de la crainte des effets secondaires associés aux statines. Les médecins ont fait état d'un réel besoin d'information sur la maladie.

Les auteurs de cette étude suggéraient que la mise à jour récente des recommandations françaises sur la prise en charge des dyslipidémies permettrait une amélioration de la connaissance de l'HF.

Lors de mon cursus, je me suis également aperçu d'un manque de formation sur cette pathologie. Nous avons donc émis l'hypothèse que les médecins généralistes du Poitou-Charentes avaient, à l'instar de leurs confrères de l'Isère, une méconnaissance de l'HF de l'enfant.

2.2. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive, observationnelle, transversale, basée sur le volontariat avec un questionnaire déclaratif en ligne anonyme.

2.3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les connaissances et la pratique des médecins généralistes de Poitou-Charentes, concernant le dépistage et la prise en charge de l'HF chez les enfants. Le critère de jugement principal était la connaissance estimée du dépistage de l'HF chez l'enfant par les médecins.

L'objectif secondaire était d'évaluer les réticences et les difficultés ressenties, pour la mise en pratique des traitements diététiques et médicamenteux chez l'enfant.

2.4. Recueil des données

L'enquête a eu lieu de juin 2019 à décembre 2019. Un questionnaire a été réalisé avec le logiciel Google Forms en s'inspirant de quelques questions déjà demandées lors des études de l'Isère (23) et de l'enquête de l'institut BVA santé (10,21) afin de faciliter la comparaison des données. Il comprenait 19 questions fermées et 7 questions ouvertes et a préalablement été testé avec 6 médecins généralistes afin d'améliorer son efficacité avant son envoi définitif par mail aux différents CDOM de l'ancienne région Poitou-Charentes.

Après avoir répondu entièrement au questionnaire, les médecins répondants avaient accès à une fiche synthétique sur l'HF (Figure 3). Cette fiche au format PDF était accessible via un lien Google Drive. Elle comprenait, un algorithme de prise en charge devant une HC de l'enfant, un tableau résumant les statines avec l'AMM chez l'enfant et leurs posologies, ainsi qu'un résumé des règles hygiéno-diététiques.

Les réponses au questionnaire étaient anonymes. Elles ont été acceptées jusqu'à 6 mois après le 1^{er} envoi du questionnaire (20 juin au 14 décembre 2019). Deux relances ont été réalisées :

- Deux semaines après le premier envoi (2 juillet 2019)
- Et dix semaines après le deuxième envoi (11 septembre 2019), afin de couvrir la période des grandes vacances scolaires d'été.

Il était demandé explicitement aux médecins de ne répondre qu'une seule fois au questionnaire.

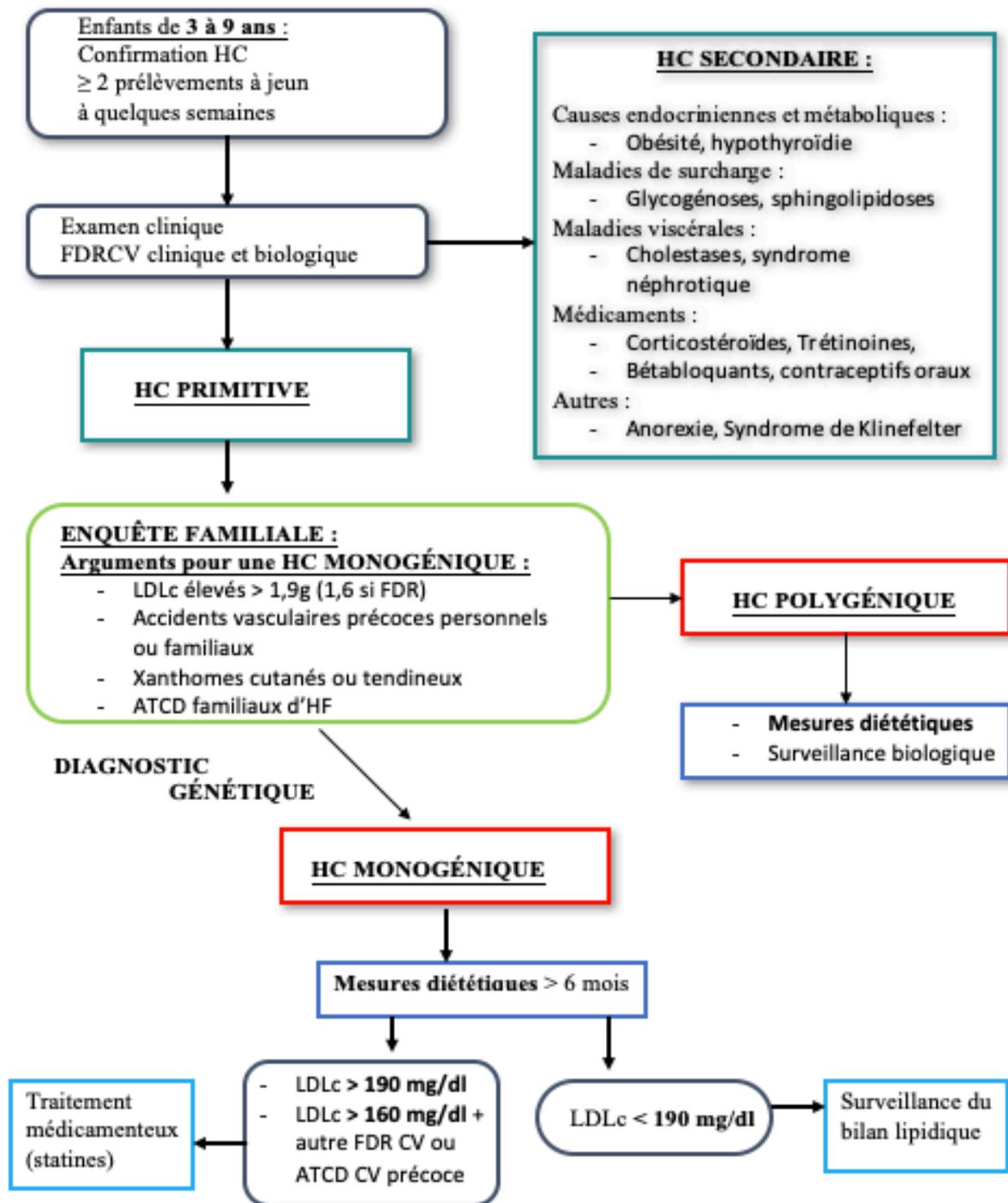


Figure 3 : Algorithme de prise en charge d'une HC de l'enfant.

Légende : HC : hypercholestérolémie ; LDLc : low-density lipoprotein ; FRD : facteur de risque ; CV : cardiovasculaire ; ATCD : antécédents ; HF : hypercholestérolémie familiale

2.5. Population de l'étude

La population étudiée était les médecins généralistes libéraux thésés et installés, exerçant dans l'ancienne région Poitou-Charentes et ayant au préalable accepté de recevoir les questionnaires de thèses en ligne par mail, via les différents conseils de l'ordre des médecins (CDOM). Cela représente, selon les estimations des CDOM départementaux en 2019, environ 180 médecins sur 269 (66,9%) dans le département Charente, 249 sur 288 (86,5%) dans celui des Deux Sèvres et 43 sur 409 (10,5%) dans la Vienne. (Tableau 7)

Départements	Charente	Deux Sèvres	Vienne	Total
Médecins installés	269	288	409	966
Mails envoyés	180 (66,9%)	249 (86,5%)	43 (10,5%)	472 (48,9%)
Réponses aux mails	28 (15,6%)	43 (17,3%)	17 (39,5%)	88 (18,6%)

Tableau 7 : Effectifs des médecins généralistes libéraux acceptant de recevoir les questionnaires de thèse et leurs réponses par départements.

Le CDOM de Charente-Maritime a fait le choix de ne pas envoyer le questionnaire par mail, mais de le mettre en libre accès sur son site internet pour les 686 médecins généralistes libéraux de leur département. Le CDOM des Deux Sèvres a fait le choix de le mettre également en libre accès sur son site internet. Afin d'obtenir le maximum de réponses, le questionnaire a également été envoyé par mail à 66 médecins inscrits au COGEMS (le Collège des Généralistes Enseignants et Maîtres de Stage du Poitou Charentes), partant du principe qu'ils ne répondraient qu'une seule fois au questionnaire.

2.6. Analyse des statistiques

Les données recueillies ont donné lieu à une analyse descriptive puis à une analyse analytique. Les variables quantitatives sont décrites par la médiane, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage.

Les tests du Chi 2 et de Fischer ont été utilisés pour l'analyse des données, selon si les objectifs théoriques calculés étaient supérieurs ou inférieurs à 5, avec comme seuil de significativité un p-value strictement inférieur à 5 %.

Les analyses ont été faites en les comparant sur deux groupes : La connaissance ou non du dépistage de l'HF ainsi que les tranches d'âges des médecins.

3. Résultats

3.1. Population d'étude

100 médecins ont répondu au questionnaire. Parmi eux, 6 étaient les médecins généralistes d'Indre et Loire ayant testé le questionnaire. Sur les 94 autres réponses, 43 (45,7%) venaient des Deux Sèvres, 28 (29,8%) de la Charente, 17 (18,1%) de la Vienne et 6 (6,4%) de la Charente Maritime. (Tableau 7)

Le taux de réponses par département était respectivement de 17/43 (39,5%) ; 43/249 (17,3%) ; 28/180 (15,6%) et 6/686 (0,9%) pour les départements de la Vienne, des Deux Sèvres, de la Charente, et de la Charente maritime.

Le taux de réponse global des médecins sollicités par mail était de 94/478 (19,7%), en incluant les médecins d'Indre et Loire. Celui du questionnaire en libre accès sur le site internet du CDOM de la Charente Maritime était de 6/686 (0,9%).

La population était représentée par 46 femmes et 54 hommes âgés de 29 à 67 ans avec une médiane d'âge de 46 ans. Une réponse mal rédigée n'a pu être comptabilisée pour la catégorie de l'âge dans le département des Deux Sèvres. 36 (36,4%) médecins avaient 55 ans et plus, 31 (31,3%) entre 40 et 54 ans et 32 (32,3%) avaient moins de 40 ans. (Figure 4)

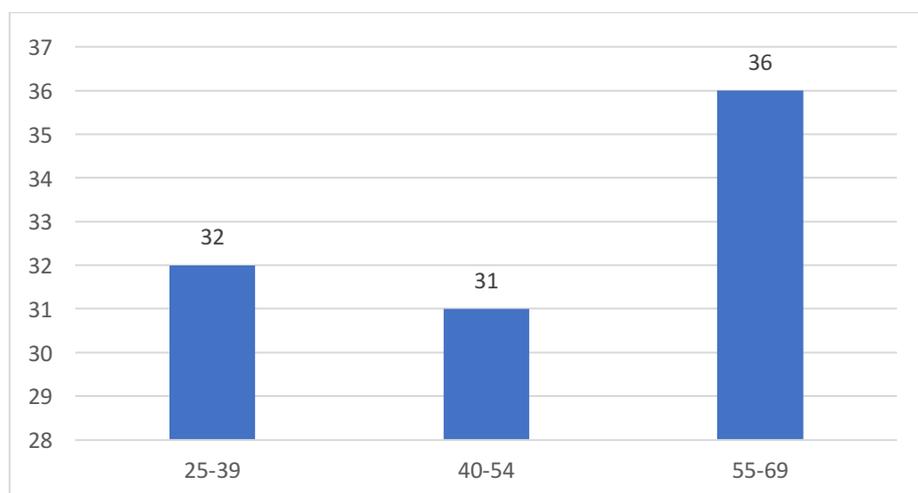


Figure 4 : Effectifs par tranches d'âge.

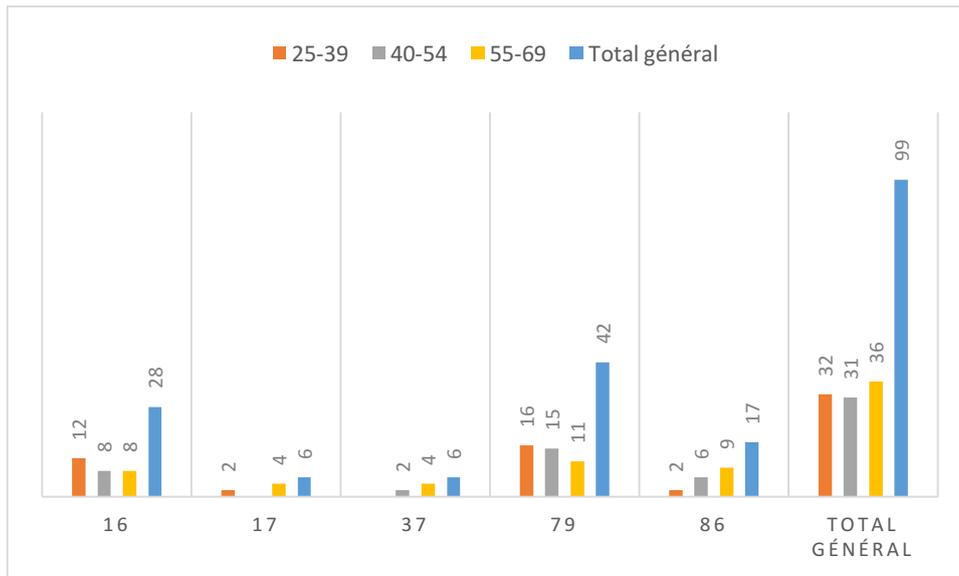


Figure 5 : Effectifs par tranches d'âge et département.

Les années d'installation s'étaient de 1982 à 2019 avec une médiane d'installation en 2007. 53 (54,1%) médecins s'étaient installés avant 2010, 45 (45,9%) depuis 2010, date à partir de laquelle ont été publiées les recommandations conjointes de la SFP et NSFA. Deux réponses n'ont pu être comptabilisées pour l'année d'installation car mal renseignées.

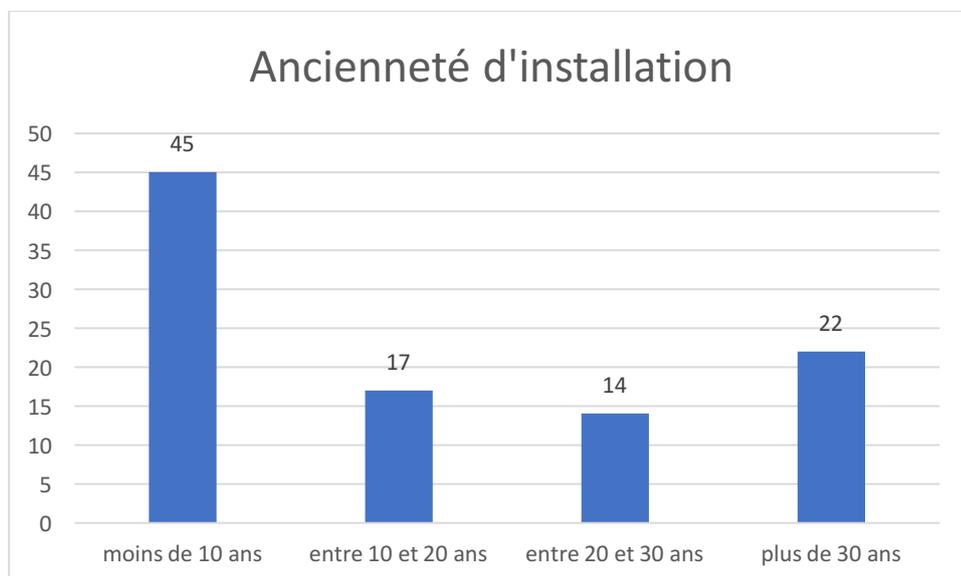


Figure 6 : Ancienneté d'installation par tranche de 10 ans.

3.2. Connaissances de l'HF

Sept (7%) des médecins interrogés affirmaient avoir au moins un enfant traité par statines dans leur patientèle. Parmi eux, 5 (71,4%) avaient des enfants atteints d'HF et 1 (14,3%) estimait connaître le dépistage de l'HF chez l'enfant.

Par ailleurs, 6% informaient suivre des patients atteints d'HF, dont 1 (16,7%) n'avait pas d'enfant sous statines dans sa patientèle.

Neuf (9%) des médecins interrogés déclaraient connaître le dépistage de l'HF chez l'enfant. Parmi eux, 5 (55,6%) estimaient leurs connaissances plutôt bonnes, et 4 (44,4%) plutôt mauvaises. Quatre autres réponses ont pu être données par erreur lors du testing du questionnaire, sur l'estimation des connaissances de l'HF, alors qu'ils avaient déclaré ne pas connaître le dépistage de l'HF chez l'enfant. En effet, 2 médecins ont répondu avoir des connaissances plutôt mauvaises et 2 autres des connaissances mauvaises.

Tranches d'âge	Connaissance des MG du dépistage de l'HF		
	Oui	Non	Total
25-39 ans	2	30	32
40-54 ans	4	27	31
55-69 ans	3	33	36
Total	9	90	99
Installation	Oui	Non	Total
Avant 2010	4	49	53
Après 2010	5	40	45
Total	9	89	98

Tableau 8 : Connaissance du dépistage de l'HF chez l'enfant selon la tranche d'âge et l'année d'installation.

Il n'y avait pas de différence significative entre les tranches d'âges des médecins ($p = 0,685$) et l'année d'installation avant et après 2010 ($p = 0,728$) sur la connaissance du dépistage de l'HF chez l'enfant. (Tableau 8)

Connaissance des MG du dépistage de l'HF	Au moins 1 patient ayant une HF dans sa patientèle		
	Oui	Non	Total
Oui	1	8	9
Non	5	86	91
Total	6	94	100
Tranches d'âge	Oui	Non	Total
25-39 ans	2	30	32
40-54 ans	2	29	31
55-69 ans	2	34	36
Total	6	93	99

Tableau 9 : Médecins ayant au moins un enfant atteint d'HF dans leur patientèle selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.

Il n'y avait pas de différence significative entre les médecins ayant des enfants atteints de la maladie dans leurs patientèles selon leurs connaissances estimées de la maladie ($p = 0,441$), ni selon leurs tranches d'âge ($p = 1$). (Tableau 9)

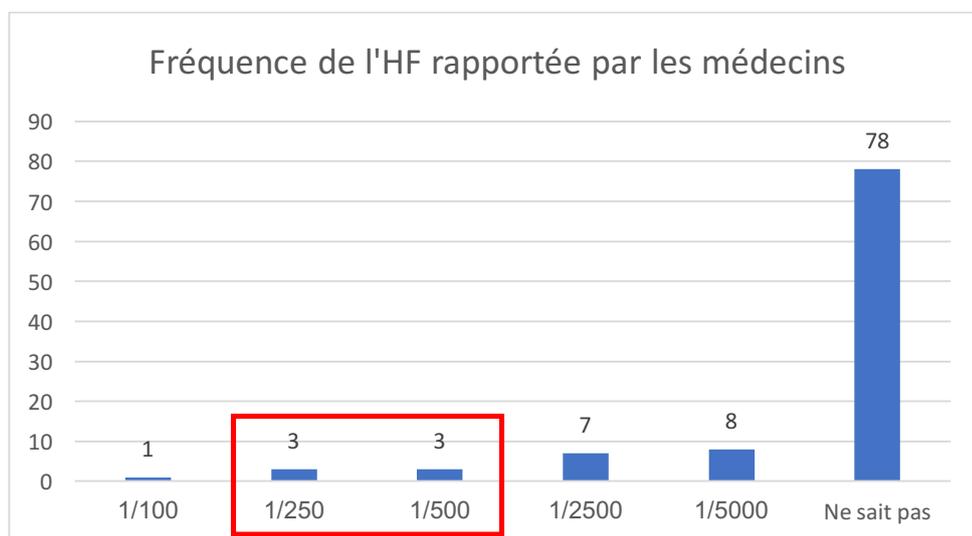


Figure 7 : Fréquence de l'HF rapportée par les médecins.

6% des médecins connaissaient la fréquence générale de l'HF entre 1/250 (3%) et 1/500 (3%), avec une sous-évaluation par 15 % des médecins ayant répondu à cette question. 78% ne la connaissaient pas et 1 médecin la surestimait à 1/100. (Figure 7)

Connaissance des MG du dépistage de l'HF	Connaissance de la fréquence de l'HF		
	Oui	Non	Total
Oui	3	6	9
Non	3	88	91
Total	6	94	100
Tranches d'âge	Oui	Non	Total
25-39 ans	2	30	32
40-54 ans	3	28	31
55-69 ans	1	35	36
Total	6	93	99

Tableau 10 : Connaissance de la fréquence de l'HF selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.

Il y avait une différence significative entre les connaissances de la fréquence de l'HF selon leurs connaissances du dépistage chez l'enfant ($p = 0,009$), mais pas selon leurs tranches d'âge ($p = 0,436$). (Tableau 10)

Connaissance des MG du dépistage de l'HF	Estiment concerner la MG		
	Oui	Non	Total
Oui	8	1	9
Non	73	18	91
Total	81	19	100
Tranches d'âge	Oui	Non	Total
25-39 ans	28	4	32
40-54 ans	28	3	31
55-69 ans	24	12	36
Total	80	19	99

Tableau 11 : Médecins déclarant que la prise en charge de l'HF concerne la médecine générale selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.

81% des médecins interrogés estimaient que la prise en charge de l'HF concernait l'activité du médecin généraliste. (Tableau 11). Sur les 19 autres médecins, 4 estimaient manquer de connaissance sur la maladie, 7 l'estimaient trop rare pour concerner la médecine générale, 2 avaient des doutes sur la pertinence d'un dépistage précoce, 3 considéraient la prise en charge trop spécialisée et enfin 3 ne déclaraient n'avoir qu'une minorité d'enfants dans leur patientèle.

Il y avait une différence significative ($p = 0,033$) sur les médecins estimant que la prise en charge de la maladie concerne la médecine générale selon leurs tranches d'âge, mais pas selon leurs connaissances estimées de la maladie ($p = 1$). (Tableau 11)

3.3. Dépistage de l'HF

11% des médecins déclaraient doser le LDLc chez les enfants. Parmi eux, 9 (81,8%) recherchaient systématiquement les antécédents CV familiaux. De plus, parmi les 49% qui déclaraient les rechercher systématiquement, 40 (81,6%) ne dosaient pas le LDLc chez les enfants.

Connaissance des MG du dépistage de l'HF	Dosage du LDLc		
	Oui	Non	Total
Oui	3	6	9
Non	8	83	91
Total	11	89	100
Tranches d'âge	Oui	Non	Total
25-39 ans	1	31	32
40-54 ans	6	25	31
55-69 ans	4	32	36
Total	11	88	99

Tableau 12 : Médecins déclarant doser le LDLc chez les enfants selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.

Il n'y avait pas de différence significative entre les médecins déclarant doser le LDLc chez les enfants selon leurs connaissances de l'HF ($p = 0,058$), ni selon leurs tranches d'âge ($p = 0,013$). (Tableau 12)

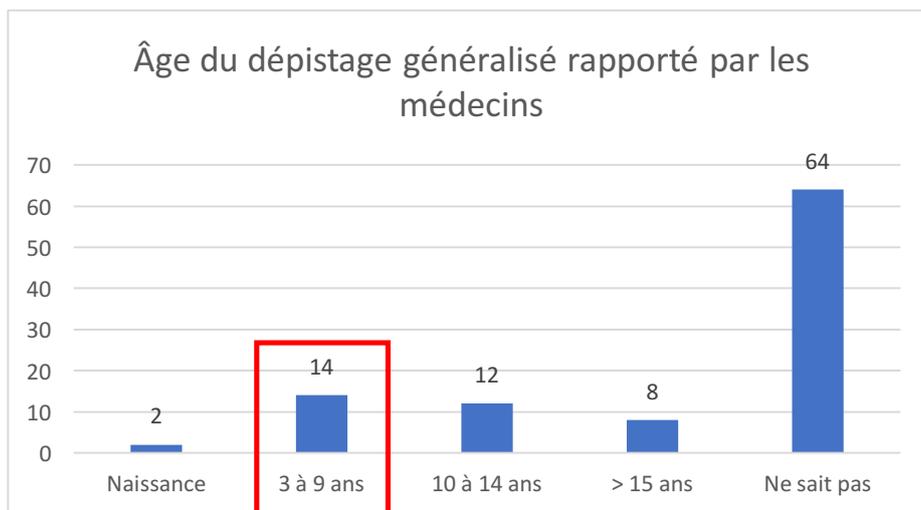


Figure 8 : Âge du dépistage généralisé rapporté par les médecins.

14 % connaissaient la tranche d'âge recommandée pour réaliser le dépistage généralisé en France. La majeure partie (64%) ne savaient pas répondre à cette question. 20 % pensaient le réaliser à un âge plus tardif et 2 % pensaient pouvoir le faire dès la naissance. (Figure 8)

Connaissance des MG du dépistage de l'HF	Connaissance de l'âge recommandé de dosage du LDLc		
	Oui	Non	Total
Oui	5	4	9
Non	9	82	91
Total	14	86	100
Tranches d'âge	Oui	Non	Total
25-39 ans	4	28	32
40-54 ans	5	26	31
55-69 ans	5	31	36
Total	14	85	99

Tableau 13 : Connaissance de l'âge recommandé pour doser le LDLc chez l'enfant selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.

Il y avait une différence significative entre les médecins rapportant connaître l'âge recommandé pour doser le LDLc chez l'enfant selon leurs connaissances estimées de la maladie ($p = 0,002$), mais pas selon leurs âges ($p = 0,937$). (Tableau 13)

Aucun des médecins interrogés ne connaissaient les scores de diagnostic de Simon Broome et DLCN et seulement 13 % avaient des notions sur l'enquête familiale en cascade. 79% déclaraient ne pas avoir de correspondants spécialisés dans la prise en charge de l'HC de l'enfant. Peu de médecins (6%) connaissaient le niveau de LDLc qui pouvait faire suspecter une HF chez les enfants. La majeure partie (59%) ne savaient pas répondre à cette question. 14% confondaient avec le seuil de LDLc faisant suspecter l'HF chez l'adulte. 11% la surestimaient à > 2,2 g/L et 10 % la sous estimaient à > 1,3 g/L. (Figure 9)

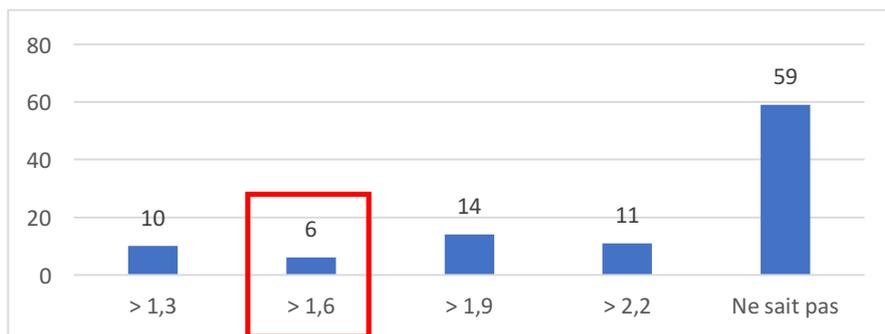


Figure 9 : Niveau LDLc (g/L) faisant suspecter une HF rapporté par les médecins.

Connaissance des MG du dépistage de l'HF	Connaissance du taux de LDLc faisant suspecter HF					
	Taux chez l'enfant 1,6 g/L			Taux confondus chez l'enfant et adulte 1,6 et 1,9 g/L		
	Oui	Non	Total	Oui	Non	Total
Oui	1	8	9	4	5	9
Non	5	86	91	16	75	91
Total	6	94	100	20	80	100
Tranches d'âge	Oui	Non	Total	Oui	Non	Total
25-39 ans	1	31	32	6	26	32
40-54 ans	2	29	31	10	21	31
55-69 ans	3	33	36	4	32	36
Total	6	93	99	20	79	99

Tableau 14 : Connaissance des taux de LDLc faisant suspecter l'HF selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.

Il n'y avait pas de différence significative entre la connaissance des taux de LDLc faisant suspecter l'HF chez l'enfant ($p = 0,441$) puis des taux confondus chez les enfants et adultes ($p = 0,076$) selon leurs connaissances estimées sur la maladie, ni selon leurs tranches d'âge ($p = 0,772$) et ($p = 0,096$). (Tableau 14)

3.4. Prise en charge diététique de l'HF

L'âge rapporté de début de l'instauration des règles hygiéno-diététiques était très variable. La majeure partie des médecins (67%) considéraient que l'on peut instaurer un traitement diététique à tout âge. 14% ne savaient pas répondre à cette question. 8% ont répondu correctement à la question et 11% ont répondu à un âge plus tardif. (Figure 10)

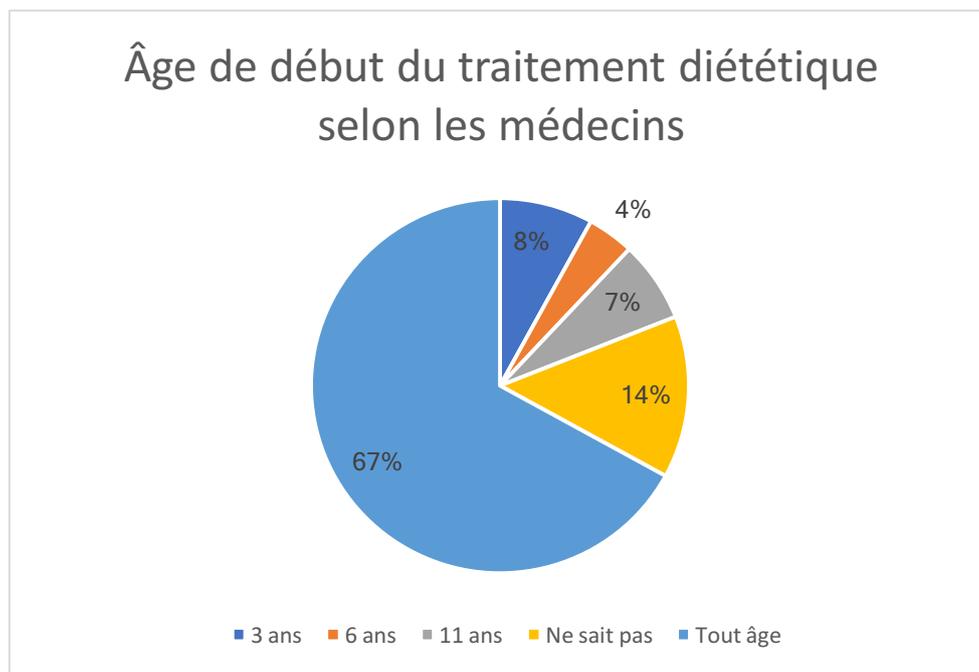


Figure 10 : Âge de début du traitement diététique selon les médecins.

55% des médecins interrogés déclaraient ne pas avoir de difficultés à instaurer des règles hygiéno-diététiques à un enfant.

Les difficultés ressenties par les 45 autres médecins étaient principalement :

- 17 (37,8%) sur l'adhésion des patients au traitement. Ils le justifiaient par une difficulté à motiver le patient du fait de leurs éventuelles réticences et du caractère pauci-symptomatique de la maladie.
- 12 (26,7%) sur l'éducation des patients avec des difficultés à modifier leurs habitudes alimentaires et de s'adapter à leurs goûts personnels, ainsi que sur le temps nécessaire lors d'une consultation à cette fin.
- 6 (13,3%) sur l'observance des patients notamment avec l'absence de surveillance possible lors des restaurations collectives principalement.
- 5 (11,1%) sur le manque de connaissance sur les règles diététiques chez les enfants.
- 5 (11,1%) sur le plan social avec la crainte d'être mal vécu par les enfants vis-à-vis des autres, ainsi que sur les éventuelles difficultés financières des familles pour mieux manger.

Connaissance des MG du dépistage de l'HF	Difficultés ressenties sur la prise en charge diététique		
	Oui	Non	Total
Oui	4	5	9
Non	41	50	91
Total	45	55	99
Tranches d'âge	Oui	Non	Total
25-39 ans	13	19	32
40-54 ans	10	21	31
55-69 ans	21	15	36
Total	44	55	99

Tableau 15 : Difficultés ressenties sur la prise en charge diététique, selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.

Il n'y avait pas de différence significative dans le ressenti de la difficulté à prescrire un traitement diététique chez l'enfant selon l'âge ($p = 0,095$) ou les connaissances estimées de la maladie ($p = 1$). (Tableau 15)

3.5. Prise en charge médicamenteuse de l'HF

L'âge rapporté de début de l'instauration du traitement médicamenteux était très variable. La majeure partie des médecins (56%) ne savaient pas répondre à cette question. 18% ont répondu à un âge plus tardif. 15 % ont répondu correctement à la question. 6% ont répondu à un âge plus précoce et 5% considéraient que l'on peut instaurer un traitement diététique à tout âge.

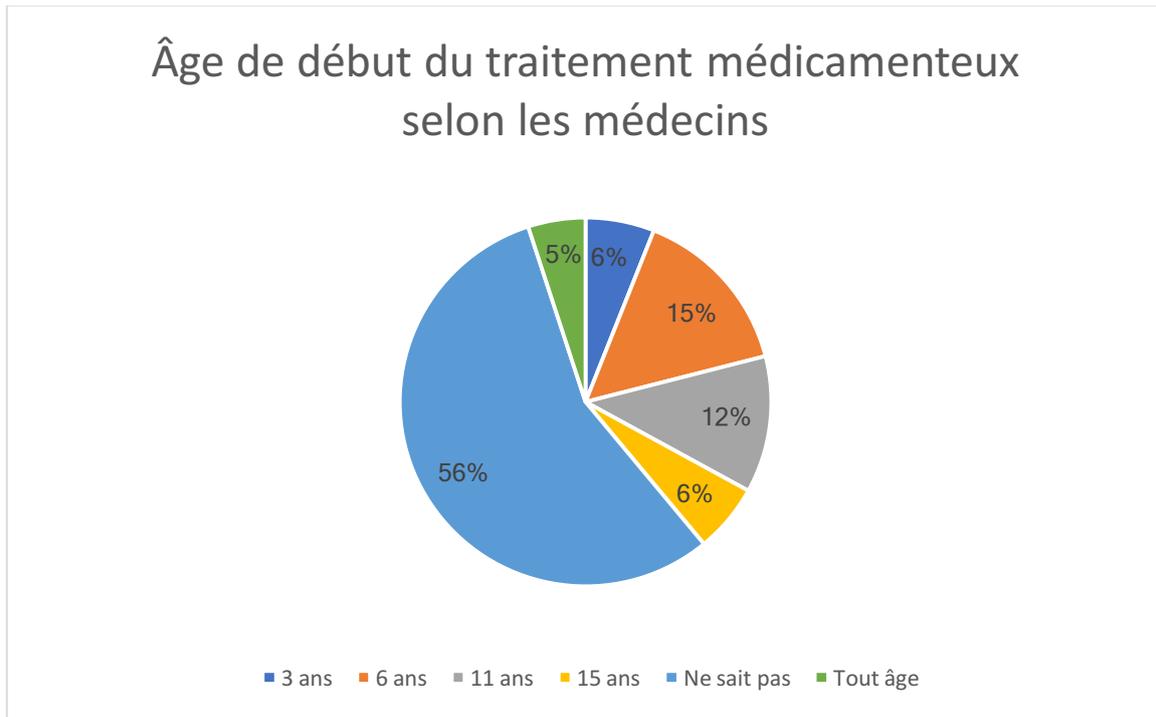


Figure 11 : Âge de début du traitement médicamenteux selon les médecins.

81 % des médecins déclaraient avoir des difficultés à instaurer un traitement par statines chez un enfant. Les principales raisons données étaient le manque d'information et de connaissance sur la posologie et les modalités de prescription des statines chez l'enfant, le manque d'expérience personnelle dans leur pratique et par la crainte d'une éventuelle iatrogénie chez l'enfant. Puis quelques médecins considéraient que l'indication de cette prescription était trop spécialisée et que seul le suivi avec les renouvellements pouvait relever de leurs compétences. Par ailleurs, certains médecins avaient des doutes sur le bénéfice possible de cette thérapeutique chez l'enfant avec une éventuelle pression commerciale des laboratoires pharmaceutiques et estimaient qu'ils auraient des difficultés à obtenir l'adhérence et l'observance des patients du fait des éventuelles réticences possibles dans ce domaine.

Ainsi, les médecins interrogés se sentaient plus à l'aise dans la prescription des règles hygiéno-diététiques que dans la prescription des statines chez les enfants. En effet, 37 % ressentait des difficultés communes à la prescription d'un traitement diététique et médicamenteux versus 11 % qui n'en ressentait aucune. 44 % ressentait des difficultés principalement à la prescription des statines, versus 8 % uniquement pour le traitement diététique. (Tableau 16)

Difficultés ressenties sur la prise en charge diététique	Difficultés ressenties sur la prise en charge médicamenteuse		
	Non	Oui	Total
Non	11	44	55
Oui	8	37	45
Total	19	81	100

Tableau 16 : Effectifs des difficultés ressenties sur la prise en charge diététique et médicamenteuse chez l'enfant.

Il n'y avait pas de différence significative ($p=0,778$) dans le ressenti de la difficulté à prescrire un traitement médicamenteux chez l'enfant par rapport au traitement diététique. (Tableau 16)

Connaissance des MG du dépistage de l'HF	Difficultés ressenties sur la prise en charge médicamenteuse		
	Oui	Non	Total
Oui	5	4	9
Non	76	15	99
Total	81	19	100
Tranches d'âge	Oui	Non	Total
25-39 ans	28	4	32
40-54 ans	26	5	31
55-69 ans	26	10	36
Total	80	19	99

Tableau 17 : Difficultés ressenties sur la prise en charge médicamenteuse, selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.

Il n'y avait pas de différence significative dans le ressenti de la difficulté à prescrire un traitement médicamenteux chez l'enfant selon l'âge ($p=0,283$) ou les connaissances estimées de la maladie ($p=0,064$). (Tableau 17)

4. Discussion

4.1. Discussion des résultats

L'HF reste une pathologie mal connue et notre travail met en évidence un défaut de sensibilisation des médecins généralistes concernant cette pathologie.

4.1.1. Sous-diagnostic et sous-traitement de l'HF

Il y avait en moyenne 1960 patients par médecins généralistes en France métropolitaine en 2017, selon le dernier rapport sur la patientèle des médecins libéraux du site Ameli de l'assurance maladie (44). Cela représente donc en moyenne 8 patients atteints d'HF par médecins généralistes, sur la base de la fréquence de 1/250. Or notre enquête démontre un sous diagnostic majeur, car seulement 6% des médecins interrogés déclaraient suivre des enfants atteints de la maladie et 7% avoir au moins un enfant recevant un traitement par statine dans leur patientèle. Nos résultats sont moindres que ceux de l'enquête du département de l'Isère (23) dont 9 praticiens (15 %) déclaraient suivre des patients atteints d'HF parmi lesquels 7 d'entre eux étaient des enfants. Cette différence peut s'expliquer par la taille des populations étudiées qui sont trop faibles pour permettre la réalisation d'une étude de forte puissance, ainsi que par la composition elle-même des populations. En effet l'étude de l'Isère comprenait également des médecins ayant une pratique ciblée sur l'enfant (pédiatres et médecins de PMI). Nous pouvons supposer qu'ils étaient mieux informés de la prise en charge de cette maladie.

Les scores d'aides au diagnostic dont le plus fréquemment utilisé en France est le DLCN et dont le nouveau plus précis est le FAMCAT (Familial Hypercholesterolemia Case Ascertainment Tool) (45), ne sont pas utilisables chez les enfants (46). Ainsi, le diagnostic de l'HF doit être évoqué chez l'enfant pour toute valeur de LDLc supérieure à 1,60 g/L en l'absence de traitement et particulièrement lorsque s'associent une histoire familiale d'HC ou de maladies CV précoces, ainsi que de dépôts extravasculaires de cholestérol (7,8,20). Or dans ce travail, ce seuil était connu par seulement 6% des médecins interrogés. Par ailleurs, 49% déclaraient rechercher systématiquement les antécédents CV familiaux et 11% déclaraient pratiquer des dosages de LDLc chez les enfants. Cela rejoint les résultats de l'étude de l'Isère (23) ou 12/21 (57%) recherchaient systématiquement les antécédents CV familiaux. En revanche, 8% des médecins avaient une politique de dépistage systématique et 5% pratiquaient un dépistage ciblé et ce de façon systématique pour seulement un tiers d'entre eux.

	Critères diagnostics	Stratégies de dépistage	Traitements	Objectifs
France (8,46)	- LDLc > 1,6 g/L chez l'enfant. - Dépôts extravasculaires - ATCD personnels et familiaux d'HC ou d'ECVP	- Sélectif et en cascade recommandés - Universel conseillé entre 3 et 9 ans	Dès 8-10 ans, voire 6 ans si forme sévère - LDLc > 1,9 g/L après 6 mois de RHD - LDLc > 1,6 g/L si autres FDR	- < 1,6 g/L - < 1,3 g/L si < 20 ans. (recommandations HAS de 2017 abrogées).
Europe (11,19,32)	- LDLc > 1,9 g/L à 2 reprises après 3 mois de RHD. - LDLc > 1,6 g/L + ATCD familiaux d'HC ou ECVP - LDLc > 1,35 g/L + ATCD familiaux d'HF génétique	- Cascade recommandé si disponible - Sélectif dès l'âge de 5 ans. - Universel envisagé selon les politiques de chaque pays	Dès le diagnostic à partir de l'âge de 8-10 ans.	- > 10 ans : LDLc < 1,3 g/L - 8-10 ans : diminution de > 50% du LDLc
USA (47,48)	- LDLc > 1,6 g/L + ATCD familiaux d'HC ou ECVP ou Test génétique positif	- Universel entre 9-11 ans et 17-21 ans - Sélectif entre 2-8 ans et 11-17 ans si ATCD familiaux d'HC ou d'ECVP	A partir de l'âge de 10 ans : - LDLc > 1,9 g/L après 6 mois de RHD. - LDLc > 1,30 g/L si ATCD familiaux d'ECVP ou autres FDR.	- LDLc < 1,3 g/L Idéalement < 1,1 g/L - Ou diminution de > 50%.
Japon (25)	- LDLc > 1,4 g/L + ATCD familiaux d'HF ou ECVP	- Cascade chez > 10 ans - Universel chez < 10 ans conseillé	- > 10 ans : LDLc > 1,8 g/L malgré RHD. - < 10 ans : LDLc > 2 g/L.	- LDLc < 1,4 g/L

Tableau 18 : Comparaison des recommandations des différents pays.

Légende : ATCD : antécédent ; ECVP : évènements cardiovasculaires précoces ; FDR : facteur de risque ; HC : hypercholestérolémie.

Les critères de dépistage de l'HC chez l'enfant diffèrent selon les politiques sanitaires de chaque pays (Tableau 18). La plus rentable pour détecter de nouveaux cas d'HF est le dépistage en cascade (49,50). Ce processus consiste à diagnostiquer l'HF chez les membres de la famille d'un individu identifié comme ayant une HF, idéalement après confirmation génétique. Dans notre étude, seulement 13% estimaient connaître ce dépistage familial. Ces résultats sont similaires aux constatations données de l'étude de Béliard *et al* (10) ou 75% des médecins déclaraient ne pas bien connaître le dépistage familial et 40% ignoraient que le risque de transmission d'un parent porteur était de 50%.

Cependant, les modalités de dépistage ciblé ou universel restent débattues. Bien que les autorités Françaises recommandent un dépistage ciblé, son efficacité se révèle médiocre avec 30-50% des enfants non identifiés par cette méthode. Ainsi, comme les spécialistes de cette pathologie le suggèrent, il serait souhaitable de généraliser le dépistage à l'ensemble de la population pédiatrique afin d'optimiser l'exhaustivité des patients dépistés (8). Cependant, l'expérience est très limitée et le rendement du dépistage en termes d'efficacité et de rentabilité reste incertain. L'étude médico-économique anglaise semble indiquer que le dépistage ciblé serait le meilleur compromis pour allier coûts et efficacité (50). A l'inverse, les États-Unis préconisent le dépistage systématique des enfants âgés de 9-11 ans et 17-21 ans (47,48). Devant cette controverse, nous avons pris contact avec le professeur Hankard, pédiatre référent de l'HF au CHU de Tours qui préconise de réaliser un dépistage systématique à tous les enfants âgés entre 3 et 9 ans.

Dans ce travail, 14 % connaissaient cette tranche d'âge pour réaliser le dépistage généralisé en France. La majeure partie (64%) ne savaient pas répondre à cette question. Il existait une différence significative entre les médecins rapportant connaître cette tranche d'âge selon leurs connaissances estimées de la maladie ($p = 0,002$). (Tableau 13). En effet, 5/9 (55,6%) des médecins interrogés ayant déclaré connaître le dépistage de l'HF pédiatrique répondaient correctement à cette question, alors que ce pourcentage descendait à 9/91 (9,9%) lorsqu'ils déclaraient ne pas la connaître. Même si cette différence s'explique en partie par le faible effectif de médecins ayant déclaré connaître l'HF pédiatrique, cela démontre que les médecins sont réceptifs pour améliorer leurs connaissances sur cette pathologie.

Dépistage :

Afin d'améliorer le dépistage, certains laboratoires biologiques s'organisent et programment leurs appareils de mesures afin de prévenir automatiquement les patients et soignants lorsque des seuils de LDLc sont dépassés. Ainsi, 28% des médecins généralistes déclaraient être informés par les laboratoires biologiques dans l'enquête de Béliard *et al* (10).

Les tests génétiques fournissent un diagnostic formel et définitif, aident à stratifier le risque CV et améliorent le dépistage en cascade. Pourtant, une des raisons pouvant être évoquée pour expliquer ce sous diagnostic est l'accessibilité et le coût du dépistage génétique. Pour corroborer cette hypothèse, nous avons refait le point auprès du Dr Di Filippo, médecin biologiste d'un des laboratoires Français sur Lyon réalisant les diagnostics moléculaires des HC héréditaires. Il existe seulement 5 laboratoires en France permettant cette analyse. Ce dépistage génétique étant hors nomenclature, il n'est en théorie pas pris en charge en France par la sécurité sociale et coûte aux alentours de 880 euros. Le prix du dépistage génétique tend à diminuer avec les années. Toutefois, des crédits ministériels sont accordés chaque année aux hôpitaux ou aux structures de soins privées, permettant ainsi la prise en charge du test par l'état si la demande est faite par leurs structures. La fréquence des tests génétiques semble être en progression constante en passant d'environ 100 à désormais 400 tests par an sur Lyon de 2013 à nos jours selon le Dr Di Filippo. Cela démontre que la France tend à améliorer ses pratiques. Récemment, une revue systématique de la littérature a identifié 26 obstacles et 15 facilitateurs potentiels au test génétique de l'HF aux États-Unis. Le coût du test génétique et sa prise en charge par les assureurs étaient un des principaux obstacles dans cette analyse (51). La mutation génétique responsable de la maladie est retrouvée dans 60 à 80% des cas (7).

Ainsi, il est préférable d'adresser initialement les patients suspectés d'HF à un nutritionniste pédiatre afin de bénéficier d'une prise en charge spécialisée. Outre la prise en charge financière du test génétique, cela permet aussi d'encadrer la prise en charge facilitant ainsi la future observance des patients au traitement, de rassurer les praticiens libéraux sur la conduite à tenir, mais également de référencer les patients sur le registre national des HF « registre Chopin », créé en 2015 par la NSFA afin de permettre de réaliser des études épidémiologiques et statistiques et ainsi mieux connaître l'HF en France. Dans notre étude, seulement 21% déclaraient avoir un correspondant spécialiste pour la prise en charge de l'HF pédiatrique. Une des possibles raisons de ce faible pourcentage est l'absence de connaissance de cette pathologie ainsi que le nombre limité de spécialistes répartis sur le territoire Français.

Sous-estimation de la prévalence et du risque CV associé :

Une des hypothèses pouvant expliquer cette insuffisance de dépistage de l'HC chez l'enfant serait la sous-estimation de la prévalence de la maladie. Dans notre étude, 6% connaissaient la fréquence estimée entre 1/250 et 1/500 et 15% la sous-évaluaient. Cela rejoint les résultats de l'enquête de Béliard *et al* (10), où 8,6% connaissaient la prévalence de la maladie. En revanche, ces chiffres diffèrent de l'étude de Jeangeorges *et al* (23), où 31% des médecins la connaissaient et 61% la sous-estimaient. Toutefois, en reprenant leurs effectifs sur la répartition des réponses données à cette question, nous retrouvons 12/59 (20,3%) ayant répondu une fréquence à 1/250 ou 1/500 et 29/59 (49,1%) l'ayant sous-évaluée. De plus, ils interrogeaient également des médecins spécialisés dans la prise en charge de l'enfant (pédiatres et médecins de PMI) et démontraient qu'il y avait une influence de la spécialité sur les connaissances de la pathologie ($p < 0,001$). Cette différence s'explique aussi par les faibles effectifs avec un manque de puissance des deux études.

Par ailleurs, nous pouvons également émettre l'hypothèse qu'il existe une confusion avec l'HC polygénique commune entraînant une sous-estimation du risque CV des patients atteints d'HF (21). Ces notions avaient déjà été évoquées dans l'étude de Béliard *et al* (10), où 22% des médecins interrogés déclaraient ne pas faire de différence entre l'HF et l'HC polygénique, 27% ne citaient pas l'augmentation du LDLc comme étant évocateur d'une HF et seulement 12% estimaient le risque CV associé à l'HF > 10 avec plus des 2/3 l'estimant inférieur ou égal à 5. En revanche, 50% déclaraient utiliser des scores de diagnostic clinico-biologique pour le dépistage de l'HF ce qui n'est pas le cas dans notre étude où personne ne déclarait connaître ces scores. Cette différence se justifie probablement par l'effectif de l'étude plus important dans l'enquête de Béliard *et al* (10), réalisée auprès de 495 médecins dont 200 généralistes.

Une récente étude britannique suggère que l'hétérogénéité du risque CV dans l'HF reste mal comprise, mais qu'elle implique probablement une variation génétique qui affecte à la fois le LDLc et le risque CV plus large (52). Ainsi, les corrélations génotype-phénotype sont particulièrement difficiles en raison des différents gènes et mutations, ce qui modifie le profil lipidique et les complications CV qui en découlent (53). D'autres découvertes récentes évoquent également l'effet délétère de la coprésence de la lipoprotéine LpA qui augmenterait le risque CV et ne serait pas sensible aux statines (54). Les études récentes parlent désormais de stratification du risque CV.

Prise en charge diététique et thérapeutique :

En ce qui concerne le traitement diététique (38) et médicamenteux (3,7,8,20), les recommandations préconisent un traitement par statine, associé à un autre traitement hypolipémiant lorsque l'objectif de LDLc n'est pas atteint, ezétimibe dans la plupart des cas sinon des résines chélatrices des sels biliaires. En effet, de nombreuses études dont une méta-analyse de 2019 de la revue Cochrane (18) ont démontré l'efficacité et la sécurité sur le court terme des thérapies pédiatriques par statines. Par ailleurs, une récente étude de suivi sur 20 ans d'enfants atteints d'HF et traités par statines (13) a démontré que l'initiation d'un traitement aux statines pendant l'enfance a ralenti la progression de l'EIM carotidienne et réduit le risque de maladie CV à l'âge adulte. En effet, l'incidence cumulée des événements CV à 39 ans était de 1% chez ceux qui ont reçu des statines dans l'enfance, contre 26% chez les parents affectés. Aucun des participants à l'essai n'est décédé d'une maladie CV avant l'âge de 40 ans, contre 7% de leurs parents. Pourtant, une proportion importante de patients sont traités avec des doses de statine faibles et le traitement combiné est utilisé avec parcimonie.

Dans notre étude, l'âge rapporté de début de l'instauration des règles hygiéno-diététiques était méconnu. Seul 8% répondaient correctement à la question. 11% des médecins considéraient que l'on peut instaurer un traitement diététique à un âge plus tardif et la majeure partie (67%) qu'on pouvait l'instaurer à tout âge. Il en était de même pour la connaissance de l'âge possible pour initier une statine ou seulement 15% répondait correctement à cette question et 56% ne savaient pas y répondre. Cet âge rapporté était également très variable dans l'étude de l'Isère (23) concernant le traitement diététique et la moitié des médecins considérait qu'il n'y avait pas d'intérêt à instaurer un traitement médicamenteux chez l'enfant présentant une HF.

Deux tiers des médecins avaient déclaré se sentir limités dans leur stratégie thérapeutique par la crainte des effets secondaires des statines dans l'étude de Béliard *et al* (10). Beaucoup déclaraient une fréquence de myalgies sous statines de 5 à 10 % parmi leurs patients atteints d'HF. Il est donc nécessaire de connaître la conduite à tenir devant une intolérance musculaire aux statines pour essayer de maintenir le maximum de patients à haut risque CV sous traitement efficace. Des recommandations de diagnostic et de prise en charge des myalgies sous statines ont été publiées (55).

4.1.2. Manque de connaissances

En France, les dernières recommandations spécifiques sur la prise en charge de l'HC chez l'enfant du comité de nutrition de la SFP et de la NSFA datent de 2010 (8). Puis des recommandations spécifiques pour la prise en charge de l'HF chez les adultes ont été émises en 2013 par la NSFA (46). En 2016, trois sociétés savantes (Société francophone du diabète, Société française d'endocrinologie, NSFA) ont publié des recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies dans lesquelles l'HF est abordée (56). Enfin, En février 2017, l'HAS a publié des recommandations institutionnelles sur la prise en charge des dyslipidémies mais qui ont été abrogées en novembre 2018, face aux doutes sur l'impartialité des experts.

Malgré ces recommandations, ce défaut de diagnostic et de prise en charge paraît à l'origine d'un défaut de sensibilisation et d'une connaissance non optimale des signes cliniques et biologiques caractéristiques de l'HF. En effet, seulement 9 % estimaient connaître le dépistage de l'HF chez l'enfant dont 5 (56%) considéraient leurs connaissances plutôt bonnes et 4 (44%) plutôt mauvaises. Ces résultats rejoignent ceux de l'enquête Française sur 495 médecins (10) dont 58% des médecins généralistes admettaient être mal ou très mal informés sur la prise en charge de l'HF, 82% étaient intéressés par une formation et 22% ne savaient pas faire la différence entre l'HC polygénique et monogénique, ainsi que l'étude de l'Isère (23) où 5/21 (24%) des médecins généralistes avaient déclaré connaître l'HF pédiatrique et 2/21 (9,5%) avaient lu les dernières recommandations.

Nous pouvons évoquer plusieurs raisons à ce manque de connaissance et de sensibilisation des praticiens sur cette pathologie (31) :

La formation initiale nécessite encore des améliorations, car elle laisse de côté cet item. Elle devrait être mieux précisée dans les manuels de pédagogie et pourrait être abordée par les enseignants lors des stages hospitaliers et en médecine de ville. La formation d'un médecin étant constante, il est nécessaire qu'il mette à jour régulièrement ses connaissances. Pour cela, de nombreux supports d'informations existent et sont facilement accessibles, notamment via la ressource multimédia. Toutefois, la formation continue se fait essentiellement sur un mode heuristique car nous ciblons souvent nos recherches sur les sujets qui nous intéressent. Les principales difficultés sont de se rendre compte de ce qu'on ne connaît pas et d'optimiser le temps nécessaire pour se former. La solution des réunions régulières entre pairs est une pratique courante adaptée aux emplois du temps des médecins, permettant l'interaction et le partage au

niveau des pratiques. Les formations médicales en ligne apportent l'avantage d'une flexibilité horaire et d'un gain financier par l'absence de déplacement sur le lieu de formation. Ainsi, la formation médicale a un rôle essentiel afin d'améliorer la pénétrance des recommandations nationales et internationales.

Par ailleurs, la prise en charge de l'HF est un problème de santé publique majeur. Pourtant il existe un silence assourdissant des instances publiques telles que le ministère de la santé et la haute autorité de santé (HAS) qui n'ont pas suffisamment conscience du problème. En effet, il y a un manque de campagne nationale de sensibilisation à ce sujet à l'instar des campagnes publicitaires de lutte contre les autres facteurs de risques CV tels que l'obésité, le tabac ou l'alcool, avec les slogans « Manger bouger » ; « manger 5 fruits et légumes par jour » ; « Sam, celui qui conduit, c'est celui qui ne boit pas » par exemple, ou bien d'autres actions gouvernementales telle que le Sidaction. Nous pouvons également prendre exemple de la mucoviscidose, maladie génétique qui touche 1 naissance sur 4500 en France selon le site orphanet (57) et qui semble bien mieux connue des médecins et du grand public que l'HF pourtant près de 20 fois plus fréquente et qui présente une forte morbidité également. Ainsi, elles doivent entreprendre une campagne d'information, de sensibilisation du grand public et des soignants, et soutenir une campagne de dépistage sur le plan national.

La Caisse primaire de l'assurance maladie (CPAM) pourrait également jouer un rôle d'acteur de santé dans la prise en charge de cette maladie en organisant des visites confraternelles via leurs délégués médicaux, ou bien en ajoutant cet item aux rémunérations sur objectifs de santé publique (ROSP). Il pourrait être également intéressant de sensibiliser les infirmières ASALÉE (Action de santé libérale en équipe) sur cette pathologie.

Malheureusement, certains courants de pensée peuvent freiner la diffusion de ces recommandations avec des croisades anti-lobbies pharmaceutiques et anti-experts. Il existe une désinformation largement médiatisée sur le mésusage des statines avec notamment la conférence du Dr Michel de Lorgeril qui recommande de limiter l'utilisation des statines sans nuancer son discours, notamment pour certaines pathologies telles que l'HF. Par ailleurs, les polémiques et controverses sur le cholestérol et les statines sont des causes de plus en plus fréquentes de non-observance du traitement et elles jouent probablement un rôle dans l'insuffisance thérapeutique des patients HF. Le raisonnement scientifique doit avant tout s'appuyer sur la preuve des experts scientifiques avec l'Evidence Based Medicine (EBM) et se fier aux résultats des études internationales qui concordent dans le même sens sur ce sujet.

Heureusement, pour lutter contre cela, les malades s'organisent et il existe désormais une association nationale des HF Anhet.fr (22).

Ce manque de dépistage et de connaissance de la maladie s'avère loin d'être une exception en comparaison avec les autres pays. Moins de 1% des cas sont diagnostiqués dans la plupart des pays, le taux de détection étant plus élevé dans les pays qui ont développé des programmes de dépistage (30,32).

Dans ce contexte, la coopération internationale est un enjeu majeur afin d'améliorer les connaissances et le dépistage de la maladie. Ainsi, le registre mondial FHSC (Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration) est une base de données complète et robuste permettant un aperçu de l'état actuel des soins de l'HF dans plus de 60 pays afin de promouvoir un diagnostic précoce et un traitement efficace de l'HF (58). Les auteurs ont conclu qu'il existe encore un énorme fossé dans la connaissance de l'épidémiologie de l'HF et qu'elle est apparemment plus grande dans les régions en développement du monde.

4.1.3. Difficultés ressenties des soignants et des patients

Outre le manque de connaissance, notre étude démontre également une certaine réticence de la part des soignants pour prendre en charge cette pathologie. En effet, 45% déclaraient avoir des difficultés à prescrire un traitement diététique et 81% un traitement médicamenteux. Les principales causes évoquées étaient le manque d'information et d'expérience dans la prise en charge de cette maladie, les difficultés à obtenir l'adhésion et l'observance des patients aux traitements, ainsi qu'une certaine inquiétude à l'idée de mettre en place un traitement hypocholestérolémiant au long cours chez un enfant asymptomatique, alors que les effets secondaires sur le long terme n'ont pas encore été évalués. Des interrogations sur la balance cout-bénéfice étaient également évoquées ainsi que la gestion de l'anxiété familiale suite au dépistage d'un HF chez l'enfant. Ces obstacles potentiels à l'application des recommandations chez l'enfant avaient déjà été évoquées dans l'étude de l'Isère. La possibilité d'orienter les patients vers des spécialistes pour l'organisation de la prise en charge pourrait alors être un facteur déterminant.

Pourtant, la majorité des médecins interrogés (81%) estimaient que la prise en charge de l'HF concernait leur activité. L'âge des médecins influençait de façon significative cette pensée ($p = 0,033$), avec 56/63 (88,9%) et 24/36 (66,7%) des médecins âgés de moins et plus de 55 ans respectivement. Les autres médecins justifiaient principalement leurs réponses par leur manque de connaissance de cette pathologie en l'estimant trop rare pour concerner la médecine générale. Parmi eux, seulement 3/19 (15,8%) déclaraient avoir un correspondant pour la prise en charge de cette maladie, qui semble pourtant être la solution pour répondre à leurs attentes. Dans l'étude de Jeangeorges *et al* (23), 11/21 (52,4%) des médecins généralistes interrogés estimaient que l'HF pédiatrique concernait leur activité. L'étude ne précisait pas leurs âges.

Ces difficultés perçues concernent également le point de vue des patients. Une récente étude Norvégienne (59), basée sur des entretiens approfondis de 24 patients atteints d'HF âgés de 16 à 35 ans, a permis d'évaluer le ressenti sur leur propre état de santé ainsi que les facteurs pouvant influencer leurs choix pour adhérer et suivre les traitements au long cours. L'impression générale était plutôt positive car globalement, les patients ne pensaient pas que cela affectait leur qualité de vie du fait de l'absence de symptôme de la maladie. Ceux ayant été diagnostiqués dans l'enfance se considéraient même comme « chanceux » car le diagnostic pendant l'adolescence était vécu comme dramatique. Nous pouvons penser qu'une mauvaise observance est plus courante lorsque le schéma thérapeutique est préventif plutôt que curatif, lorsque les patients sont asymptomatiques et lorsque la durée du traitement est longue. Par ailleurs, l'alimentation faisant partie intégrante de la vie sociale, le traitement diététique peut imposer des défis particuliers aux jeunes patients qui sont en train d'établir leurs propres objectifs et valeurs dans la vie. La perception de la maladie et le sentiment d'autonomie dans sa prise en charge sont également des facteurs influençant l'observance. En effet, selon la théorie de l'autodétermination, l'autonomie joue un rôle central pour la motivation (60). Cela nécessite notamment que le patient soit bien informé et connaisse les avantages de l'adhésion au traitement. Il est également important que les objectifs du traitement soient conformes aux objectifs et aux valeurs du patient. A l'inverse, la présentation d'un traitement « sans effort » pourrait rendre certains patients passifs dans leurs tentatives de promouvoir un comportement de protection de la santé. Cette idée a été décrite comme « repenser la pensée positive », où les conséquences d'être trop optimiste, au détriment du réaliste, incitent les gens à se détendre par la pensée confiante d'un avenir réussi (61).

Ainsi il est du ressort du praticien lors d'un entretien motivationnel, d'évaluer et de s'adapter aux besoins de chaque patient afin d'adopter la bonne attitude tout en préservant son autonomie de façon à le rendre acteur de sa propre santé et d'éviter ainsi la relation soignant patient trop paternaliste. Ces difficultés potentielles des soignants et des patients au diagnostic et à la prise en charge de la maladie ont également été retrouvées dans une autre étude Espagnole (62).

4.2. Biais et limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. Elle manque de puissance, car le nombre de réponses obtenues (100) est faible pour une analyse correcte, avec un taux de réponse global insuffisant estimé à 100/1164 (8,6%) en prenant en compte les estimations des CDOM départementaux sur les effectifs des médecins généralistes libéraux installés ayant accepté de recevoir les questionnaires de thèse en 2019.

Toutefois, le taux de réponse par mail 94/478 (19,7 %) en incluant les réponses des médecins d'Indre et Loire est légèrement supérieur au taux habituel de réponse pour ce type d'enquête internet, qui est généralement de 10–15 % (63). Cela démontre que le système de diffusion du questionnaire du CDOM de la Charente Maritime n'est pas optimal avec un taux de réponse 6/686 (0,9%) et nécessiterait d'être harmonisé avec celui des autres CDOM.

A noter cependant que notre effectif est supérieur à celui de l'étude épidémiologique descriptive sur le dépistage et la prise en charge de l'HF réalisée dans le département de l'Isère auprès de 59 médecins (23).

Le faible effectif de réponses s'explique également en partie par la période de diffusion du questionnaire encadrant les grandes vacances scolaires de l'année 2019, où les températures estivales étaient caniculaires. Nous pouvons ainsi supposer que les médecins étaient moins disponibles pour répondre au questionnaire en cette période. Afin de s'affranchir de ce risque, nous avons décidé de faire la 3ème relance en septembre. Toutefois, les relances ainsi que les différents supports d'envoi exposent au risque de répondre plusieurs fois au questionnaire. Pour pallier ce risque, nous avons explicité aux médecins de ne répondre qu'une seule fois au questionnaire. A noter également qu'en l'absence d'anonymat, le taux de réponse aurait probablement été moindre. Ainsi, les réponses étaient numérotées afin de pouvoir apparier les données en préservant l'anonymat.

Deux biais potentiels doivent être pris en compte : un biais de sélection et un biais de classement. En effet, le recrutement a été réalisé sur la base du volontariat, sélectionnant indirectement les médecins les plus sensibilisés à la problématique de l'HF. De plus, la diffusion du questionnaire uniquement aux médecins ayant accepté de recevoir et de répondre aux questionnaires en ligne pose le problème de la représentativité de l'échantillon. Par ailleurs, le mode déclaratif implique de la subjectivité et donc un possible biais de déclaration : des médecins ont pu répondre plutôt en fonction de ce qu'il convenait de faire et non de ce qu'ils réalisaient réellement, ainsi qu'un biais de mémorisation : les médecins ayant des patients atteints d'HF dans leurs patientèles sont censés être mieux informés sur la prise en charge de la maladie que les autres.

Néanmoins, la population étudiée semble représentative dans l'ensemble de la population générale des médecins généralistes français. En effet, les médecins interrogés n'ont aucune spécificité concernant les troubles métaboliques de l'enfant et pratiquent aussi bien proche d'un centre hospitalier universitaire dans le département de la Vienne, que dans des périphéries plus éloignées et plus rurales. Par ailleurs, la population de notre étude était représentée par 46% de femmes et 54% d'hommes.

4.3. Perspectives

Au vu des résultats à court terme de notre étude, nous pourrions proposer la diffusion de notre fiche informative à plus grande échelle auprès de l'ensemble des acteurs en soins primaires et dans la prévention chez l'enfant et l'adolescent, afin de promouvoir une amélioration et une harmonisation de la pratique sur le territoire français autour du dépistage de l'HF. Cette diffusion de l'information pourrait se faire par la voie informatique pour son faible coût financier et la possibilité d'atteindre une grande majorité des médecins, ou encore par le biais des associations. Il serait par la suite intéressant de voir s'il y a des répercussions positives sur l'amélioration des pratiques sur le long terme.

Notre étude pourrait être reproduite à plus grande échelle pour évaluer la connaissance de la prise en charge de l'HF par les médecins généralistes français afin d'être plus puissante et donc plus représentative de la population générale.

5. Conclusion

L'HF est une maladie génétique fréquente dont la prévalence est estimée aujourd'hui à 1/250. Elle est associée à un risque majeur de maladies CV athéromateuses précoces, en particulier coronariennes. Les différentes lignes directrices internationales s'accordent sur la nécessité d'un dépistage précoce lorsque les patients sont asymptomatiques et d'un traitement efficace dès l'enfance, afin de réduire à long terme le risque de maladie CV et d'obtenir ainsi une espérance de vie semblable à la population générale à l'âge adulte. Sa prise en charge repose sur l'instauration d'un traitement par statine dès l'âge de 8 à 10 ans, en complément des mesures diététiques. Il est raisonnable de référer les enfants et les jeunes adultes suspectés d'HF à des spécialistes afin de promouvoir une prise en charge optimale et d'utiliser la dose efficace la plus faible à la recherche du meilleur rapport bénéfice–risque.

Compte tenu de sa fréquence et de sa morbi-mortalité qui lui est associée, les médecins de soins primaires ont un rôle décisif à jouer dans l'identification et la prise en charge précoce des patients qui en sont atteints. Pourtant, malgré l'existence de ces recommandations, l'HF reste une pathologie mal connue.

Notre travail répond ainsi aux objectifs de l'étude en mettant en évidence un défaut de sensibilisation des médecins généralistes de la région Poitou-Charentes, responsable probablement de la méconnaissance de la maladie (91% ne connaissent pas le dépistage de l'HF) et par conséquent, de l'insuffisance de son dépistage et de sa prise en charge chez l'enfant, à l'instar des autres études nationales et internationales, bien que cela n'a pas été démontré de manière significative du fait du manque de puissance de l'étude.

Par ailleurs, les médecins expriment également ressentir des difficultés à prescrire un traitement diététique puis médicamenteux par statines chez un enfant. Les éventuels obstacles de la part des patients, de leurs familles, des médecins et des systèmes de santé doivent être identifiés afin d'améliorer l'identification des cas et leur traitement et soins à long terme.

De nouvelles options thérapeutiques, notamment des anticorps monoclonaux, sont en cours de développement et montrent une optimisation efficace du traitement de l'HF dans la population pédiatrique.

6. Annexes

TABLEAUX

Tableau 1 : Valeurs normales et pathologiques (en mg/dL) des lipoprotéines plasmatiques chez l'enfant.....	8
Tableau 2 : Principales étiologies des HC secondaires chez l'enfant.....	9
Tableau 3 : Critères diagnostics du Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). (38)	14
Tableau 4 : Liste des 5 centres agréés Français. (39)	15
Tableau 5 : Statines ayant l'AMM chez l'enfant et posologies.....	26
Tableau 6 : Puissance des Statines en fonction des posologies.....	27
Tableau 7 : Effectifs des médecins généralistes libéraux acceptant de recevoir les questionnaires de thèse et leurs réponses par départements.	32
Tableau 8 : Connaissance du dépistage de l'HF chez l'enfant selon la tranche d'âge et l'année d'installation.....	35
Tableau 9 : Médecins ayant au moins un enfant atteint d'HF dans leur patientèle selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.....	36
Tableau 10 : Connaissance de la fréquence de l'HF selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.....	37
Tableau 11 : Médecins déclarant que la prise en charge de l'HF concerne la médecine générale selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.....	37
Tableau 12 : Médecins déclarant doser le LDLc chez les enfants selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.....	38
Tableau 13 : Connaissance de l'âge recommandé pour doser le LDLc chez l'enfant selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.....	39
Tableau 14 : Connaissance des taux de LDLc faisant suspecter l'HF selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.....	40
Tableau 15 : Difficultés ressenties sur la prise en charge diététique, selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.....	42
Tableau 16 : Effectifs des difficultés ressenties sur la prise en charge diététique et médicamenteuse chez l'enfant.....	44
Tableau 17 : Difficultés ressenties sur la prise en charge médicamenteuse, selon leurs connaissances de la maladie et leurs tranches d'âge.....	44
Tableau 18 : Comparaison des recommandations des différents pays.....	46

FIGURES

Figure 1 : Dépôts extravasculaires de cholestérol. De gauche à droite : Arc cornéen, Xanthélasma, Xanthomes tendineux puis cutanés. (9,25)	11
Figure 2 : Mutations pathogènes entraînant une HF. (7)	13
Figure 3 : Algorithme de prise en charge d'une HC de l'enfant.....	31
Figure 4 : Effectifs par tranches d'âge.....	33
Figure 5 : Effectifs par tranches d'âge et département.....	34
Figure 6 : Ancienneté d'installation par tranche de 10 ans.	34
Figure 7 : Fréquence de l'HF rapportée par les médecins.....	36
Figure 8 : Âge du dépistage généralisé rapporté par les médecins.....	39
Figure 9 : Niveau LDLc (g/L) faisant suspecter une HF rapporté par les médecins.	40
Figure 10 : Âge de début du traitement diététique selon les médecins.....	41
Figure 11 : Âge de début du traitement médicamenteux selon les médecins.	43

7. Abréviations

AA : Acide arachidonique
AET : Apport énergétique total
AGI : Acides gras insaturés
AGMI : Acides gras mono-insaturés
AGPI : Acides gras poly-insaturés
AGS : Acides gras saturés
ALA : Acide alpha-linolénique
ALAT : Alanine aminotransférase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ASAT : Aspartate aminotransférase
CDOM : Conseil De l'Ordre des Médecins
CPK : Créatine phosphokinase
CT : Cholestérol total
CV : Cardiovasculaire
DISC : Étude Dietary Intervention Study in Children
DHA : Acide docosahexaénoïque
DLCN : Score Dutch Lipid Clinic Network
EIM : Épaisseur intima-média
EPA : Acide eicosapentaénoïque
HDL : Lipoprotéine de haute densité
HC : Hypercholestérolémie
HF : Hypercholestérolémie familiale
HFhe : Hypercholestérolémie familiale hétérozygote
HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthyl co-enzyme A
IMC : Indice de masse corporelle
LA : Acide linoléique
LDLc : Lipoprotéine de faible densité
MG : Médecins généralistes
NSFA : Nouvelle Société française d'athérosclérose
OMS : Organisation mondiale de la santé
PCSK9 : Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9
PMI : Protection maternelle et infantile
SCORE : Systematic coronary risk estimation
SFP : Société française de pédiatrie
TG : Triglycérides
TSH : Thyroïde-stimulating hormone

8. Références bibliographiques

1. Girardet J-P, Bocquet A, Chouraqui JP, Darmaun D, Feillet F, Frelut M-L, et al. Hypercholesterolemia in children: Why and how to screen for it? *Archives de Pédiatrie*. avr 2018;25(3):175-6.
2. Girardet J-P, Bruckert E. Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant : que retenir des nouvelles recommandations ? : *Revue générale* [Internet]. [page consultée le 20 déc 2019]. Disponible sur: http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2011/03/Girardet_hyperchol.pdf
3. Girardet J-P. Indications des statines chez l'enfant hypercholestérolémique. *Archives de Pédiatrie*. août 2015;22(8):900-3.
4. DGS_Anne.M. Le carnet de santé de l'enfant [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2018 [page consultée le 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/sante-des-populations/enfants/carnet-de-sante>
5. Girardet J-P. Hypercholestérolémie de l'enfant : quand traiter ? *Médecine des Maladies Métaboliques*. déc 2012;6(6):500-3.
6. Durlach V. L'hypercholestérolémie familiale : un diagnostic à ne pas manquer en cardiologie. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique*. oct 2017;2017(261):14-8.
7. Mamann N, Dubern B, Tounian P. Hypercholestérolémie familiale : mise au point pratique. *Perfectionnement en Pédiatrie*. juin 2018;1(2):113-8.
8. Girardet J-P, Luc G, Rieu D, Bruckert E, Darmaun D, Farnier M. Prise en charge des hypercholestérolémies de l'enfant : recommandations du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie et de la Nouvelle société française d'athérosclérose. *Archives de Pédiatrie*. févr 2011;18(2):217-29.
9. Rosenbaum D, Bruckert E. Hypercholestérolémie familiale : Comment faire le diagnostic en médecine générale. *Le généraliste FMC*. 25 mars 2016;(2753):30-2.
10. Béliard S, Rabès J-P, Cariou B, Farnier M, Krempf M, Ferrières J, et al. Hypercholestérolémie familiale peu diagnostiquée, insuffisamment traitée. Enquête auprès de 495 médecins. *La Presse Médicale*. sept 2018;47(9):e159-67.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2019;0:1-78.
12. Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques. L'état de santé de la population en France : rapport 2017 [Internet]. 2017 [page consultée le 19 avr 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>
13. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 17 2019;381(16):1547-56.
14. King K, Macken A, Blake O, O'Gorman CS. Cholesterol screening and statin use in children: a literature review. *Ir J Med Sci*. févr 2019;188(1):179-88.
15. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ESG, Bakker HD, Kastelein JJP. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 18 déc 2002;40(12):2117-21.
16. Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, Francis GA, Gagne C, et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With

- Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation*. 25 juill 2017;136(4):359-66.
17. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;292(3):331-7.
 18. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia : Cochrane Database of Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 nov 2019;2019(11).
 19. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 21 sept 2015;36(36):2425-37.
 20. Lemale J, Tounian P. Hypercholestérolémie de l'enfant. *Perfectionnement en Pédiatrie*. juin 2019;2:S21-3.
 21. Ferrières J, Bruckert é., Béliard S, Rabès J-P, Farnier M, Krempf M, et al. Hypercholestérolémie familiale : un risque cardiovasculaire largement sous-estimé. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. févr 2018;67(1):1-8.
 22. Association nationale des hypercholestérolémies familiales. *Hypercholestérolémie Familiale* [Internet]. 2012 [page consultée le 20 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.anhet.fr/>
 23. Jeangeorges A, Rubio A. Évaluation des connaissances et pratiques sur le dépistage de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez l'enfant. *Arch Pediatr*. 13 févr 2018;25(2):107-11.
 24. Girardet J-P. *Hypercholestérolémie de l'enfant* [Internet]. 2008 [page consultée le 20 déc 2019]. Disponible sur: <https://pap-pediatrie.fr/files/girardet-2008.pdf>
 25. Harada-Shiba M, Ohta T, Ohtake A, Ogura M, Dobashi K, Nohara A, et al. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb*. 1 juin 2018;25(6):539-53.
 26. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Journal of Clinical Lipidology*. mars 2014;8(2):148-72.
 27. Vergès B. Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations? *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*. oct 2017;2017(261):3-8.
 28. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 1 sept 2017;7(9):e016461.
 29. de Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, Wong JB, Leslie LK, Sheldrick RC. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Circulation*. 15 mars 2016;133(11):1067-72.
 30. Bérard E, Bongard V, Haas B, Dallongeville J, Moitry M, Cottel D, et al. Prevalence and Treatment of Familial Hypercholesterolemia in France. *Can J Cardiol*. juin 2019;35(6):744-52.
 31. Halimi S. Hypercholestérolémie familiale. Une campagne nationale de sensibilisation grand public et des programmes de dépistage sont attendus. Tout retard est préjudiciable. *Médecine des Maladies Métaboliques*. sept 2016;10(5):397-9.
 32. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of

- the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. déc 2013;34(45):3478-3490a.
33. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia (FH) : report of a second WHO consultation [Internet]. 1999 [page consultée le 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346?locale-attribute=fr&>
 34. Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, Charrière S, Cariou B, Durlach V, et al. Consensus relatif à la prise en charge des dyslipidémies de l'adulte. *La revue du praticien*. 2016;66:15.
 35. HAS. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge : Synthèse fiche mémo [Internet]. 2017 [page consultée le 20 déc 2019]. Disponible sur: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_dyslipidemies_prise_en_charge_synthese_0.pdf
 36. Maliachova O, Stabouli S. Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents: Diagnosis and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2018;24(31):3672-7.
 37. Girardet J-P, Rieu D, Bocquet A, Bresson J-L, Chouraqui J-P, Darmaun D, et al. Alimentation de l'enfant et facteurs de risque cardiovasculaire. *Archives de Pédiatrie*. janv 2010;17(1):51-9.
 38. Lebars M-A, Rieu D, Girardet J-P. Traitement diététique de l'hypercholestérolémie de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. juill 2010;17(7):1126-32.
 39. Fumeron F, Bard J-M, Vergès B, Paillard F, Lecerf J-M. Phytostérols : un point sur les recommandations de l'ANSES. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. sept 2015;50(4):209-14.
 40. Obarzanek E, Kimm SYS, Barton BA, Horn LV, Kwiterovich PO, Simons-Morton DG, et al. Long-Term Safety and Efficacy of a Cholesterol-Lowering Diet in Children With Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol: Seven-Year Results of the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Pediatrics*. 1 févr 2001;107(2):256-64.
 41. Torvik K, Narverud I, Ottestad I, Svilaas A, Gran JM, Retterstøl K, et al. Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;252:21-7.
 42. Ferrières J. Les recommandations de 2016 de la Société européenne de cardiologie sur la prise en charge des dyslipidémies. *La Presse Médicale*. juill 2017;46(7-8):688-96.
 43. Brun N, Aubert C, Nanchen D, Rodondi N. Nouvelles recommandations pour le dépistage et la prise en charge des dyslipidémies familiales. *Revue Médicale Suisse*. 2016;12(508):435-9.
 44. Ameli. Données statistiques sur la patientèle des professionnels de santé libéraux [Internet]. 2017 [page consultée le 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/patientele/patientele-des-medecins.php>
 45. Weng S, Kai J, Akyea R, Qureshi N. Detection of familial hypercholesterolaemia: external validation of the FAMCAT clinical case-finding algorithm to identify patients in primary care. *Lancet Public Health*. mai 2019;4(5):e256-64.
 46. Farnier M, Bruckert E, Boileau C, Krempf M. Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). *La Presse Médicale*. juin 2013;42(6):930-50.
 47. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 18 2019;139(25):e1082-143.
 48. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, et al. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 9 août 2016;316(6):625-33.

49. Knowles JW, Rader DJ, Khoury MJ. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia and the Use of Genetic Testing. *JAMA*. 25 2017;318(4):381-2.
50. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J*. 14 juin 2017;38(23):1832-9.
51. Hendricks-Sturup RM, Mazor KM, Sturm AC, Lu CY. Barriers and Facilitators to Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia in the United States: A Review. *J Pers Med*. 1 juill 2019;9(3).
52. Tada H, Nohara A, Kawashiri M-A. Monogenic, polygenic, and oligogenic familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(4):300-6.
53. Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *European Journal of Medical Genetics*. 1 avr 2020;63(4):103831.
54. Vuorio A, Watts GF, Schneider WJ, Tsimikas S, Kovanen PT. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities. *J Intern Med*. janv 2020;287(1):2-18.
55. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 1 mai 2015;36(17):1012-22.
56. Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, Bruckert E, Cariou B, Charrière S, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Diabetes and Metabolism*. déc 2016;42(6):398-408.
57. RESERVES IU--TD. Orphanet: Hypercholestérolémie familiale homozygote [Internet]. 2020 [page consultée le 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>
58. National Institutes of Health. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) - Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2018 [page consultée le 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04272697>
59. Urke EB, Søybye S, Ellingvåg A, Langslet G, Retterstøl K, Wandel M. Familial hypercholesterolemia and young patients' thoughts on own condition and treatment. *Patient Educ Couns*. 2019;102(5):1005-12.
60. Ryan RM, Deci EL. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *Am Psychol*. janv 2000;55(1):68-78.
61. Oettingen G, Schwörer B. Mind wandering via mental contrasting as a tool for behavior change. *Front Psychol*. 2 sept 2013;4:562.
62. Alonso R, Perez de Isla L, Muñoz-Grijalvo O, Mata P. Barriers to Early Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16:11-25.
63. Comment calculer la taille de l'échantillon d'un sondage [Internet]. *SurveyMonkey*. [page consultée le 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.surveymonkey.com/mp/sample-size/>

9. Résumé

Introduction : L'Hypercholestérolémie familiale (HF) est l'une des maladies génétiques dominantes les plus fréquentes chez l'enfant avec une incidence de l'ordre de 1/250, prédisposant à la survenue prématurée d'accidents coronariens pouvant être évités par une prise en charge précoce. L'objectif de cette étude était de faire un état des lieux des pratiques et des connaissances de cette maladie par les médecins généralistes de Poitou-Charentes et d'évaluer leurs éventuelles difficultés ressenties à la prise en charge de cette maladie.

Méthodes : Nous avons mené une enquête épidémiologique descriptive basée sur le volontariat avec un questionnaire déclaratif en ligne anonyme. Les médecins répondants avaient accès à une fiche synthétique sur l'HF à la fin du questionnaire.

Résultats : Neuf pour cent des médecins déclaraient connaître le dépistage de l'HF chez l'enfant dont 56% estimaient leurs connaissances plutôt bonnes et 44% plutôt mauvaises. Six pour cent affirmaient suivre des patients atteints d'HF et 7% avoir au moins un enfant traité par statines dans leur patientèle. Les praticiens déclarant connaître l'HF pédiatrique connaissaient mieux la fréquence de la maladie ($p = 0,009$). Quatre-vingt-un pour cent estimaient que la prise en charge de l'HF concernait leur activité, notamment chez les médecins âgés de moins de 55 ans ($p = 0,033$) et 79% déclaraient ne pas avoir de correspondants spécialisés dans la prise en charge de cette maladie. Six pour cent connaissaient le niveau de LDLc faisant suspecter une HF pédiatrique. Les médecins déclaraient avoir des difficultés à instaurer des règles hygiéno-diététiques et un traitement médicamenteux chez un enfant pour respectivement 45% et 81%. Les principales réticences évoquées étaient le manque de connaissance et d'expérience sur la prise en charge de l'HF pédiatrique ainsi que le doute sur la balance bénéfice risque avec la crainte d'une éventuelle iatrogénie des statines chez l'enfant.

Conclusion : Notre travail met en évidence un défaut de sensibilisation des médecins généralistes concernant cette pathologie qui reste mal connue, probablement à l'origine du sous diagnostic et la forte inertie thérapeutique des patients atteints. Ils ressentent également quelques difficultés à la prise en charge de cette maladie qu'il convient d'améliorer par la formation continue et par la sensibilisation par les pouvoirs publics.

Mots clés : Hypercholestérolémie familiale. Enfant. Diagnostic. Diététique. Thérapeutique.

10. Serment d'Hippocrate

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

