



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Développement et validation d'un questionnaire destiné aux Médecins  
Généralistes français sur la connaissance de l'hypercholestérolémie familiale**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 18 Juin 2021**

**Par Monsieur Lionel BERT**

**Né le 21 septembre 1970 à Bourgoin-Jallieu (38)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur VALERO René**

**Président**

**Madame le Professeur SULTAN Ariane**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) BELIARD Sophie**

**Directrice**

**Madame le Docteur GHALI Malika**

**Co-directrice**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

## PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPIANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BRUNET Philippe (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

VALERO René (PU-PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**NEUROLOGIE 4901****ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

BLIN Olivier (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

# TABLE DES MATIERES

Table des matières .....	1
Remerciements .....	5
Liste des abréviations .....	8
Introduction.....	9
Contexte .....	9
Risque cardiovasculaire.....	9
Physiopathologie de l’Athérosclérose.....	9
Les facteurs de risques cardiovasculaires .....	11
Prévention du risque cardiovasculaire.....	12
Estimation du risque cardiovasculaire .....	13
Dyslipidémies .....	16
Physiopathologie .....	16
Dyslipidémies .....	17
Les dyslipidémies secondaires.....	18
Les dyslipidémies primaires .....	18
Symptômes cliniques évocateurs de dyslipidémie.....	19
L’hypercholestérolémie.....	21
LDLc et risque cardiovasculaire .....	21
Cible des taux de LDLc.....	23
Prise en charge thérapeutique de l’hypercholestérolémie.....	24
L’hypercholestérolémie familiale : la pathologie et ses enjeux .....	32
Physiopathologie .....	32
Causes génétiques de l’HF.....	33
Évaluation des risques cliniques chez les personnes atteintes d’hypercholestérolémie familiale...	36
Epidémiologie.....	38
Stratégies de dépistage .....	39

Diagnostic .....	42
Registre Français des personnes atteintes d'HF (REFERCHOL) .....	45
Prise en charge thérapeutique .....	46
Obstacles au diagnostic et au traitement précoce.....	47
Objectifs de l'étude .....	49
Matériels et Méthodes.....	50
Elaboration du questionnaire.....	50
Validation du questionnaire .....	50
Cohérence interne : Coefficient Alpha de Cronbach.....	50
Fiabilité et cohérence externe : $\kappa$ (kappa) de Cohen .....	51
Conception de l'étude .....	51
Taille de l'échantillon .....	52
Diffusion du questionnaire.....	52
Recueil et stratification des données .....	53
Familiarité avec l'HF .....	53
Score de connaissance globale de l'HF.....	53
Analyse statistique .....	54
Résultats.....	55
Fiabilité et cohérence interne du questionnaire.....	55
Fiabilité et cohérence externe des réponses au questionnaire .....	55
Caractéristiques de l'échantillon.....	55
Connaissance globale de la prise en charge de l'HF.....	56
Pratique quotidienne de l'HF et connaissance des centres spécialisés .....	59
Familiarité avec l'HF .....	59
Connaissance globale de l'HF .....	60
Discussion.....	64
Validation du questionnaire .....	64
Caractéristiques de la cohorte .....	64

Connaissance de l'HF.....	65
Comparaison avec les études internationales .....	66
Aide au dépistage précoce de l'HF .....	68
Connaissance globale de l'HF .....	69
Obstacles au diagnostic et au traitement précoces de l'HF : perspectives actuelles sur l'amélioration des soins aux patients .....	70
Biais de l'étude .....	71
Conclusion .....	72
Résumé.....	74
Mots clés .....	75
Abstract .....	76
Keywords.....	77
Table des illustrations.....	78
Liste des Figures .....	78
Liste des Tableaux .....	79
Références bibliographiques.....	80
Serment d'Hippocrate .....	90
Annexes .....	91
Annexe 1 : Questionnaire international original de 19 questions publié par Bell et Coll. <sup>90</sup> .....	91
Annexe 2 : Questionnaire de 26 questions sur la pratique des médecins généralistes Français concernant le dépistage et la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale envoyé au cours de l'étude. ....	95

γναφειω οδοζ ενθεια και σχολικη μια εστι και η αυτη.

**"Pour la vis du pressoir, la route est droite et courbe"**

**Héraclite d'Ephèse**

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du jury

**A Monsieur le Professeur René VALERO**, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury, je vous remercie de l'attention que vous portez sur mon travail.

**A ma directrice de thèse Madame le Dr Sophie BELIARD**, pour la confiance et le soutien qu'elle a porté à ce travail. Merci d'avoir accepté de le diriger. Merci pour votre patience, vos conseils avisés, votre écoute et votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A ma co-directrice de thèse Madame le Dr. Malika GHALI**, pour avoir accepté d'être et de rester co-directrice et pour le regard que vous portez sur ce travail. Merci pour avoir été ma tutrice au cours de cet internat, toujours soutenante et encourageante. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A Madame la Pr. Ariane SULTAN**, d'avoir consacré une partie de son temps à la lecture et à la critique de ce manuscrit, d'en avoir été l'initiatrice, la supportrice, la challengeuse et d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Merci pour l'encadrement au cours du stage dans votre service, les nombreux conseils et discussions pendant le début de l'épidémie de COVID 19. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

**Aux Médecins Généralistes** ayant accepté de répondre à mon questionnaire. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

## Aux personnes ayant permis que ce projet de reconversion se réalise

A tous mes collègues de l'unité exploratoire du site de recherche de SANOFI Montpellier qui m'ont soutenu pour ce projet. Je tiens particulièrement à remercier Florence OURY-DONA, Régis STEINBERG, Michel DIDIER, Christine ROUBERT, Christophe DESVIGNES et Gautier ROUSSIGNOL, qui ont été là quand il le fallait et m'ont aidé à prendre les bonnes décisions et y parvenir.

Je tiens aussi à remercier Claire BOURNEL, Jean-Bernard FERRINI et Stéphanie HERBENASSIERE, ces 3 ex de SANOFI, eux aussi reconvertis pour le meilleur bien sûr. Que nos échanges et notre amitié continuent sur cette nouvelle route.

Au Pr. Maurice HAYOT et au Dr. Xavier MIRABEL qui m'ont soutenu et challengé dès mes premières discussions de reconversion et qui ont été les piliers sur lesquels j'ai pu construire ce projet.

## Aux médecins et services hospitaliers qui m'ont accompagné durant l'internat

Merci à Yann AVRIL, qui m'a fait découvrir la médecine semi-rurale, l'exercice partagé et pluriprofessionnel, l'autonomie et les sentiers de VTT du bas verdon. Tu m'as accueilli les bras ouverts

et conseillé durant ce premier stage de médecine générale et m'a montré quelle qualité de vie, il pouvait y avoir lorsque l'on arrive à concilier le travail, la famille et ses passions.

A toute l'équipe de médecine polyvalente du CH de Brignoles, au Dr Djamel GUENOUNE, et au Dr. Catherine LONGCHAL-FLORENT : la clinique prime, la relation avec les familles aussi.

A toute l'équipe des Urgences du CH de Brignoles, au Dr Christian BAR, et au Dr Florence HENTSCHEL, à mes supers co-internes : Anna, Anthony, Cindy, Julie, Lise, Morgane et William. Un immense merci pour la formation d'excellente qualité qui aura duré finalement un an, pour l'esprit d'équipe, pour l'inauguration des nouvelles urgences et toutes les nuits agitées.

A toute l'équipe de pédiatrie générale du Pr. JEZIORSKI du CHU de Montpellier, et aux internes de pédiatrie : Anna, Floriane, Manon et Thien-An qui m'ont soutenu dans les annonces difficiles et les gestes techniques chez les tous petits.

Au Dr Charline KELNER, au Dr Christine LANGEAIS, au Dr Ibtihage AKKARI et au Dr Elisabeth BRUN-MICALLEF, des PMI de Pignan et d'Ovalie, où j'ai pu commencer à apprendre le travail en réseau autour de Montpellier et être à l'aise avec les futures mamans.

A toute l'équipe du Pr Antoine AVIGNON et du Pr Ariane SULTAN, et ses chefs de clinique Oubaidah JALEK et Cécile ELLEAU : apprendre aux personnes atteintes d'une maladie chronique à vivre avec, et les enjeux de la médecine préventive. Ce stage entrecoupé de la déferlante COVID 19, m'a montré comment l'hôpital public peut s'adapter aux situations urgentes. Aux internes d'endoc Jaunes et Verts confondus : Caroline, Coralie, Hadiétou, Jean-Baptiste, Jeanne, Laetitia, Oriane, Anne-Claire et Alexandra. Merci à vous tous pour m'avoir aidé dans ce travail, rempli et critiqué ce questionnaire. Sans vous il n'y aurait aujourd'hui aucune validation.

Au Dr Julie LEBLAY et nos discussions d'hyperactifs, sur la dermatologie, l'installation en médecine libérale et le sens de la vie en général. Je te souhaite le meilleur pour tes projets à venir.

Au Dr Pierre LEBLAY, qui déjà en DFGSM1 dès mon 3<sup>e</sup> stage m'avait fait confiance et encouragé et qui m'a accueilli et formé au cours de ce stage de SASPAS. Merci pour ton aide et ton écoute. Merci pour avoir diffusé et rempli le questionnaire.

Au Dr Lucie RIEU-CLOTET pour m'avoir fait confiance, m'avoir laissé les clés de ton cabinet et pour ces conseils chaque soir après la journée de SASPAS. Merci pour avoir diffusé et rempli le questionnaire.

Au Dr Romain LUTAUD, pour être devenu au pied levé mon tuteur pendant la fin de mon internat.

Enfin au Dr Béatrice LOGNOS qui m'a conseillé dès 2017 après mes résultats de l'internat, qui m'a aidé à revenir sur Montpellier puis m'a accueilli, formé à la médecine générale et fait confiance. Merci pour ton soutien, ta vision optimiste et ton aide pour ma future installation.

### **A mes amis**

Une spécial dédicace au groupe des passerelles de Montpellier et de Marseille : Christophe, Marina, Julie, Charlotte, Murielle, Anne, Julie et Thomas : mais Quel Courage ! Je vous dédicace la Question CDXCVI de Kaamelott : revenons à nos moutons ! où le mot fastidieux prend alors tout son sens. « Alors, la médecine, c'est fastidieux ! ». Merci à vous tous d'avoir été là, ensembles.

A Jean-Michel et Elodie, Perrine et Guillaume qui m'ont accueilli sans hésiter, m'ont laissé leur chambre à coucher et leur studio pour ces stages dans le verdon et à Marseille, loin des miens.

Aux tous mes amis Grabélois, et spécialement ceux qui se sont reconvertis : Gilles et Isabelle.

A la fanfare Varenkas, et aux VTTistes du club de VTT de l'Avy, sans ces bouffées d'air de musique et de sport, je n'aurai pas réussi à trouver l'équilibre.

### **A ma famille**

A toi Céline SOULIER sans qui tout cela n'aurait pas pu avoir existé, de l'idée ambitieuse de changement, de l'envie de liberté puis à sa mise en œuvre, à sa réalisation et à son succès. Je te dois tout.

A vous Angèle et Pacôme, vous qui disiez que votre papa serait Docteur quand vous seriez grands. Je pense que vous l'êtes maintenant.

A vous mes parents, mon frère et ma sœur, mes beaux-parents, mon beau-frère qui ont toujours crus et fait que tout cela pourrait être un jour réalisable.

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AHA</b>	American Heart Association Task Force
<b>Apo</b>	Apolipoprotéine
<b>CT</b>	Cholestérol Total
<b>CV</b>	Cardiovasculaire
<b>DLCN</b>	Dutch Lipid Clinic Network
<b>CDOM</b>	Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins
<b>CNGE</b>	Collège National des Généralistes Enseignants
<b>EAL</b>	Exploration d'une Anomalie Lipidique
<b>EAS</b>	European Atherosclerosis Society
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>FMC</b>	Formation Médicale Continue
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HC</b>	Hypercholestérolémie
<b>HF</b>	Hypercholestérolémie Familiale hétérozygote
<b>HFho</b>	Hypercholestérolémie Familiale homozygote
<b>HDLc</b>	High Density Lipoprotein Cholesterol
<b>HMG-CoA</b>	3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-CoEnzymeA
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>IDL</b>	Intermediate Density Lipoprotein Cholesterol
<b>LDLc</b>	Low Density Lipoprotein Cholesterol
<b>LDL-R</b>	LDL-Récepteur
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>MCV</b>	Maladies Cardiovasculaires
<b>MEDPED</b>	Make Early Diagnosis Prevent Early Death
<b>MG</b>	Médecins Généralistes
<b>NICE</b>	National Institute for health and Care Excellence
<b>NLA</b>	National Lipid Association
<b>NSFA</b>	Nouvelle société Française d'Athérosclérose
<b>NSN</b>	Nombre de Sujet Nécessaire
<b>PCSK9</b>	Proteine Convertase Subtilisine/Kexine de type 9
<b>RCV</b>	Risque Cardiovasculaire
<b>REFERCHOL</b>	RÉgistre Français de l'hypERCHOLestérolémie familiale
<b>ROSP</b>	Rémunération sur Objectif de Santé Publique
<b>SCORE</b>	Systematic Coronary Risk Evaluation
<b>TG</b>	Triglycérides
<b>URPS</b>	Union Régionale des Professionnels de Santé
<b>VLDL</b>	Very Low Density Lipoprotein
<b>WONCA</b>	World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (Organisation mondiale des médecins de famille)

# INTRODUCTION

## Contexte

Depuis plusieurs décennies, les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la cause principale de décès chez l'adulte dans le monde entier <sup>1,2</sup>. Cependant, ces 4 dernières décennies ont vu une amélioration de la morbi mortalité liée aux MCV dans les pays industrialisés. Depuis 2004, les décès dus aux MCV sont passés de la première à la deuxième place en France, après le cancer <sup>3</sup>, soit 24,2 % des décès en 2016 <sup>4</sup>. Cette diminution est principalement due à une amélioration de la prise en charge des MCV grâce à de meilleures thérapeutiques mais aussi à un meilleur contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires (RCV). Mais il reste de fortes disparités sociales et territoriales et les MCV constituent toujours la première cause de décès chez les femmes et les personnes de plus de 65 ans en France <sup>3,5</sup>.

Ainsi, en Europe les MCV sont toujours responsables de plus de 4 millions de mort chaque année (2,2 millions de femmes et 1,8 million d'hommes) et constituent un des enjeux majeurs de santé publique <sup>6</sup>.

## Risque cardiovasculaire

### Physiopathologie de l'Athérosclérose

La formation de l'athérosclérose est la principale étiologie des MCV <sup>7</sup>.

L'OMS définit l'athérosclérose comme :

« L'association variable de remaniement de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modification de la média. »

Plusieurs étapes participent à la formation de plaque d'athérome (**Figure 1**) <sup>7</sup> :

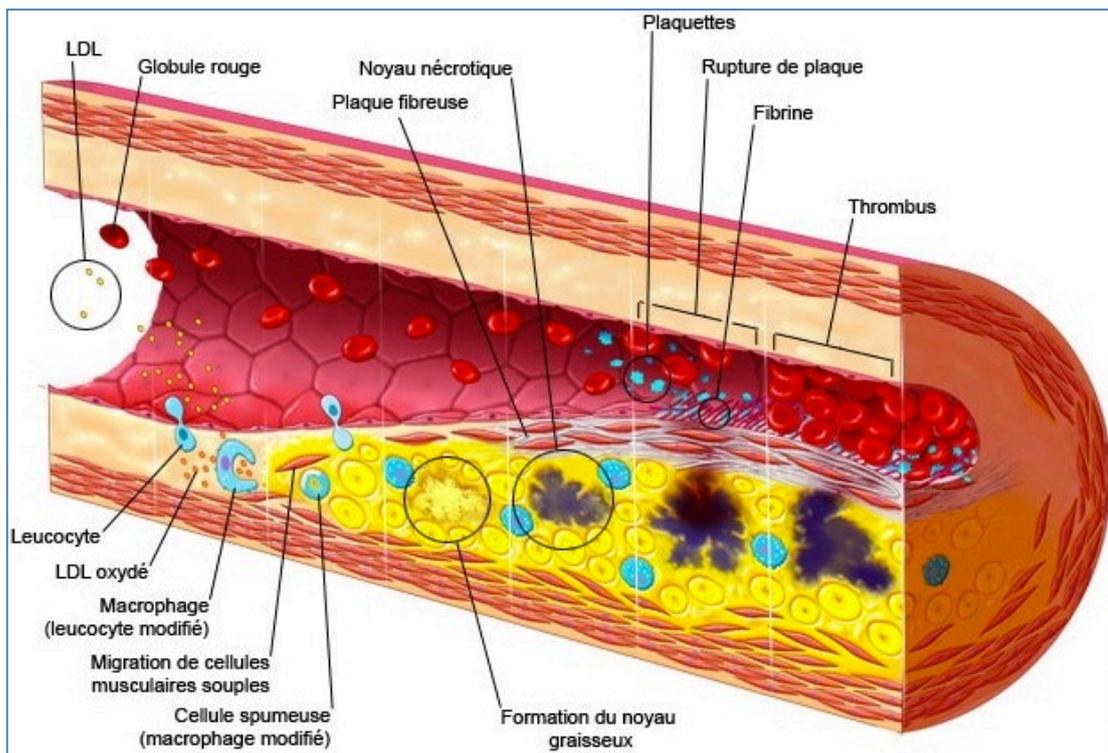
- La première étape correspond à la pénétration et à l'accumulation des lipoprotéines de basses densité (LDLc, Low Density Lipoprotein Cholesterol), dans l'intima par un phénomène secondaire à un déséquilibre des entrées et des sorties.
- Ce phénomène est suivi d'une modification oxydative des LDLc par les radicaux libres qui induit une dysfonction endothéliale et permet l'adhésion des macrophages et des cellules spumeuses. Ceux-ci passent alors dans l'espace sous endothélial où ils se transforment en cellules macrophagiques, par l'intermédiaire des récepteurs « scavengers » (éboueurs).
- Il y a alors une dysfonction de l'endothélium qui est favorisée par le tabagisme et les LDLc oxydés qui conduit à une diminution des capacités vasodilatatrices et antithrombotiques.
- Cela entraîne une réaction inflammatoire auto-entretenue qui aggrave la dysfonction endothéliale, augmente la sécrétion des métalloprotéases destructrices de la matrice

extracellulaire et favorise l'adhésion de nouveaux monocytes, générant ainsi la croissance de la plaque.

- Il y a aussi une migration des cellules musculaires lisses de la média vers l'endothélium. La plaque d'athérome se développe et entraîne un épaissement de l'intima sous l'action de facteurs de croissance (Platelet Derived Growth Factor, PDGF), de collagène et de la matrice extracellulaire.
- Un noyau graisseux ou centre lipidique se forme et s'organise dans l'intima des cellules spumeuses au sein d'un tissu inflammatoire.
- Plus tardivement, une chape fibreuse se crée et agit comme une couverture du centre lipidique.

**Figure 1 : Physiopathologie de l'athérosclérose.**

LDL : Low Density Lipoprotein.



L'athérome se développe surtout à proximité des flux artériels turbulents : ostium, bifurcation, zone de contrainte mécanique, et atteint les artères de gros et moyen calibres : l'aorte et ses branches.

Les localisations principales par leur fréquence et conséquences pathologiques sont les suivantes :

- Plaques carotides à l'origine des AVC ;
- Plaques coronaires responsables des cardiopathies ischémiques ;

- Plaques de la crosse de l'aorte pouvant entraîner des AVC. Par ailleurs, les plaques et lésions sténosantes de l'aorte terminale peuvent favoriser la survenue d'anévrismes de l'aorte abdominale ;
- Sténoses des artères rénales responsables d'HTA et d'insuffisance rénale ;
- Sténoses des artères digestives à l'origine d'ischémie mésentérique ;
- Sténoses des artères des membres inférieurs provoquant l'artériopathie oblitérante ;
- Lésions de plusieurs territoires artériels sont habituelles, elles définissent une atteinte polyvasculaire ou un patient polyathéromateux.

L'évolution naturelle des plaques d'athérome est :

- La rupture de plaque par érosion ou déchirure de la chape fibreuse recouvrant la plaque. Elle est à l'origine des accidents cliniques aigus.
- La formation d'un thrombus entraînant des accidents aigus par réduction ou obstruction de la lumière de l'artère.
- La progression de la plaque qui va progressivement réduire la lumière du vaisseau et créer un tissu fibreux et calcifié.
- L'hémorragie intraplaque qui entraîne une augmentation brusque du volume de la plaque et peut rompre la chape fibreuse.
- Une régression des plaques.

## Les facteurs de risques cardiovasculaires

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit comme facteur de risque <sup>8</sup> :

« Tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme »

Du fait que l'athérosclérose est une maladie plurifactorielle, les facteurs de RCV sont multiples. En 1999, Grundy et collaborateur avaient identifiés et classés les facteurs de RCV en 3 catégories <sup>9</sup>, qui ont depuis été classés en en 2 catégories : **les facteurs non modifiables et modifiables (Tableau 1)** <sup>10,11</sup>.

Les facteurs de RCV **non modifiables** sont :

- **L'âge et le sexe** : le nombre absolu de décès cardiovasculaires est plus important chez les femmes (54 %) que chez les hommes, mais avant 65 ans la mortalité cardiovasculaire des hommes est 3 à 4 fois supérieure à celle des femmes. En pratique, les accidents cardiovasculaires surviennent en moyenne dix ans plus tôt chez l'homme que chez la femme.

- **L'hérédité** : Son évaluation repose sur la notion d'événements précoces chez les parents ou dans la fratrie. Ceux-ci peuvent être liés à la transmission génétique de facteurs de risque modifiables (hypercholestérolémie familiale (HF), HTA, diabète ...).

Les facteurs de **risques modifiables** sont au nombre de 6 : le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, l'obésité abdominale, des facteurs psychosociaux.

Il existe 3 facteurs « **protecteurs** » : La consommation de fruits et légumes, l'activité physique, Une consommation modérée d'alcool.

**Tableau 1 : Les facteurs de risque cardio-vasculaire (hors diabète traité comme une pathologie à risque cardiovasculaire) <sup>11</sup>.**

Facteurs de risque CV	Définition du critère
<b>Âge</b>	Homme ≥ 45 ans ; femme ≥ 55 ans
<b>Tabagisme</b>	Tabagisme actif ou sevrage inférieur à 1 an
<b>Pré-diabète</b>	Glycémie à jeun > 110 mg/dL (> 6 mmol/L) et < 126 mg/dL (<7 mmol/L) (à jeun depuis au moins 8 heures)
<b>Hypertension artérielle</b>	Pression artérielle (PA) systolique ≥ 140 mm Hg et/ou PA diastolique ≥ 90 mmHg, confirmée(s) par des mesures réalisées en deux occasions séparées ou par un traitement antihypertenseur
<b>Dyslipidémie</b>	LDL cholestérol ≥ 130 mg/dL (3,37 mmol/L) ou HDL < 40 mg/dL (1,04 mmol/L) ou un traitement hypolipidémies Si seul le cholestérol total est disponible ≥ 200 mg/dL (5,18 mmol/L)
<b>Obésité</b>	IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> et/ou périmètre abdominal > 102 cm pour un homme ou > 88 cm pour une femme
<b>Histoire familiale</b>	IDM ; revascularisation coronaire ou mort subite avant 50 ans chez un parent 1 <sup>er</sup> degré
<b>Mode de vie</b>	Physiquement inactif et/ou sédentaire

## Prévention du risque cardiovasculaire

La prévention du RCV est définie comme les actions coordonnées au niveau de la population générale et au niveau individuel afin de supprimer ou de minimiser l'impact des MCV. Ainsi plusieurs recommandations d'experts (« guidelines ») ont été établies depuis plusieurs décades pour prévenir l'apparition d'évènements cardiovasculaires. Ces recommandations varient d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre et d'une société savante à l'autre avec notamment des différences plus ou moins importantes comme c'est le cas pour la prise en charge de l'HTA <sup>12,13</sup>, du diabète <sup>14-17</sup> ou des dyslipidémies <sup>6,18,19</sup>.

La situation en France est proche de celle des autres pays industrialisés. En 2015, la prévalence de l'obésité (IMC ≥ 30) était estimée à 17% chez les adultes. En 2018, 7,2 millions de Françaises et Français

sont sous « traitement médicamenteux du RCV » en prévention primaire (HTA, dyslipidémie), et 32 % des adultes Français de 18 à 75 ans fumaient du tabac. En 2019, 3,5 millions de diabétiques (5,2% de la population) sont traités pharmacologiquement, et 10,2 millions de patients sont atteints d'HTA <sup>5</sup>.

La prévention primaire est donc très importante pour les patients à RCV. Elle est essentiellement assurée par les médecins généralistes (MG) qui prescrivent dans 88 % des cas des traitements hypolipémiants aux personnes atteintes de dyslipidémie, contre 7,4 % par les cardiologues <sup>20</sup>. Chez les diabétiques et les hypertendus, la prise en charge par les MG étaient de 93 % et 92 %, respectivement <sup>5</sup>.

L'efficacité de la prévention primaire est aussi conditionnée par des interventions sur les modes de vie (tabac, alcool, exercice physique, nutrition...).

Le MG joue alors un rôle central et prépondérant dans la prise en charge et la prévention des MCV. Un certain nombre de dispositifs ont été mis en place pour aider le MG atteindre ces objectifs, notamment la Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP) en amélioration ces dernières années <sup>21,22</sup>, et plus récemment la création de nouveaux métiers : infirmière ASALÉE, Infirmière en Pratique Avancée... Pour mettre en place cette politique de prévention et de prise en charge des MCV, les programmes et les politiques de santé publiques doivent s'appuyer sur l'estimation des RCV.

### Estimation du risque cardiovasculaire

L'estimation du RCV consiste à recenser l'ensemble des facteurs de RCV et à déduire la probabilité de survenue d'une complication cardiovasculaire en calculant un RCV global individuel qui est personnel à chaque patient. Les premières tables étaient dérivées de l'étude FRAMINGHAM portant sur les populations américaines et qui a commencé dès les années 60. Actuellement, il existe plusieurs échelles de score validées pour apprécier le RCV global qui varient dans le nombre de facteur de RCV pris en compte, dans la méthode d'évaluation du risque, dans le type de population, dans la définition du risque et des niveaux de risque.

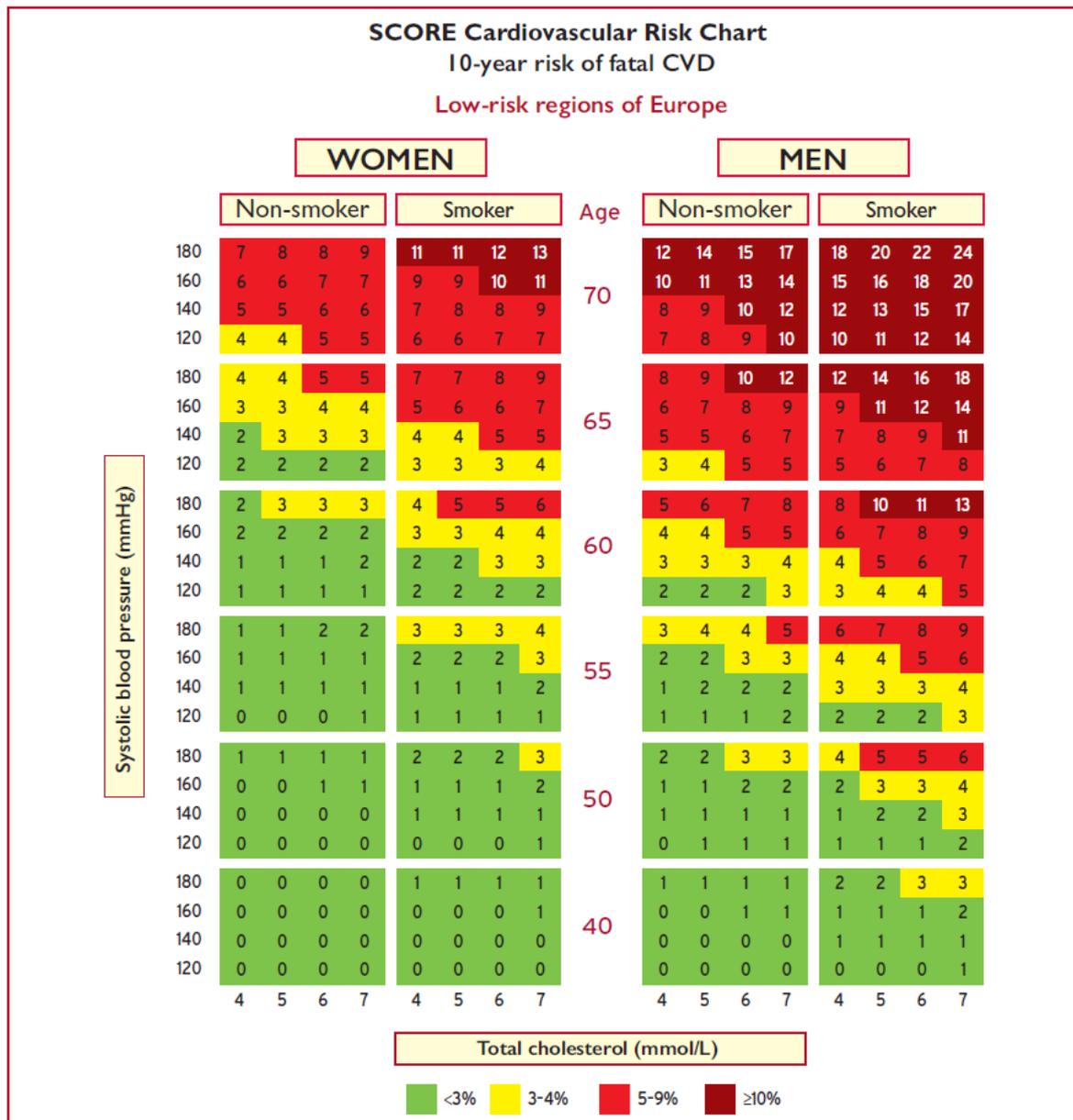
Depuis 2003, des tables adaptées aux populations Européennes ont été développées, ce sont les tables SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) dont les dernières datent de 2019 <sup>6,13</sup>. On peut ainsi calculer le risque SCORE à l'adresse suivante <https://www.heartscore.org/> ou [https://www.heartscore.org/fr\\_FR/access](https://www.heartscore.org/fr_FR/access) pour l'accès en français <sup>23,24</sup>. Cet outil ne s'applique qu'en prévention primaire et estime le risque d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans en fonction (**Figure 2**) :

- Du sexe
- De l'âge : de 40 à 70 ans
- De la pression artérielle systolique
- Du cholestérol total

- Du statut tabagique
- Et de la concentration en HDL-cholestérol.

Le RCV calculé par SCORE varie selon les pays et il est nécessaire de corriger la réponse en fonction. La France fait partie des pays à bas RCV <sup>11</sup>. Par rapport aux précédentes recommandations ESC 2016 les tranches d'âge 40 et 70 ans ont été créées, une interaction entre l'âge et autres facteurs de risque apparaît.

Figure 2 : Table d'estimation systématique du risque coronarien pour les populations européennes des pays à faible risque de maladie cardiovasculaire, selon les recommandations de l'ESC en 2019. <sup>6</sup>



Les personnes atteintes d'une MCV symptomatique, d'un diabète, d'une HTA sévère (> 180 / 110 mmHg), d'une insuffisance rénale chronique (DFG < 30 mL/min) et d'une **Hypercholestérolémie**

**Familiale hétérozygote (HF)**, nous y reviendrons, sont quant à elle d’emblée considérée comme à **haut RCV**. Elles ne nécessitent pas de calcul du SCORE pour décider de la prise en charge (**Tableau 2**).

**Tableau 2 : Catégories de risque cardiovasculaire selon les recommandations de l’ESC en 2019.** <sup>6</sup>

<b>Très haut risque CV</b>	Prévention secondaire Diabète avec atteinte d’organe ou >3 FDRCV ou diabète de type 1 (DT1) >20 ans Insuffisance rénale sévère DFG<30mL/min SCORE> 10% Hypercholestérolémie familiale avec maladie cardiovasculaire ou un autre FDRCV
<b>Haut risque CV</b>	Un FDRCV majeur : PA>180/110 ; TG>3.1g/L ou LDLc >1.9g/l Hypercholestérolémie familiale sans autre FDRCV Diabète sans atteinte d’organe, avec durée >10 ans ou avec autres FDRCV Insuffisance rénale modérée avec 30<DFG<59mL/min 5%<SCORE<10%
<b>Risque CV modéré</b>	Patients jeunes (DT1<35 ans ; DT2<50 ans avec durée du diabète<10 ans sans autre FDRCV 1%<SCORE< 5%
<b>Bas risque CV</b>	SCORE<1%

Cependant, ces tables n’incluent pas tous les facteurs de risques et sont focalisées sur chaque facteur de RCV. Par exemple, les facteurs de risques familiaux de MCV, le type d’obésité, un index de pression systolique bas, un antécédent de diabète gestationnel, les facteurs socio-économiques ou psychosociaux ou le mode de vie ne sont pas pris en compte et le RCV peut alors être sous-estimé. De plus, il n’est possible de les utiliser qu’en prévention primaire, et elles ne s’appliquent pas aux populations jeunes (avant 40 ans pour l’homme et 50 ans chez la femme).

C’est pourquoi dans sa note de recadrage de mars 2020, le groupe de travail de la HAS recommande une approche centrée sur le patient car les RCV sont souvent multiples, intriqués et en interaction <sup>5,25</sup>. Elle souligne que « les recommandations québécoises de l’INESSS (<http://calculatricercv.inesss.qc.ca>) et les recommandations belges du KCE (<https://www.statines.kce.be/fr>) sont des exemples de recommandations qui intègre les outils pour une décision partagée avec le patient » <sup>26,27</sup>. Ainsi, ce groupe doit produire : un passage en commission de la Recommandation des Bonnes Pratiques pour décembre 2021, puis une validation du collège de la Recommandation des Bonnes Pratiques pour janvier 2022.

# DYSLIPIDEMIES

## Physiopathologie

Les lipides constituent une famille très hétérogène d'un point de vue structural, mais possédant une caractéristique commune : une solubilité dans l'eau faible voire inexistante. Ils sont un carburant très énergétique pour les cellules <sup>28</sup>. Le cholestérol est un **élément structural** de nos cellules qui entre dans la composition des membranes cellulaires afin de contribuer à leur fluidité et leur bon fonctionnement. C'est aussi un **précurseur de composés biologiques** pour la vitamine D3 appelée cholécalciférol, pour la biosynthèse des hormones stéroïdes (œstradiol et testostérone), des corticostéroïdes (cortisone, cortisol et aldostérone), et des composants de la bile que sont les acides biliaires.

Le cholestérol présent dans l'organisme provient d'un apport **exogène** provenant de l'alimentation et d'un apport **endogène** c'est-à-dire synthétisé directement par l'organisme principalement au niveau hépatique. La biosynthèse au niveau hépatique et intestinal représente environ 80 % du cholestérol total contre 20 % pour l'alimentation.

Dans le plasma, ces lipides très hydrophobes sont transportés au sein de complexes macromoléculaires : les lipoprotéines (**Figure 3**). Leur synthèse est essentiellement hépatique et intestinale. Le cœur lipidique hydrophobe des lipoprotéines est recouvert d'une enveloppe amphiphile dont les constituants principaux sont les phospholipides, le cholestérol non-estérifié et les apolipoprotéines (Apo). Ces dernières confèrent à chaque édifice lipoprotéique ses propriétés fonctionnelles et son devenir métabolique <sup>29,30</sup>.

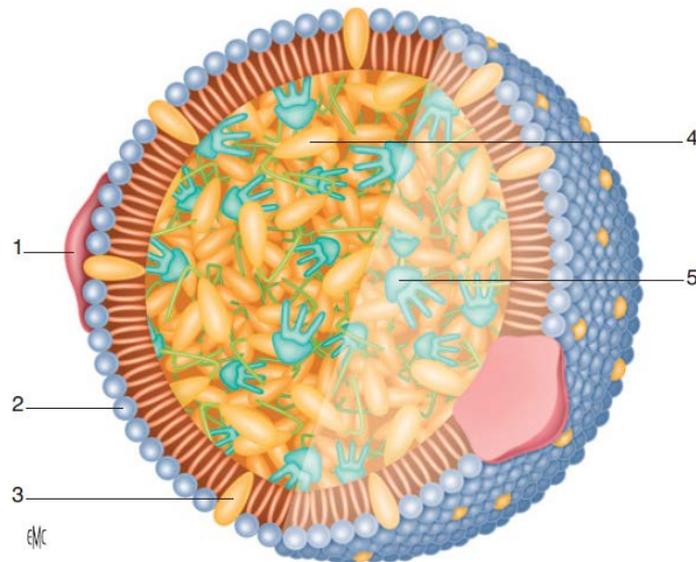
Il y a six lipoprotéines principales dans le sang <sup>6</sup>:

- Les chylomicrons : où l'ApoB-48 est majoritaire.
- Les lipoprotéines de très basse densité (Very Low-Density Lipoprotein, VLDL) : ApoB-100.
- Les lipoprotéines de densité intermédiaire (Intermediate-Density lipoprotein, IDL) : ApoB-100.
- Les lipoprotéines de basse densité (Low-Density Lipoprotein, LDLc) : ApoB-100.
- Les lipoprotéines de très haute densité (High-density lipoprotein, HDLc) : ApoA-1.
- La lipoprotéine(a) (Lp(a)) : Apo(a).

Les lipoprotéines les plus légères (chylomicrons et VLDL) vont permettre le transport du cholestérol d'origine exogène et alimentaire. Les lipoprotéines de densité plus élevée (LDLc et HDLc) vont transporter essentiellement du cholestérol estérifié d'origine endogène <sup>6</sup>.

**Figure 3 : Structure générale d'une lipoprotéine.** <sup>28,29</sup>.

Les lipides neutres (esters de cholestérol et triglycérides) sont localisés dans le cœur hydrophobe. Les lipides polaires (phospholipides et cholestérol non estérifié) et les apolipoprotéines sont localisés en surface. 1. Apolipoprotéine, 2. phospholipides, 3. cholestérol non estérifié, 4. cholestérol estérifié, 5. triglycérides.



## Dyslipidémies

Les dyslipidémies sont des anomalies qualitatives ou quantitatives de la concentration sanguine des lipides. Quantitativement, cela peut être une augmentation du cholestérol total (CT) ou de ses fractions (VLDL, LDLc ou HDLc), des TG, des lipoprotéines ou des chylomicrons.

Le bilan lipidique repose sur l'Exploration d'une Anomalie Lipidique (EAL), qui doit être fait après 12 heures de jeûne et qui comprend <sup>31</sup> :

- L'aspect du sérum.
- Le dosage du CT, des TG et du HDLc
- Le calcul du LDLc selon la formule de Friedewald :

$$\text{LDLc (g/L)} = \text{CT (g/L)} - \text{HDLc (g/L)} - \text{TG (g/L)/5}$$

$$\text{LDLc (mmol/L)} = \text{CT (mmol/L)} - \text{HDLc (mmol/L)} - \text{TG (mmol/L)/2,2}$$

Attention : cette formule n'est valable que si les TG sont inférieurs à 4 g/L.

Il est cependant actuellement possible de doser directement le LDLc.

**Les dyslipidémies peuvent être primaires ou secondaires.**

## Les dyslipidémies secondaires

Les dyslipidémies secondaires sont dues à des dysfonctionnements tissulaires ou hormonaux, ou qui font suite à une alimentation riche en cholestérol, en graisses saturées, en glucides (obésité), et/ou à une consommation d'alcool. La grossesse et certains traitements médicamenteux peuvent aussi être à l'origine d'une dyslipidémie secondaire, révéler ou aggraver une dyslipidémie primaire existante. Les principales dyslipidémies secondaires sont résumées dans le **Tableau 3**.

Le prise en charge de ces dyslipidémies consiste donc à traiter la cause primaire et non la mise en place en première intention d'un traitement hypocholestérolémiant.

**Tableau 3 : Principales dyslipidémies secondaires.** <sup>31</sup>

Hypercholestérolémie	Hyperlipidémie mixte	Hypertriglycéridémie
<b>Pathologies</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothyroïdie</li> <li>- Cholestase</li> <li>- Syndrome néphrotique</li> <li>- VIH</li> <li>- Grossesse</li> <li>- Anorexie mentale</li> <li>- Déficit en hormone de croissance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète mal équilibré</li> <li>- Insuffisance rénale chronique</li> <li>- Syndrome néphrotique</li> <li>- VIH</li> <li>- Grossesse</li> <li>- Hypercorticisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète mal équilibré</li> <li>- Insuffisance rénale chronique</li> <li>- Syndrome néphrotique</li> <li>- VIH</li> <li>- Grossesse</li> <li>- Alcoolisme</li> <li>- Obésité/syndrome métabolique</li> <li>- Acromégalie</li> <li>- Hypercorticisme</li> </ul>
<b>Médicaments</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diurétiques thiazidiques</li> <li>- Antiprotéases</li> <li>- Bexarotène</li> <li>- Immunosuppresseurs : ciclosporine, sirolimus, évérolimus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diurétiques thiazidiques</li> <li>- Antiprotéases</li> <li>- Bexarotène</li> <li>- Corticoïdes</li> <li>- Rétinoïdes</li> <li>- Immunosuppresseurs : ciclosporine, sirolimus, évérolimus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diurétiques thiazidiques</li> <li>- Antiprotéases</li> <li>- Bexarotène</li> <li>- Corticoïdes</li> <li>- Rétinoïdes</li> <li>- Œstrogènes</li> <li>- Bêtabloquants</li> <li>- Immunosuppresseurs : ciclosporine, sirolimus, évérolimus</li> </ul>

## Les dyslipidémies primaires

Comme nous l'avons vu précédemment, les normes pour l'EAL dépendent du facteur de RCV.

La classification ancienne de FREDRICKSON en 6 types (types I, IIa, IIb, III, IV, V) était une classification biochimique et est de moins en moins utilisée dans la pratique clinique, au profit d'une classification pragmatique en 3 types (**Tableau 4**) :

- **Hypercholestérolémie isolée** (type IIa) : LDLc > 1,6g/L et TG normale
- **Hypertriglycéridémie isolée** (type IV) : LDLc normale et TG >1,5g/L
- **Hypercholestérolémie mixte** (type IIb) : LDLc > 1,6g/L et TG > 1,5g/L

Les coefficients de conversion entre les g/L et les mmol/L sont :

- Cholestérol : g/L x 2,58 = mmol/L et mmol/L x 0,387 = g/L

- TG : g/L x 1,14 = mmol/L et mmol/L x 0,875 = g/L

**Tableau 4 : Caractéristiques des dyslipidémies d'après Schneider et Coll.** <sup>31</sup>

CT : Cholestérol Total, TG : Triglycérides.

Dyslipidémie	CT	TG	Lipoprotéine	Dépôts extravasculaires	Risque	Prévalence
<b>Hypercholestérolémie</b>						
Commune polygénique	+		LDLc	Rares	RCV	Très courante
Familiale monogénique Hétérozygote (HF)	+++		LDLc	Inconstants	RCV précoce	1/80 à 1/500
Familiale monogénique Homozygote (HFho)	+++		LDLc	Fréquents	RCV très précoce	1/160 000 1/300 000
<b>Hypertriglycéridémie</b>						
Forme Glucido- Alcoolopléthoro- Dépendante	+	+++	VLDL ± Chylomicrons	Rares	Pancréatite RCV	1/300 1/1000
Forme familiale	+	+++	VLDL ± Chylomicrons	Rares	Pancréatite RCV	Fréquente
Hyperchylomicronémie	+	+++	Chylomicrons ± VLDL	Inconstants	Pancréatite RCV ?	1/1000 000
<b>Hyperlipidémie mixte</b>						
Hyperlipidémie combinée familiale	++	++	LCLc et/ou VLDL	Rares	RCV	1/100
Dysbétalipoprotéïnémie	+++	+++	LDLc	Inconstants	RCV	Rare
<b>Hypoalphalipoprotéïnémie</b>						
Maladie de Tangier			HDLc		RCV	Très rare

## Symptômes cliniques évocateurs de dyslipidémie

Dans les **hypercholestérolémies** (HC) on peut parfois observés des signes banals de dépôts lipidiques (**Figure 4**) <sup>32</sup>:

- **Arc cornéen** dont la valeur sémiologique est à prendre en compte avant 60 ans. On parle de gérontoxon ou « arc sénile » après 60 ans, qui est lui très fréquent dans la population générale âgée.
- **Xanthélasma** (valeur sémiologique < 60 ans).

- **Xanthomes tendineux** : principalement retrouvé aux extenseurs des doigts et aux tendons d'Achille.
- Xanthomes plans cutanés, xanthomes tubéreux.

De manière très exceptionnelle, il est possible d'observer dans les **hypertriglycémies**, un **syndrome hyperchylomicronémique** : hépatomégalie stéatosique, douleurs abdominales, xanthomatose éruptive, lipémie rétinienne (**Figure 5**).

Dans les **hyperchylomicronémies**, une pancréatite aiguë peut être observée.

**Figure 4 : Manifestations cliniques des hypercholestérolémies.**

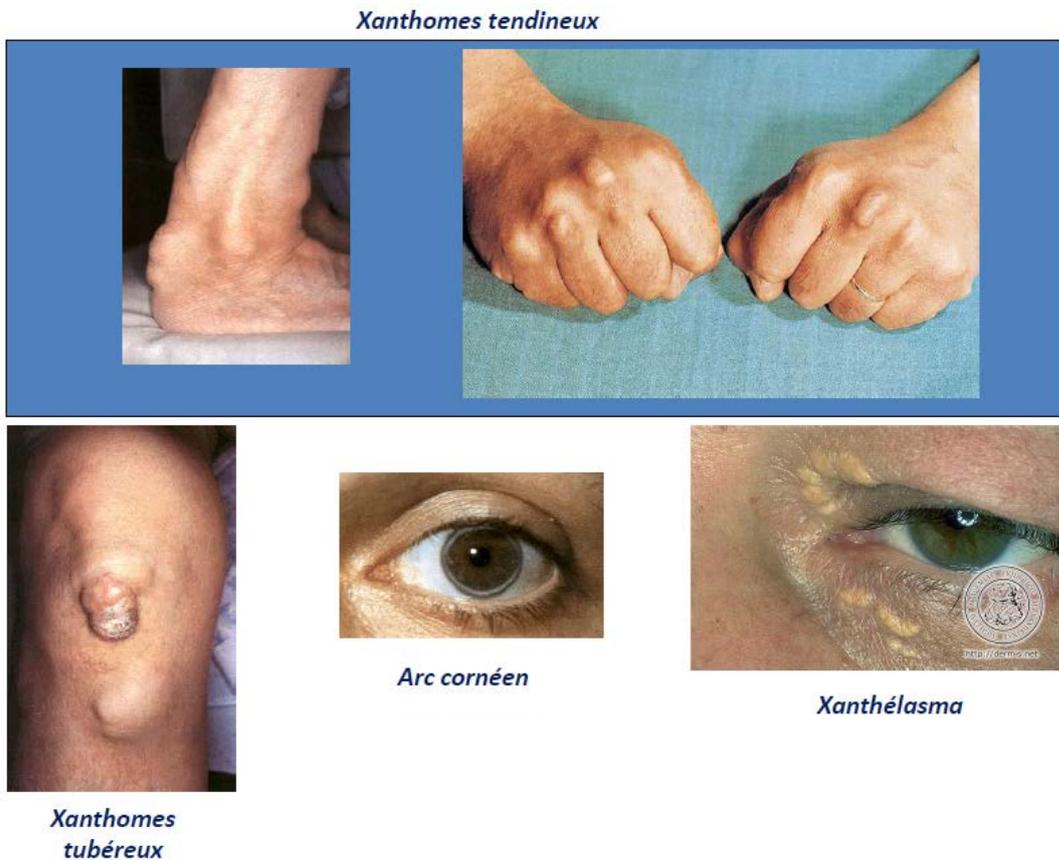
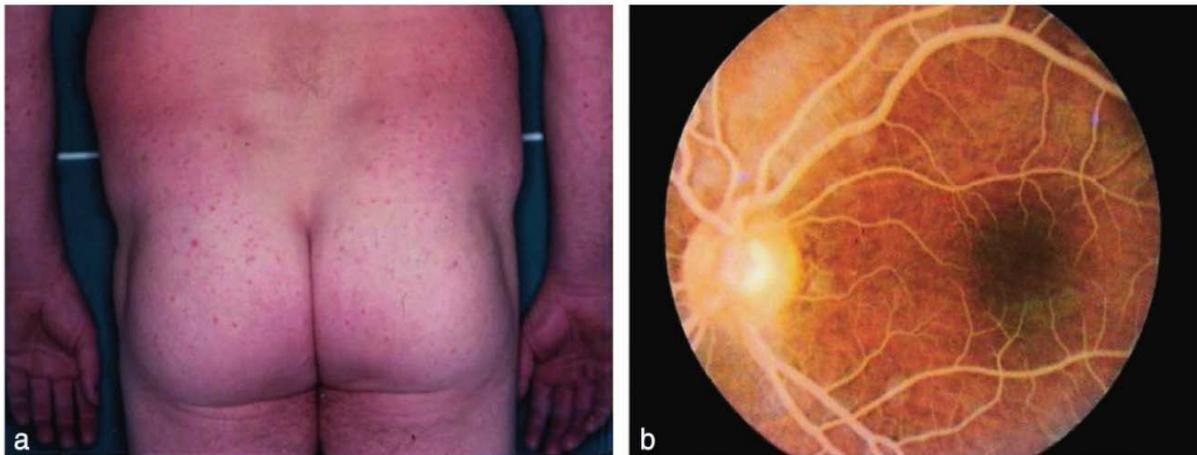


Figure 5 : Syndrome hyperchylomicronémique : a. Xanthomatose éruptive ; b. Lipémie rétinienne.



## L'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie (HC) (LDLc > 1,6 g/L) est un trouble du métabolisme lipidique fréquent et est bien établi comme un facteur de risque majeur des MCV<sup>9,19</sup>. En 2006, elle affectait 18,8% des adultes français, pour passer à 19,3% en 2018 selon la dernière étude nationale de santé publique ESTEBAN<sup>33</sup>. Sa prévalence est estimée à 23.3% (27.8% chez les hommes et 19.0% chez les femmes)<sup>34</sup>. Toutes les lipoprotéines contenant de l'apoB < 70 nm peuvent traverser la barrière endothéliale et ainsi provoquer la création du complexe lipidique et l'initiation de la plaque d'athérome (Cf Physiopathologie de l'Athérosclérose). Le risque majeur des HC et des dyslipidémies mixtes est représenté par les MCV : coronaropathies, atteintes vasculaires périphériques, accidents vasculaires cérébraux et décès. C'est d'ailleurs l'un des principaux RCV avec le tabagisme, l'hypertension artérielle et le diabète<sup>6,33</sup>. En 2019, d'après le Global Burden of Diseases, **l'HC serait responsable de 3,9% des années de vie en bonne santé perdues (DALYs)**, la classant en 8<sup>e</sup> position des facteurs de risques majeurs en 2019 de manière globale et à la 5<sup>e</sup> place en Europe centrale<sup>35</sup>. Cette étude pointe aussi la large augmentation du pourcentage d'année de vie en bonne santé perdues (DALYs) due à l'HC entre 1990 et 2019 qui est estimé à 41,5%<sup>1,35</sup>.

## LDLc et risque cardiovasculaire

De récentes études incluant plusieurs méta-analyses, des études génétiques et des études de cohortes prospectives ont montré qu'il y avait une association dose-dépendante entre le taux de LDLc et l'apparition de MCV athéromateuses (**Figure 6**)<sup>36</sup>. Il a aussi été démontré grâce à des études randomisées génétiques et interventionnelles, que **plus les taux de LDLc étaient bas, plus le risque cardiovasculaire était diminué (Figure 7)**.

Enfin il existe un effet cumulatif de l'exposition à long-terme à des taux élevés de LDLc : **la réduction du RCV est liée à l'amplitude de la diminution des taux de LDLc en valeur absolue mais aussi à sa**

durée. Par exemple, si le taux de LDLc initial à 2,7 g/L (7 mmol/L) est réduit de moitié à 1,35 g/L (3,5 mmol/L), la diminution du RCV sera de 58 % si cette diminution a duré 5 ans contre 81 % si elle a duré 20 ans, atteignant même les 93% pour 40 ans de réduction <sup>36</sup>.

Figure 6 : Relation logarithmique-linéaire entre l'élévation du taux de LDLc et la réduction du risque cardiovasculaire. <sup>36</sup>

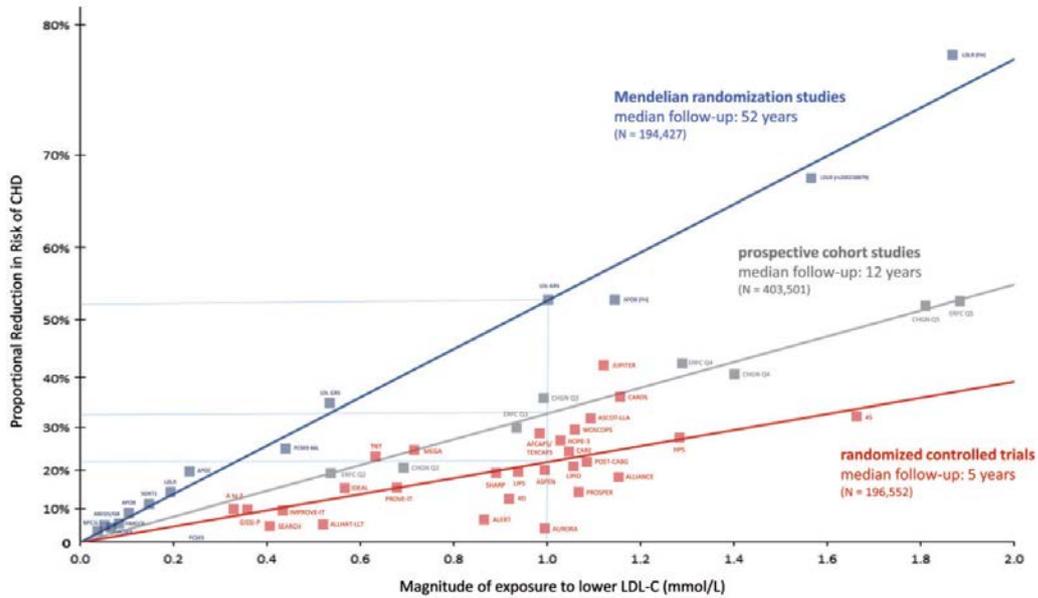
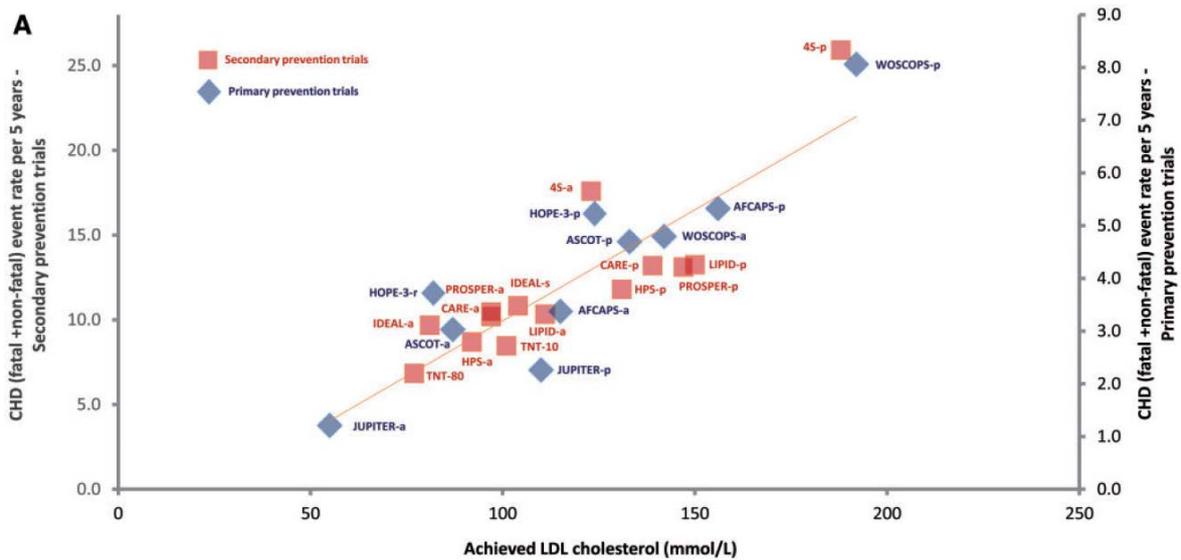


Figure 7 : Relation linéaire entre l'obtention d'une diminution des taux de LDLc et la réduction du risque absolu d'apparition de maladie coronarienne.



## HDLc et risque cardiovasculaire

Concernant les HDLc, la relation entre le risque cardiovasculaire est encore mal comprise<sup>28</sup>. Les HDLc sont une famille hétérogène de lipoprotéines, différentes en composition, en taille, en conformation, en densité et en charge. Ils sont en constant remodelage dans le plasma. Si la plupart des études observationnelles montrent une corrélation inverse entre les taux de HDLc et le risque MCV<sup>6,28,37</sup>, les études de randomisation mendéliennes ne fournissent pas de preuves convaincantes que le HDLc est causalement associé au RCV<sup>6,38</sup>. La relation entre le taux de HDLc ne serait pas linéaire mais en forme de U avec un surrisque CV pour les faibles taux de HDLc et pour les forts taux de HDLc<sup>39</sup>.

Par conséquent, il n'existe actuellement aucun essai randomisé ni aucune preuve génétique qui suggère que l'augmentation du taux de HDLc plasmatique soit susceptible de réduire le RCV.

## Cible des taux de LDLc

Ainsi, de nouvelles recommandations américaines établies par l'American College of Cardiology et l'American Heart Association Task Force (ACC/AHA) ont été publiées en novembre 2018<sup>19</sup>, suivie par la Société européenne de cardiologie avec la Société européenne d'athérosclérose (ESC/EAS) en août 2019<sup>6</sup>. Leurs différences résident dans la stratification du RCV en prévention secondaire, ainsi que dans les cibles du LDLc à atteindre. Elles s'accordent cependant sur les indications de traitements hypolipémiant qui se basent sur le RCV global puis sur le taux de LDLc<sup>18</sup>.

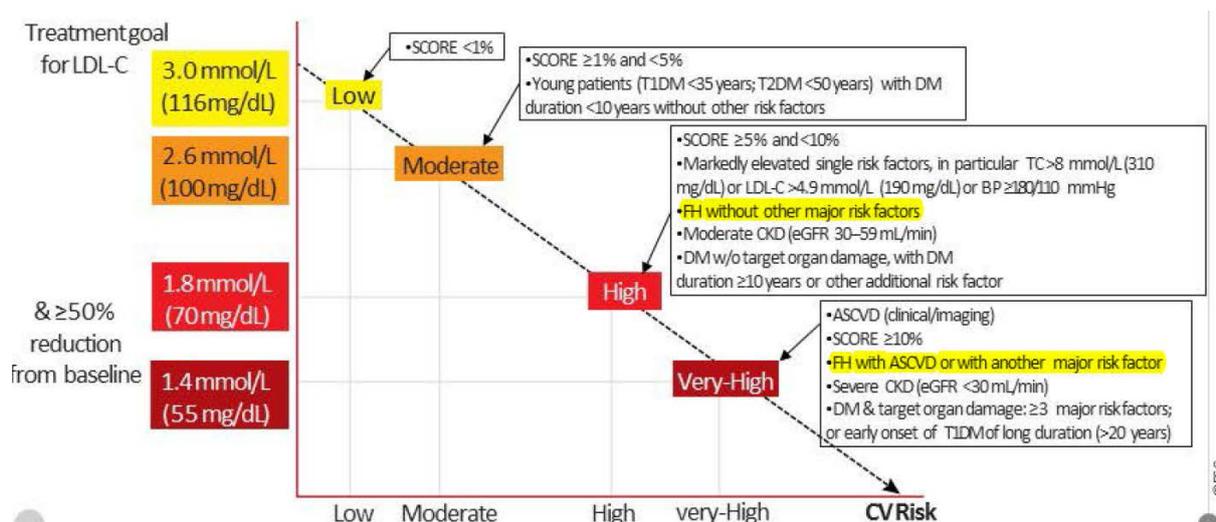
En matière de réduction des facteurs de RCV, l'ESC recommande :

- **Tabac** : aucune exposition sous quelque forme que ce soit.
- **Alimentation** : Une alimentation saine pauvre en graisses saturées avec un accent sur les produits à grains entiers, les légumes, les fruits et le poisson.
- **Activité physique** : 3,5 à 7 h d'activité modérée vigoureuse par semaines ou 30 à 60 minutes la plupart des jours.
- **Indice de masse corporelle** : 20 à 25 kg/m<sup>2</sup> et tour de taille < 94 cm pour les hommes et < 80 cm pour les femmes.
- **HTA** : pression artérielle < 140 / 90 mmHg
- **Diabète** : HbA1c < 7 % (< 53 mmol/L)
- **ApoB** : les objectifs secondaires d'ApoB sont < 65, 80 et 100 mg / dL pour les personnes à risque très élevé, élevé et modéré, respectivement
- **TG** : Aucun objectif, mais < 1.5g/L (< 1,7 mmol / L) indique un risque plus faible et des niveaux plus élevés indiquent la nécessité de rechercher d'autres facteurs de risque.
- **LDLc** : les objectifs ont été revus à la baisse (**Tableau 2, Figure 2, Figure 8**) :
  - < 0.55g/L (< 1,4 mmol/L) ou ≥ 50% de la valeur de base, en prévention secondaire ou chez les patients à très haut risque, SCORE ≥ 10% (classe I)

- < 0.7g/L (< 1,8 mmol/L) ou ≥ 50% de la valeur de base, chez les patients à haut risque, SCORE 5 à 10% (classe IA)
- < 1g/L (< 2,6 mmol/L) chez les patients à risque modéré, SCORE 1 à 5%
- < 1.16g/L (< 3,0 mmol/L) chez les patients à bas risque, SCORE < 1%.

De son côté, la France par le biais de la HAS avait mis à jour ses recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies en Mars 2017 <sup>40</sup>. Ces recommandations ont ensuite été abrogées fin 2018, à l'occasion d'un recours devant le Conseil d'Etat de l'association Formindep face au doute sur l'impartialité de certains experts <sup>41</sup>. La HAS s'est alors auto-saisie pour élaborer une recommandation de bonne pratique sur le thème de la « Prise en charge, en médecine de premier recours, du risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire » en publiant une note de cadrage de Septembre 2020 <sup>5</sup>. A ce jour, elle n'a toujours pas émis de nouvelles recommandations.

**Figure 8 : Illustration des objectifs de LDLc en fonction de la catégorie du risque cardiovasculaire préconisés par l'ESC en 2019. <sup>6</sup>**



## Prise en charge thérapeutique de l'hypercholestérolémie

L'objectif des stratégies thérapeutiques avancées par l'ESC est simple <sup>6</sup> :

« Plus la réduction des taux de LDLc est importante, plus la réduction du risque CV est importante »

**« The greater the absolute LDLc reduction,  
The greater the CV risk reduction »**

Plusieurs possibilités de traitement peuvent alors être mis en place pour l'obtention de cet objectif dans une approche centrée patient <sup>6,25</sup>. Plus l'adhésion de la personne atteinte de dyslipidémie à la prise en charge sera bonne, meilleure sera l'obtention de l'objectif.

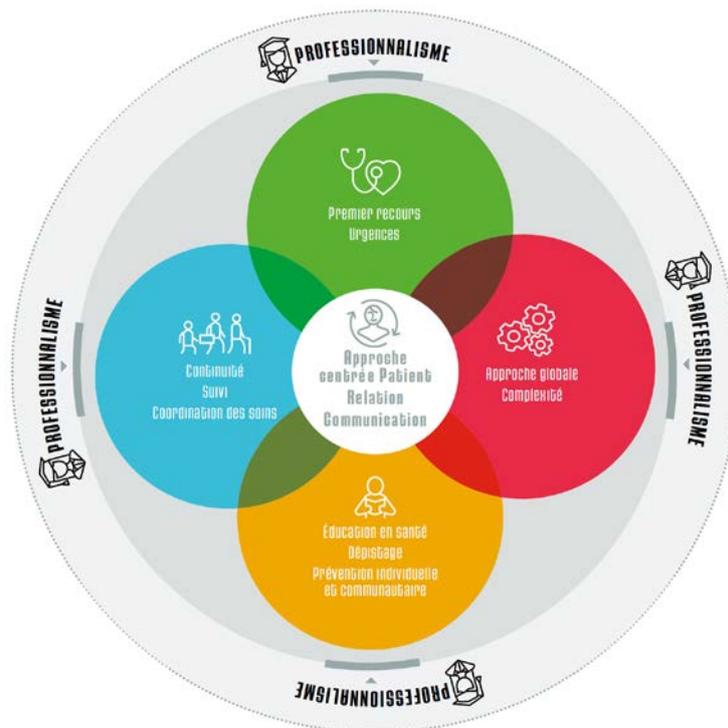
## Prise en charge centrée sur le patient

La HAS préconise que la **prise en charge du risque CV en soins de premier recours soit une décision partagée par le patient** <sup>5</sup>. En 2002, la WONCA (World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians) a défini la médecine générale comme « une discipline scientifique et universitaire avec son contenu spécifique de formation, de recherche de pratique clinique et ses propres fondements scientifiques <sup>42</sup>. Depuis les compétences en médecine générale ont bien été décrites et enseignées dans les facultés de médecine sous l'effort du collège national des généralistes enseignants (CNGE) <sup>43</sup>. Ainsi, la marguerite des compétences est le pilier permettant aux MG de pouvoir aider les personnes atteintes de RCV à atteindre les objectifs de LDLc (**Figure 9**) :

- i) Compétence soins de premiers recours, urgences ;
- ii) Compétence continuité, suivi, coordination des soins autour du patient ;
- iii) Compétence relation, communication, approche centrée patient ;
- iv) Compétence professionnalisme.

Les MG apparaissent alors très bien placés pour mettre en place les stratégies thérapeutiques adaptées à l'objectif thérapeutique selon le RCV définies par la HAS <sup>5</sup> : approche centrée patient, prise en charge thérapeutique non-médicamenteuse des facteurs de risque, prise en charge globale, prise en charge médicamenteuse, éducation du patient et suivi.

**Figure 9 : La marguerite des compétences des médecins généralistes selon Compagnon et coll. <sup>43</sup>**



## Prise en charge non-médicamenteuse des dyslipidémies : Modifications du Mode de Vie

Dans cette approche globale, les cibles et objectifs de traitement non médicamenteux pour la prévention des MCV sont à mettre en œuvre en prévention primaire avant tout traitement médicamenteux en l'absence de trouble lipidique grave<sup>31</sup>. Elles reposent sur la réduction des facteurs de RCV<sup>6</sup>. Le **Tableau 5**, résume les données actuellement disponibles sur les influences des modifications du mode de vie et des aliments fonctionnels sur les lipoprotéines, indiquant l'ampleur des effets et les niveaux de preuve sur les impacts sur les différentes classe de lipoprotéines.

**Tableau 5 : Impact des modifications du mode de vie sur les taux de lipides<sup>6</sup>.**

Importance de l'effet (+ ≤ 5%, ++ = 5-10%, +++ ≥ 10%) **A**, **B** : Niveau de preuve. AG : Acides Gras

	Diminuer les taux de CT et de LDLc		Réduire les taux de TG		Augmenter les taux de HDLc	
Eviter les AG trans dans l'alimentation	++	A			++	A
Réduire les graisses saturées alimentaires	++	A				
Augmenter les fibres	++	A				
Utiliser des aliments riches en phytostérols	++	A				
Utiliser des compléments alimentaire à base de levure de riz rouge	++	A				
Réduire le surpoids	++	A	+	A	++	A
Réduire les apports de cholestérol	+	B				
Augmenter l'activité physique quotidienne	+	B	++	A	+++	A
Réduire la consommation d'alcool	-		+++	A		
Réduire la quantité de glucides alimentaires	-		++	A	++	B
Utiliser des suppléments de graisses polyinsaturées n-3			++	A		
Réduire la consommation de mono- et disaccharides			+	B		
Remplacer les graisses saturées par des graisses mono ou polyinsaturées			+	B		
Arrêt du tabac					+	B

## Prise en charge médicamenteuse des dyslipidémies : les hypolipémiants

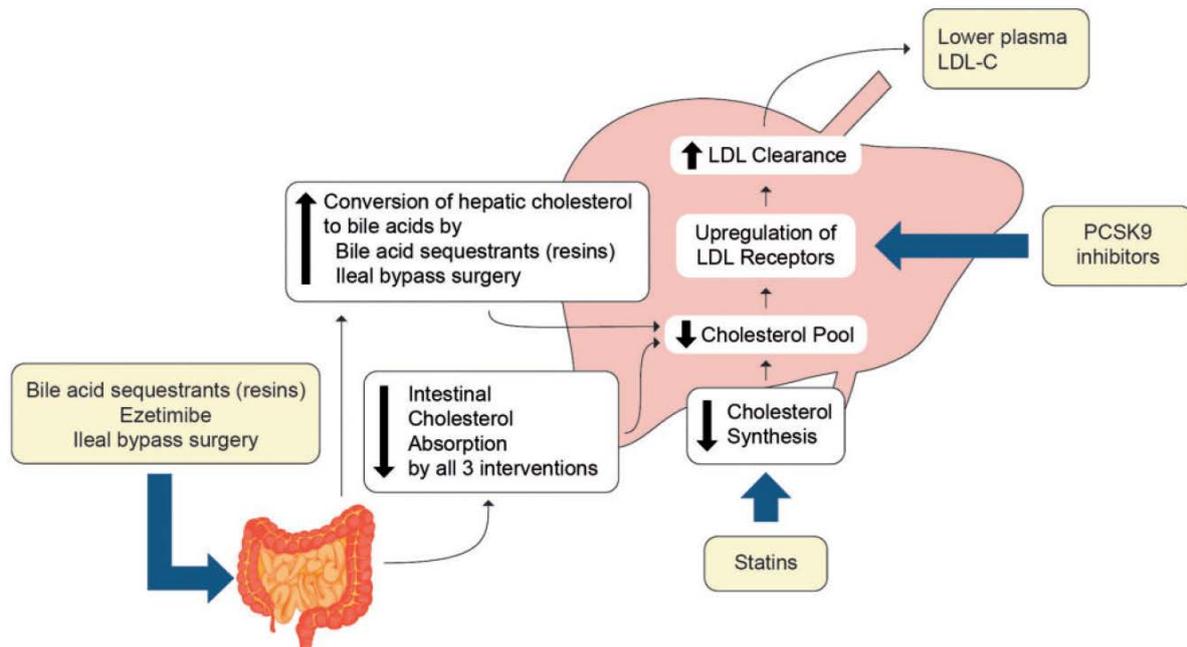
Les traitements médicamenteux sont toujours prescrits en complément d'un régime adapté.

Les principales classes de médicaments utilisées dans la prise en charge des dyslipidémies sont :

- Les statines, l'Ezétimibe, la Colestyramine, le Lomitapide et plus récemment les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 pour la prise en charge des hypercholestérolémies.
- Les fibrates et les oméga-3 pour la prise en charge des hypertriglycéridémies.

Nous ne développerons dans cette partie que le mécanisme d'action des hypolipémiants permettant de diminuer les taux de LDLc, qui peut être schématiquement représenté comme sur la **Figure 10**.

Figure 10 : Représentation schématique résumant les thérapies actuelles permettant de diminuer les taux de LDLc. <sup>36</sup>



## STATINES

Les statines sont des inhibiteurs sélectifs et compétitifs de l'HMG-CoA réductase qui est l'enzyme limitante de la biosynthèse du cholestérol au niveau hépatique. La diminution du cholestérol intracellulaire induit via l'activation du facteur de transcription SREBP-2, une augmentation de la transcription des récepteurs aux LDLc (LDL-R) et de la sécrétion de PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin type 9) <sup>28,44,45</sup>. Cela se traduit par une augmentation du recaptage plasmatique du LDLc et à une diminution des taux de plasmatique de cholestérol (LDLc et autres ApoB lipoprotéines ainsi que des particules riches en TG (**Figure 11**)).

Les effets sur les taux de cholestérols plasmatiques varient en fonction des différentes statines. Ainsi on observe des diminutions de 25 à 55 % pour les taux de LDLc et de 5 à 15 % pour ceux TG et une augmentation de 1 à 10 % pour ceux des HDLc <sup>6,31</sup>.

Les statines commercialisées en France sont :

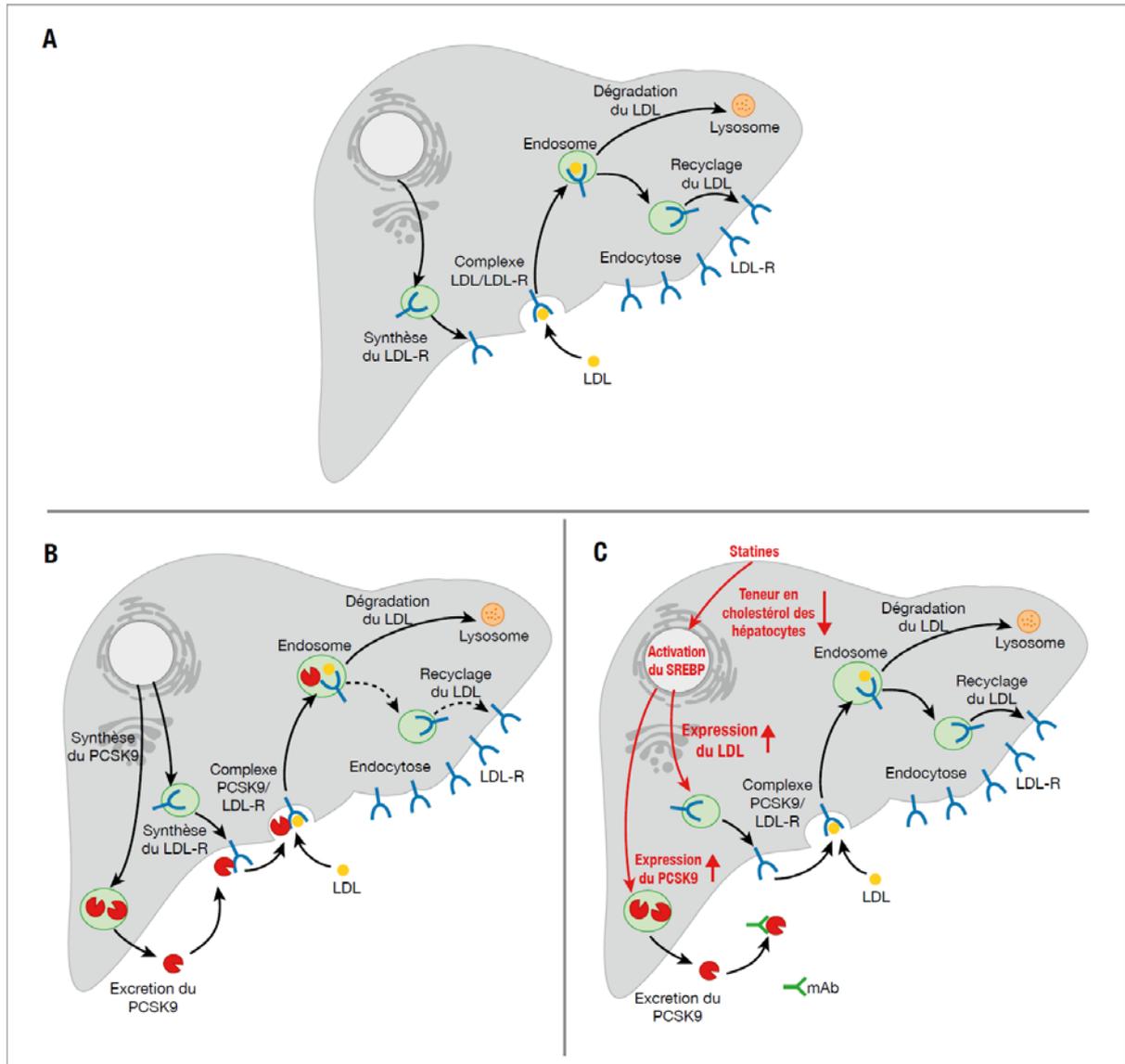
- Atorvastatine 10, 20, 40, 80 mg (Tahor<sup>®</sup>)
- Fluvastatine 20, 40, 80 mg (Fractal<sup>®</sup>, Lescol<sup>®</sup>)
- Pitavastatine 1, 2, 4 mg (LIPPIZA<sup>®</sup>, TROLISE<sup>®</sup>)
- Pravastatine 10, 20, 40 mg (Elisor<sup>®</sup>, Vasten<sup>®</sup>)
- Rosuvastatine 5, 10, 20 mg (Crestor<sup>®</sup>)
- Simvastatine 10, 20, 40 mg (Zocor<sup>®</sup>)

**Figure 11 : Rôle de PCSK9 dans la régulation du récepteur hépatocytaire au LDLc.** <sup>44,45</sup>

(A) Synthèse et recyclage du LDL-R.

(B) Synthèse et sécrétion de PCSK9 et ses effets sur le LDL-R (la liaison de PCSK9 au LDL-R entraîne son internalisation et sa dégradation lysosomale, diminuant le nombre de LDL-R à la surface hépatiques).

(C) Mécanisme d'action synergétique des statines et des anticorps anti-PCSK9 (mAb).



Deux schémas thérapeutiques sont proposés <sup>46,47</sup> :

- Soit le traitement est initié à la plus faible dose disponible, puis poursuivi à doses progressivement croissantes, jusqu'à obtention de la dose validée dans les essais de prévention (10 mg par jour pour l'atorvastatine, 80 mg par jour pour la fluvastatine, 40 mg par jour pour la pravastatine, 20 mg par jour pour la rosuvastatine et 20 à 40 mg par jour pour la simvastatine), ou jusqu'à l'effet thérapeutique recherché sur le LDLc en fonction du risque coronaire global.

- Soit la dose initiale est définie en fonction de la cible déterminée et de la différence entre le LDLc observé et la cible.

Si en 2017, la HAS recommandait 3 niveaux d'intensité du traitement (**Tableau 6**)<sup>47</sup>, les recommandations Européennes de l'ESC n'en retiennent plus que 2<sup>6</sup>:

- Intensité moyenne : % de réduction du LDLc attendue ~ 30%
- Intensité forte : % de réduction du LDLc attendue ~ 50%

La Simvastatine et l'atorvastatine étant les 2 statines les plus efficaces.

**Tableau 6 : Choix de la statine selon les recommandations HAS 2017 (abrogées).**

**Choix de la statine**

Médicament	Posologie (mg.j <sup>-1</sup> )				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)
  Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)
  Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)
  Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.

**Tableau 7 : Diminution attendue des taux de LDLc en fonction du traitement.**<sup>6</sup>

**Intensity of lipid lowering treatment**

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

**EZETIMIBE**

L'Ezétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire au niveau de son transporteur entérocytaire (NPC 1L1).

Il diminue le LDLc de 20 % en moyenne. C'est un traitement hypocholestérolémiant de seconde intention en cas d'intolérance aux statines ou en association aux statines lorsque l'objectif de réduction du LDLc n'est pas atteint en monothérapie. L'association procure une bien meilleure diminution du LDLc de l'ordre de 65% (**Tableau 7**).

L'Ezétimibe est disponible seul (EZETROL®) ou association fixe avec une statine (atorvastatine, rosuvastatine ou simvastatine) : Ezétimibe + atorvastatine (LIPTRUZET®), Ezétimibe + rosuvastatine (LIPOROSA®, SUVREZA® et TWICOR®) et Ezétimibe + simvastatine (INEGY®).

#### COLESTYRAMINE

La colestyramine est une résine échangeuse d'ions qui « séquestre », les acides biliaires dans le tube digestif sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entéro-hépatique et augmentant leur élimination fécale.

C'est un traitement hypocholestérolémiant de seconde intention (baisse du LDLc de 10 à 30 % en fonction de la dose), utilisé en cas d'intolérance aux autres hypocholestérolémiants ou en association aux statines ou Ezétimibe lorsque l'objectif de réduction du LDLc n'est pas atteint en monothérapie. La colestyramine a aussi un effet hypertriglycéridémiant.

#### ANTICORPS MONOCLONAUX : ANTI-PCSK9

Les stratégies thérapeutiques hypocholestérolémiantes développées récemment ciblent les molécules suivantes : PCSK9, ANGPTL3 (angiopoïétine like 3), MTP (Microsomal Triglycerides transfer Proteine) et l'apoB100 (apolipoprotéine B100).

La PCSK9 sous sa forme circulante se lie au LDL-R des hépatocytes et entraîne la dégradation lysosomale de ce dernier. La PCSK9 diminue ainsi le nombre de LDL-R à la surface hépatocytaire et donc l'épuration plasmatique des lipoparticules LDLc (**Figure 11**). Les stratégies d'inhibition de PCSK9 permettent donc d'augmenter le nombre de LDL-R sur les hépatocytes et donc le recaptage du LDLc plasmatique.

Depuis 2018, 2 anticorps monoclonaux anti-PCSK9 sont utilisés dans certaines dyslipidémies. Il s'agit d'immunoglobulines monoclonales humaines de type IgG1 pour l'un (Alirocumab, Praluent®), et de type IgG2 pour l'autre (Evolocumab, Repatha®). Ils empêchent la liaison de la PCSK9 humaine aux LDLR évitant ainsi leur dégradation.

Ils s'administrent sous forme d'injections sous-cutanées toutes les 2 ou 4 semaines.

La prescription initiale est réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, en cardiologie et en médecine interne. Ce sont des médicaments d'exception (ordonnance dédiée, CERFA n° 12708\*02).

Leur remboursement depuis 2018 est réservé à 2 groupes de patients bien spécifiques :

- Pour l'**Alirocumab (Praluent®)** : patients > 18 ans avec hypercholestérolémie familiale hétérozygote qui ont une indication de LDLc-aphérèse, soit : LDLc > 3 g/L en prévention primaire ou > 2 g/L en prévention secondaire sous traitement hypolipémiant maximal toléré.

- Pour l'**Evolocumab (Repatha®)** : patients > 12 ans avec hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Ce sont aujourd'hui les traitements les plus efficaces dans la baisse du LDLc (autour de 60 à 65 %) (**Tableau 7**). Ils augmentent aussi le HDLc (entre +6 à 7 %), et diminuent la Lp(a) (autour de 25 %).

Comme on peut le voir sur la **Figure 11**, les statines et les inhibiteurs de PCSK9 ont des effets hypocholestérolémiants synergiques. En effet, si les statines augmentent l'expression du LDL-R, elles augmentent aussi la transcription et la sécrétion de PCSK9, ce qui explique leur effet limitant. Inhiber PCSK9 chez des patients traités par statines est une stratégie très pertinente et efficace montrant un gain d'efficacité pourrait aller jusqu'à une réduction de LDLc de 75% de la valeur initiale.

# L'HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE : LA PATHOLOGIE ET SES ENJEUX

Les hypercholestérolémies sévères sont représentées majoritairement par :

- L'hypercholestérolémie familiale sévère hétérozygote (HF).
- L'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFho).
- Certaines hypercholestérolémies polygéniques : chez les patients à très haut risque CV qui gardent un LDLc élevé soit parce que leur taux de base de LDLc est très élevé, soit parce qu'ils sont intolérants ou résistants aux statines.

## Physiopathologie

L'HF est la forme la plus fréquente et la plus grave d'hyperlipidémie héréditaire. C'est une maladie caractérisée par une élévation du LDLc dès la naissance.

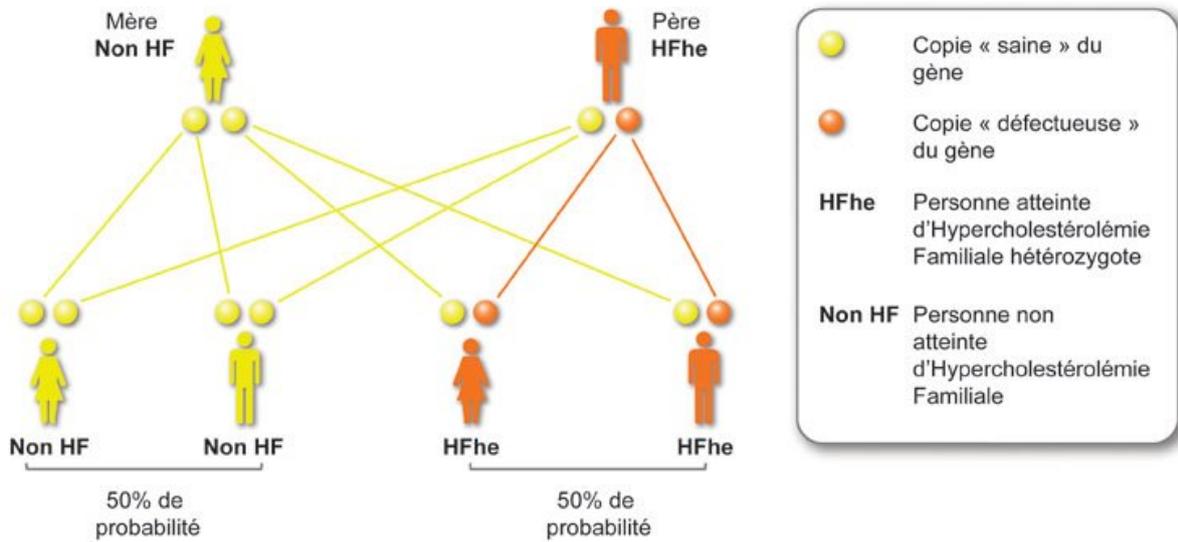
Sa **transmission est essentiellement autosomique dominante** : la plupart des patients atteints héritent d'une anomalie de l'un des deux parents et sont ainsi hétérozygotes (**Figure 12**).

Très rarement avec une prévalence de l'ordre de 1/160 000 à 1/300 000<sup>6,48</sup>, une personne peut hériter d'un déficit génétique de ses deux parents et être homozygote. Cette forme homozygote est associée à un taux de LDL-Cholestérol 6 à 8 fois supérieur à la normale (entre 6 et 12 g/L) et est responsable d'accident CV majeur souvent dès l'adolescence. Elle requiert une prise en charge uniquement dans des services très spécialisés et dès l'enfance.

L'HF est souvent confondue avec la forme la plus courante d'hypercholestérolémie de type polygénique commune (IIa) qui apparaît plus tardivement et répond bien aux modifications des modes de vie.

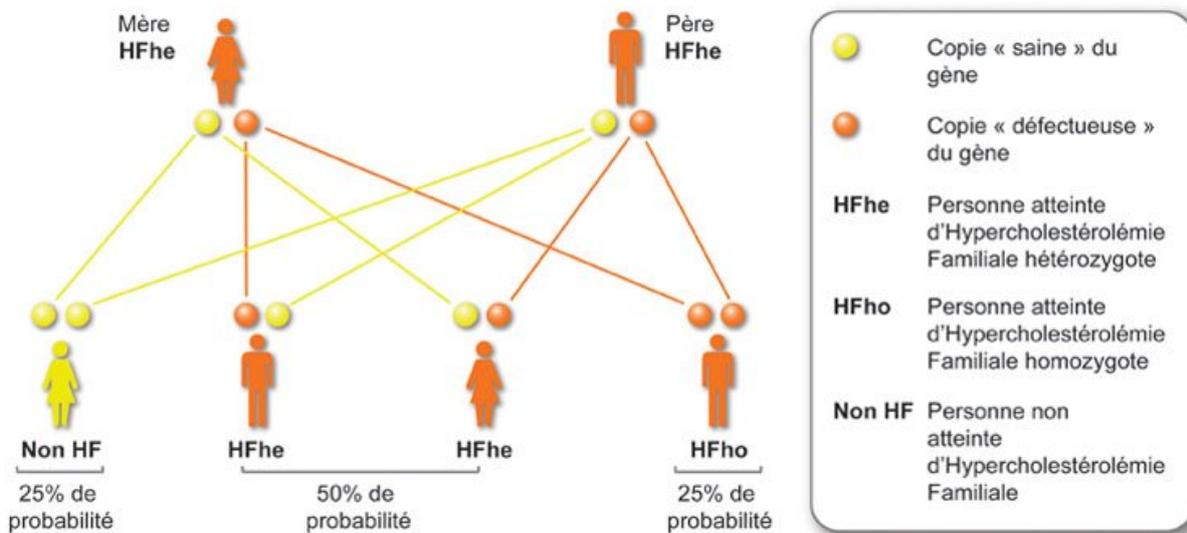
Figure 12 : Mécanismes de la transmission de l'hypercholestérolémie familiale.<sup>49</sup>

**Si l'un des deux parents est atteint d'Hypercholestérolémie Familiale (HF)**



A chaque naissance, quel que soit le sexe de l'enfant

**Si les deux parents sont atteints d'Hypercholestérolémie Familiale (HF)**



A chaque naissance, quel que soit le sexe de l'enfant

Causes génétiques de l'HF

L'HF a longtemps été attribuée exclusivement à une mutation dans le gène LRL-R. En fait, il s'agit d'une maladie génétique hétérogène pouvant être due à des mutations portées dans des gènes différents

6,48,50,51

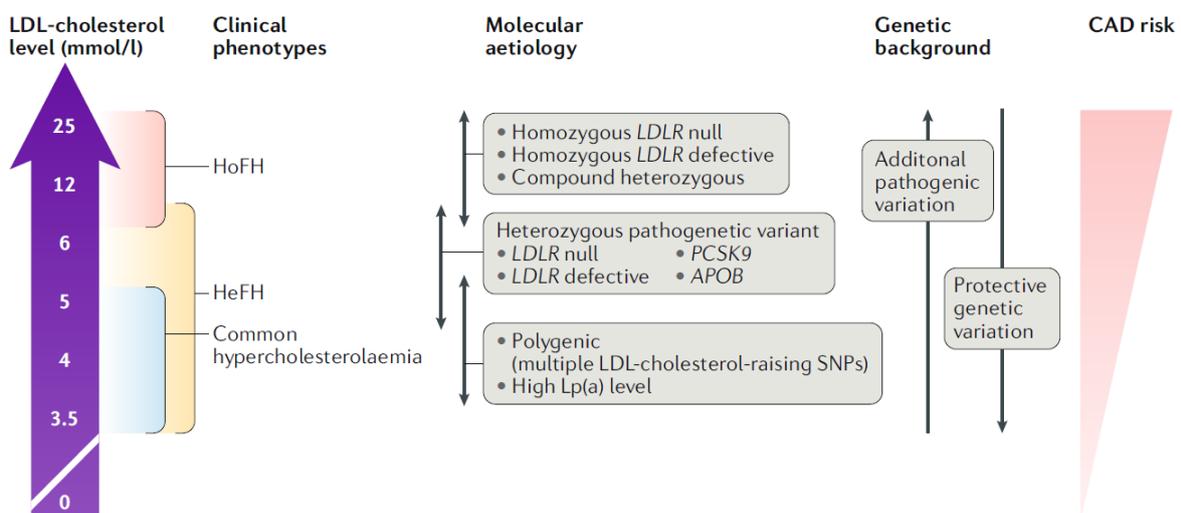
Dans 80% des cas, l'HF seraient due à une mutation au sein de l'un de ces 3 gènes <sup>48</sup> :

- Le gène codant pour LDLR
- Le gène codant pour la protéine ApoB
- Et le gène codant pour la protéine PCSK9.

Dans 20 à 40 % des cas, le(s) gène(s) porteur(s) de la mutation responsable de l'HF ne sont pas encore identifié(s) ou une origine polygénique (plus de 2 mutations) peut être à l'origine <sup>48,50</sup>. Ainsi, en France sur les patients inclus dans le registre REFERCHOL (pour REgistre Français de l'hypERCHOLestérolémie familiale) ayant eu un dépistage génétique, seuls 56% d'entre eux avaient une mutation retrouvée pour le LDL-R (93,5% avaient une mutation pour le LDL-R, 4,7% pour l'ApoB et 1,8% pour la PCSK9 des HF français) <sup>52</sup>. Au total 416 variants ont été reportés sur le gène LDL-R, suggérant que 36% des patients non mutés auraient une origine polygénique. Ces données sont en accord avec celle rapportées au niveau mondial et Européen où plus de 3000 variants ont pu être recenser dans la *ClinVar Database* <sup>51</sup>. Ainsi, l'HF englobe un spectre de phénotypes cliniques, basé en partie sur la gamme de variants pathogènes. Les patients avec le phénotype clinique d'HF (à la fois des taux de LDLc très élevés et des antécédents familiaux positifs) peuvent avoir des résultats de test génétique négatifs pour les 3 gènes principaux, mais peuvent tout de même avoir une variation génétique contribuant à des niveaux élevés de LDLc (**Figure 13**).

**Figure 13 : Phénotype et spectre génétique de l'hypercholestérolémie familiale (HF).** <sup>51,53</sup>

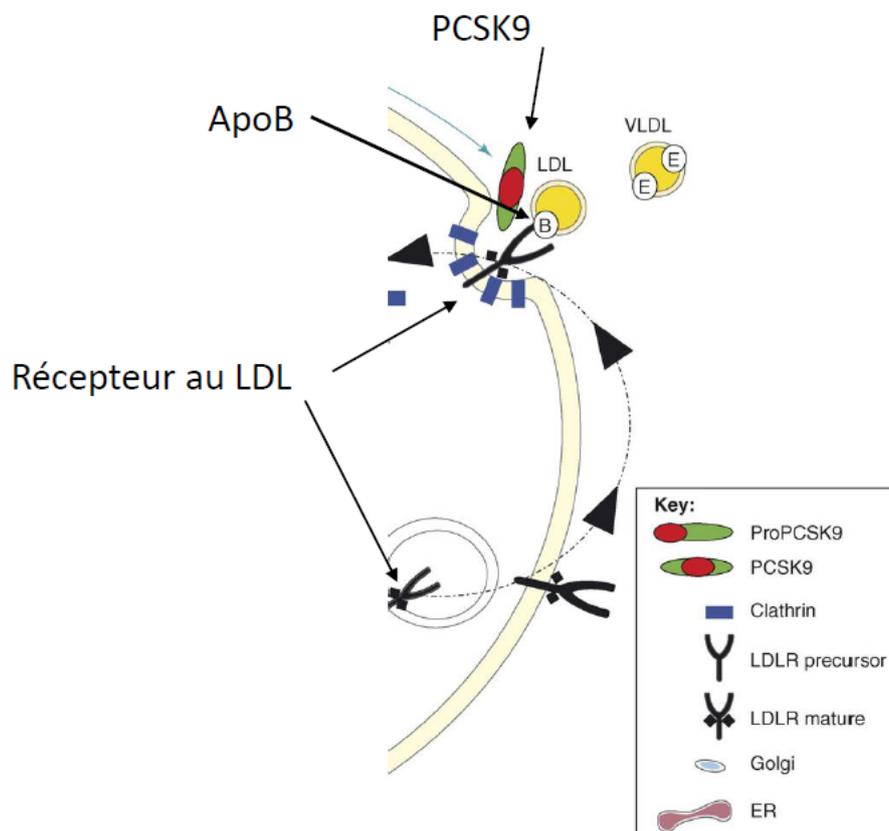
L'HF comprend plusieurs phénotypes cliniques en raison de différentes étiologies moléculaires sous-jacentes et d'un bagage génétique propre. Le taux de cholestérol des LDLc, le nombre de mutations et une variation génétique pathogène et/ou protectrice supplémentaire déterminent le risque d'apparition d'une maladie cardiovasculaire.



Au niveau fonctionnel, les mutations sur ces 3 principaux gènes conduisent à différents mécanismes qui expliquent l'augmentation des taux de LDLc. Elles peuvent modifier toutes les étapes de l'endocytose des particules de LDLc. On peut les classer en **6 classes fonctionnelles**<sup>50</sup>, comme illustré sur la **Figure 14** :

1. Les LDL-R ne sont pas synthétisés du tout.
2. Les LDL-R ne sont pas transportés adéquatement du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi en vue d'être exprimés à la surface cellulaire.
3. Les LDLc ne se lient pas adéquatement aux LDL-R à la surface des cellules en raison d'une anomalie de l'ApoB ou du récepteur des LDLc.
4. L'endocytose du complexe des LDLc liées aux récepteurs des LDLc ne se fait pas adéquatement en raison d'une diminution de l'expression de la LDL-R-AP1 (Protéine Adaptatrice du Récepteur des LDLc 1).
5. Les LDL-R ne sont pas recyclés vers la membrane cellulaire en raison d'une mutation du gène PCSK9, et/ou du gène LDLc.
6. Les LDL-R ne sont pas transportés vers la membrane basale.

**Figure 14 : Représentation schématique des mutations autosomiques dominante entrainant la perte de fonction du récepteur LDLc chez les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale.**<sup>52</sup>



## Évaluation des risques cliniques chez les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale

Comme nous l'avons vu précédemment (§ LDLc et risque cardiovasculaire), le principal moteur du RCV athéromateux chez les patients asymptomatiques atteints d'HF est **l'exposition cumulative aux LDLc dès la naissance. Ce RCV augmente plus le dépistage de la pathologie et le délai d'initiation des thérapies hypolipémiantes sont tardifs**<sup>36,51,54</sup>. Bien sur le RCV est dépendant de la sévérité de l'atteinte génétique et est plus important chez les patients HFho ou polygéniques que hétérozygotes. En l'absence de traitement spécifique, l'HF hétérozygote est responsable d'une **augmentation du risque de coronaropathie précoce qui peut être estimée à un facteur 13 à 18**<sup>55-57</sup> par rapport aux patients non atteints par la maladie. Ainsi sans traitement, 50% des hommes atteints d'HF ont un évènement coronarien avant 50 ans et 30% chez les femmes. Pour l'HFho les décès liés avec une origine CV sont fréquents avant 20 ans (**Figure 15**).

Par conséquent, les **personnes atteintes d'HF sont considérés à haut RCV** dès la suspicion de diagnostic et un traitement hypolipémiant doit être instauré précocement comme le recommande les différentes sociétés savantes françaises (Nouvelle Société Française d'athérosclérose (NSFA), Européennes (ESC), Anglaises (NICE) ou Américaines (AHA)<sup>6,48,58</sup>. Ces recommandations reposent sur le fait que l'instauration précoce de traitements hypolipémiants comme les statines diminue les taux de LDLc et ainsi le risque d'avoir des évènements cardiovasculaires et d'autre part elle diminue les décès chez les enfants atteints d'HF et suivi pendant 20 ans (**Figure 16**)<sup>56,59</sup>.

**C'est pourquoi ces sociétés recommandent de commencer le traitement par statines dès l'enfance.**

Ainsi, le pronostic des patients atteints d'HF s'est amélioré ces 30 dernières années en raison de la disponibilité de traitements hypolipémiants efficaces (Statines et Ezétimibe), et récemment avec le développement et la disponibilité d'inhibiteurs de PCSK9 qui se sont avérés très efficaces et sûrs dans l'HF. Le RCV a été réduit jusqu'à 79% chez les patients atteints d'HF et sans antécédent de coronaropathie traités avec des statines par rapport aux patients non traités<sup>60</sup>.

Plusieurs thérapies géniques sont en cours de développement. La première thérapie génique autorisée en Europe en 2012 fut celle qui utilise un variant du gène de la lipoprotéine lipase (LPL) pour les HF. La première drogue anti-sens agissant sur une voie systémique fut l'oligonucléotide antisens bloquant l'ARNm de l'ApoB100. Laissant penser que les futurs progrès de technologies permettront d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'HF.

Figure 15 : Fardeau du LDLc chez les personnes atteintes ou non d'HF en fonction de l'âge et de l'âge d'initiation du traitement par statines. <sup>56</sup>

CHD : Maladie Coronarienne (Coronary Heart Disease).

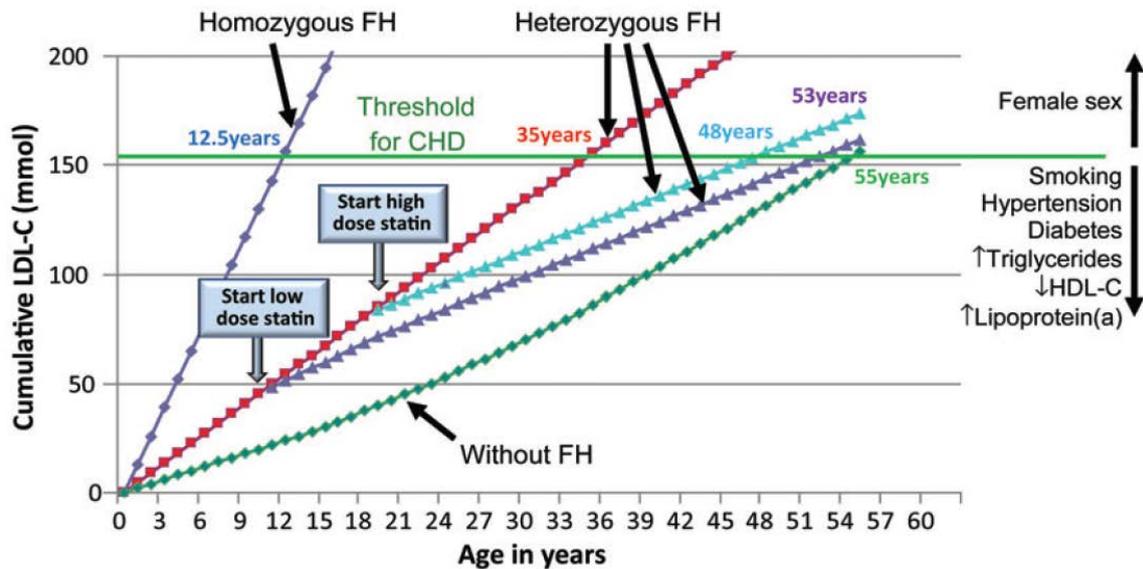
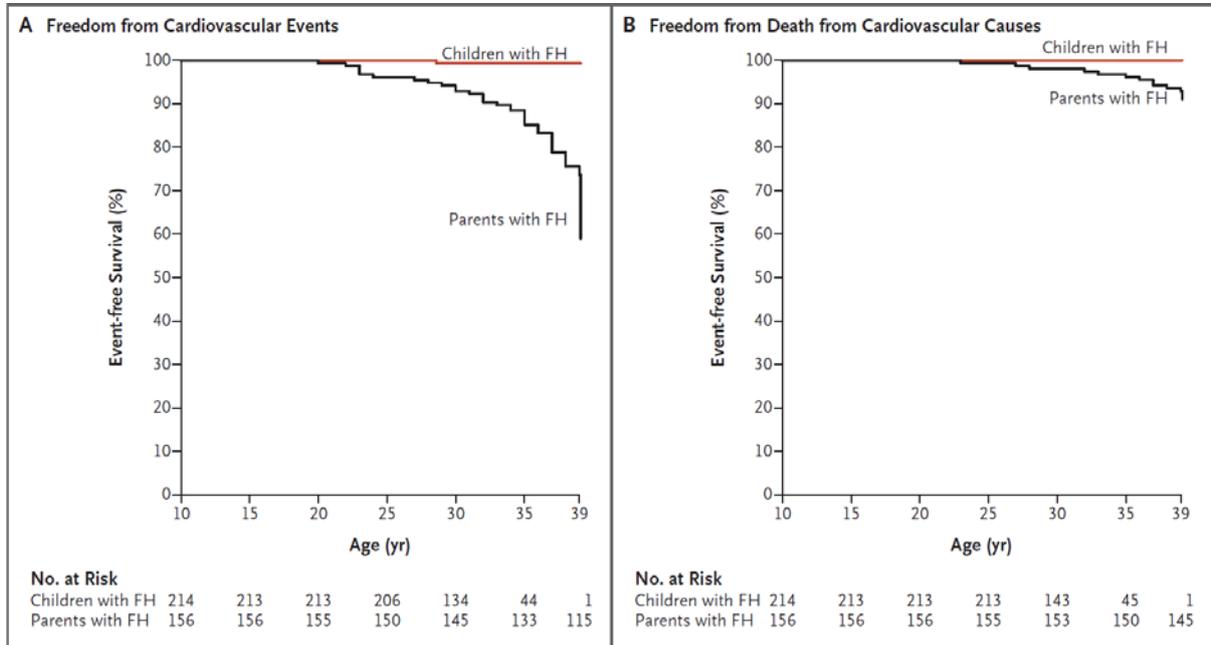


Figure 16 : Courbes de Kaplan-Meier pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale (HF) qui ont commencé à recevoir un traitement par statine pendant l'enfance et leurs parents touchés pour lesquels les statines étaient disponibles beaucoup plus tard dans la vie. <sup>59</sup>



## Epidémiologie

Penser que l'HF hétérozygote est une maladie rare serait une erreur, en effet c'est l'une des **maladies héréditaires autosomiques dominantes les plus fréquentes** avec une incidence estimée, à partir de celle de sa forme homozygote, à 1/500 naissances pour la forme hétérozygote <sup>56</sup>. C'est d'ailleurs la maladie génétique la plus fréquente en cardiologie.

Des études récentes fondées sur la clinique, la biochimie, la génétique et des métaanalyses montrent que son incidence dans la population générale serait **deux fois plus élevée** (de l'ordre de 1/250) <sup>57,61-63</sup>. Les dernières méta-analyses en date estime que la **prévalence mondiale globale serait de 1/311 à 1/313** <sup>57,64</sup> :

**« L'HF fait partie des maladies génétiques les plus courantes en soins primaires, Elle est présente de manière similaire dans différentes régions du monde, Elle est plus fréquente parmi ceux avec des RCV athéromateux élevés. ».**

Sur la base de cette estimation de la prévalence et en considérant une population mondiale de 7,7 milliards d'habitants en 2019, **≈ 25 à 34 millions d'individus pourraient être atteints d'HF** dans le monde et seulement **1 à 10% d'entre eux seraient diagnostiqués et convenablement traités** <sup>57,65</sup>.

Cette prévalence varie d'un pays à l'autre en fonction des variants et des populations locales, mais aussi des critères diagnostiques, pouvant aller de 1/80 au Canada et en Afrique du Sud à 1/500 en Italie ou en Slovénie <sup>57,63,66-68</sup> (**Tableau 8**).

**Tableau 8 : Données spécifiques sur la prévalence de l'HF hétérozygote en fonction des pays.**

D'après les publications suivantes (Ferrieres et coll. 2016 <sup>68</sup>, Akioyamen et coll. 2017 <sup>63</sup>, Vallejo-Vaz et coll. 2018 <sup>66</sup>, Bérard et coll. 2019 <sup>67</sup>, Beheshti et coll. 2020 <sup>64, 68</sup>, Hu et coll. 2020 <sup>57</sup>).

**Prévalence globale : métaanalyse sur études cliniques et génétiques**

<b>1/250</b> <b>1/311</b> <b>1/313</b>	<b>1990 - 2017</b>	Akioyamen et coll. 2017 <sup>63</sup> Hu et coll. 2020 <sup>57</sup> Beheshti et coll. 2020 <sup>64</sup>
<b>Prévalence</b>	<b>Pays</b>	<b>Données spécifiques</b>
<b>1/80</b>	Canada	
<b>1/83</b>	Afrique du Sud	Africaner
<b>1/100</b>	Afrique du Sud	Afrique du Sud population indienne
<b>1/100</b>	Malaisie	Estimée
<b>1/125</b>	Suisse	Population générale
<b>1/147</b>	Russie	2 régions sibériennes
<b>1/200</b>	Pays-Bas	Basée sur les études sur la prévalence des HoFH et de prise en charge primaire
<b>1/200</b> <b>1/286</b>	<b>France</b>	<b>French MONICA and MONALISA population surveys (1995-2005) <sup>67</sup></b> <b>Database in a French University Hospital 100 762 lipid panels (2006-2015) <sup>68</sup></b>
<b>1/209</b>	Suisse	ApoB pathogenic variants
<b>1/217</b>	Danemark	Génétiquement sur la population de Copenhague
<b>1/223</b>	Danemark	Cliniquement
<b>1/243</b>	Chili	National Heal Survey, LDLc > 230 mg/dL
<b>1/250</b>	Pologne	Méta-analyse sur des études observationnelles
<b>1/250-350</b>	Australie	
<b>1/263</b>	Brésil	
<b>1/278-1/295</b>	Allemagne	DETECT Study
<b>1/291</b>	Argentine	FH Detection Program
<b>1/300</b>	Norvège	estimée
<b>1/300</b>	Espagne	estimée
<b>1/314</b>	Venezuela	
<b>1/317</b>	Suisse	LDLR variants
<b>1/357</b>	Chine	
<b>1/360</b>	Uruguay	
<b>1/440</b>	Estonie	North Estonia Medical Centre database
<b>1/500</b>	Finlande	LDLR mutations
<b>1/500</b>	Slovénie	<b>Enfant né en 2008, FH confirmée génétiquement</b>
<b>1/526</b>	Italie	Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database

## Stratégies de dépistage

Malgré une prévalence élevée, l'HF reste sous diagnostiquée et sous traitée <sup>54,56</sup>. En France, **240 000 à 268 000** personnes pourraient être atteintes d'HF pour une prévalence estimée entre **1/200 et 1/286**, soit **1/250 en moyenne** <sup>66,69</sup>. En mai 2020, **7117 (2,6 à 2,9 %)** d'entre-elles étaient connues du registre français REFERCHOL créé en 2015 grâce à la participation de vingt-deux centres cliniques spécialisés dans les lipides et quatre centres de diagnostic génétique <sup>69,70</sup>.

Ce chiffre qui a largement augmenté au cours de ces dernières années grâce à la mise en place de REFERCHOL, mais il reste très faible en comparaison avec d'autres pays européens où des registres ont été créés plus précocement (Afrique du Sud en 1972, Royaume-Uni en 1980, Norvège en 1989, Danemark 2003, Pays-Bas et Espagne en 2004, Etats-Unis en 2013 et Canada en 2014). Le registre britannique Simon Broome créé en 1980 toujours en cours a permis de suivre 33000 HF, soit 15% des 220 000 HF attendus pour ce pays <sup>71</sup> (

). Le registre le plus important est venu des Pays-Bas avec l'opportunité d'un programme national et subventionné par le gouvernement pour le dépistage en cascade de tous les patients HF dans le pays. Ce programme national de dépistage de l'HF a débuté en 2004 et a permis l'inclusion de 14 283 patients avec un diagnostic moléculaire d'HF <sup>72</sup>. Au Danemark, une stratégie identique a été mise en place en 2003 sur la population entière de Copenhague <sup>73</sup>.

Aussi, afin de coordonner les stratégies de dépistages et de prise en charge, un grand registre international a été mis en place sous l'égide de l'European Atherosclerosis Society (EAS) qui rassemble de nombreux registres et auquel la France participe : le FHSC registry ([https://www.eas-society.org/page/fhsc\\_registry](https://www.eas-society.org/page/fhsc_registry)) <sup>74</sup>. Y sont inclus plus de 61 000 patients avec déjà de nombreuses études publiées sur différents sujets <sup>66</sup>.

Ces dernières années, plusieurs stratégies de dépistage des patients HF ont été proposées et discutées pour créer les bases d'un modèle de soins pour l'HF. Ce système doit être adaptatif, itératif et révisé à mesure que de nouvelles preuves sont publiées. Il repose sur 4 types de dépistages qui doivent être coordonnés : le **dépistage universel**, le dépistage **sélectif**, le dépistage **systematique en cascade** et le dépistage **opportuniste** <sup>51,60</sup>.

Le **Dépistage universel** n'a été réalisé qu'en Slovénie en 2008 <sup>75</sup>. Il a consisté au dépistage génétique de tous les enfants Slovène d'une classe d'âge. Puis dans un second temps, un dépistage en cascade et en cascade inversée des membres de la famille a été réalisé. Cette approche augmente la détection des HF. C'est le dépistage le plus puissant et permet de dépister les patients asymptomatiques, avant l'apparition de problèmes cardiovasculaires et donc de pouvoir les traiter suffisamment tôt. Cependant, il nécessite le consentement des parents, et augmente l'anxiété des parents. De plus, il est très coûteux et les 20 à 40% d'HF d'origine polygénique ne sont pas forcément détectés.

Le **Dépistage sélectif** consiste au dépistage génétique des patients à haut RCV. Par exemple, le dépistage systématique des personnes ayant fait un infarctus avant 55ans pour les hommes, et avant 60 ans pour les femmes, ou en fonction des taux de Lp(a) ou d'une imagerie suggérant un fort RCV (Mesure de calcium des artères coronaires [Coronary artery calcium, CAC], Angiographie par

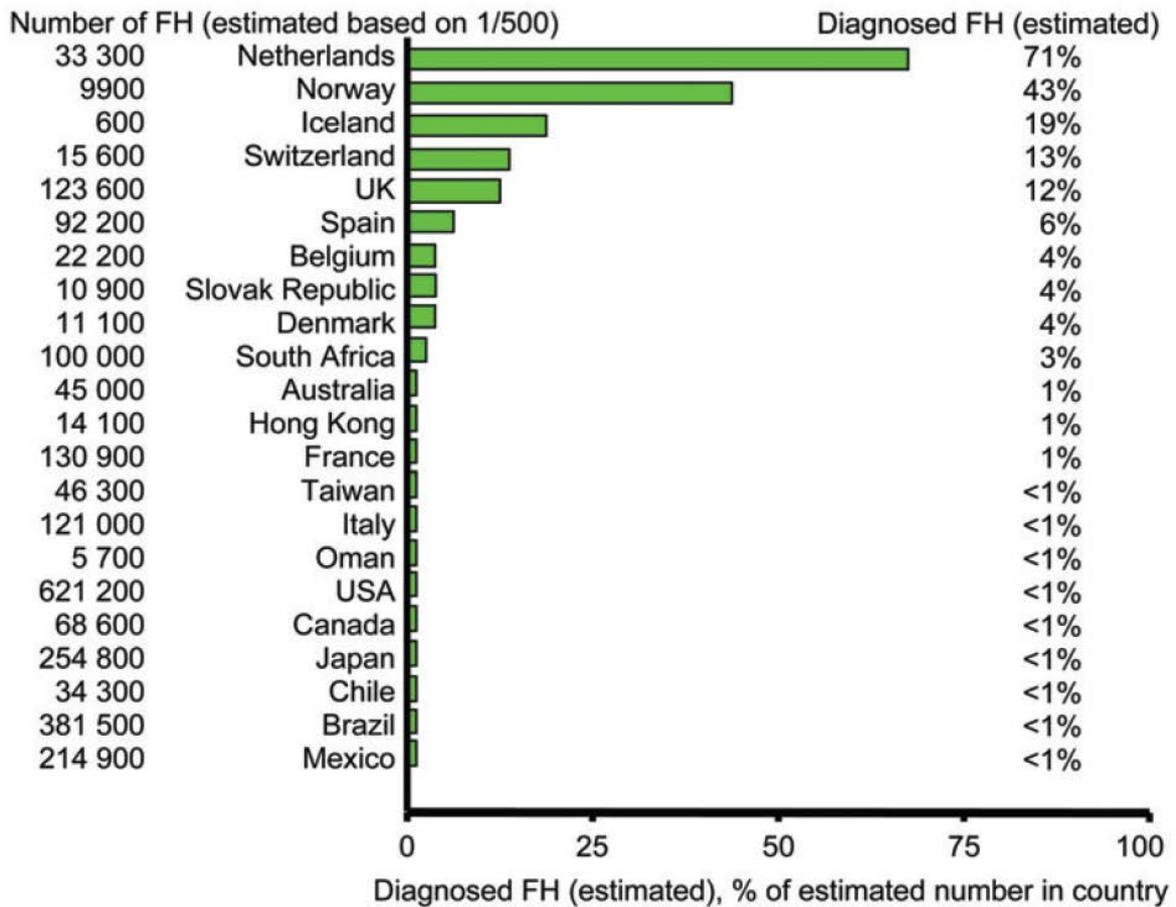
tomodensitométrie coronarienne [Coronary Computed Tomography Angiography, CCTA], Mesure de l'épaisseur de l'intima carotidienne [Carotid intima media thickness, IMT]).

**Figure 17 : Nombre et pourcentage (%) de personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale diagnostiqués dans :**

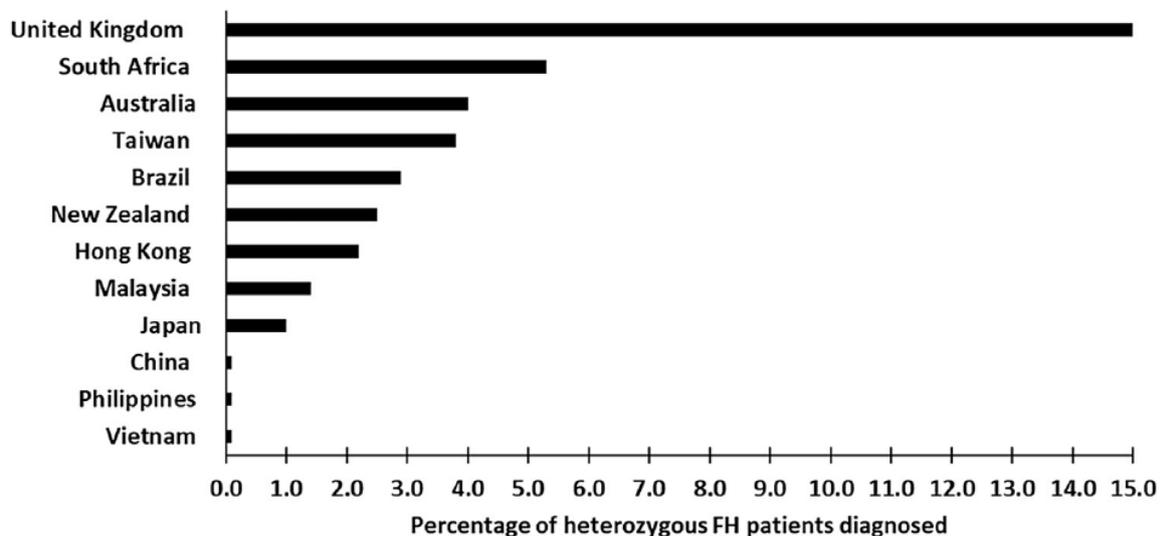
A. 22 pays avec une prévalence estimée à 1/500 en 2013 <sup>56</sup>.

B. 12 pays avec une prévalence estimée à 1/300 en 2019 <sup>71</sup>.

**A**



**B**



Dans une récente méta-analyse portant sur 22 études, la prévalence globale de l'HF post infarctus du myocarde a pu être évaluée à 4,7% (**1 patient sur 21 présentant un SCA était atteint d'HF**). Ces pourcentages peuvent grimper jusqu'à 7,3% pour les moins de 60 ans et 13,7% des moins de 45 ans, soit **1 patient sur 7** <sup>76</sup>.

Le **dépistage en cascade (ou « cascade inversée »)** est certainement le moins coûteux des dépistages. A partir d'un cas index d'une personne diagnostiquée HF, un dépistage génétique et/ou en utilisant les taux de cholestérol est réalisé dans l'entourage familial. Un examen clinique et un bilan lipidique seront proposés chez tous les parents au 1<sup>er</sup> degré du cas index. Un test génétique sera proposé dans un second temps aux autres membres de la famille. Le dépistage pourra être élargi en fonction des résultats aux parents au 2<sup>ème</sup> degré voire 3<sup>ème</sup> degré.

Cela permet de dépister les HF asymptomatique, avant l'apparition de problèmes cardiovasculaires et donc de pouvoir les traiter suffisamment tôt.

Plusieurs études au Pays de Galles <sup>77</sup> et aux Pays-Bas depuis plus de 15 ans <sup>62,78</sup> ont montré l'efficacité et les limites de cette méthode. En Australie, un dépistage en cascade a été réalisé sur 366 parents à partir de 100 cas index. Parmi eux, 51,4 % présentaient une HF avec mutation génétique retrouvée, soit en moyenne 2 nouveaux cas détectés par cas index <sup>79</sup>. Cette approche nécessite d'avoir une base de données centralisée comme se sont dotés la plupart des pays Européens dont la France.

L'approche en cascade nécessite cependant de trouver le **cas index** qui est un enjeu majeur pour la suite de la prise en charge. Un **dépistage opportuniste** du cas index doit alors être effectué par les médecins de soins primaires : généralistes et spécialistes. Mais ils doivent être suffisamment formés pour adresser les patients suspects au centre de référence.

## Diagnostic

Dès 1998, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a émis des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de l'HF <sup>65</sup>. En France, il a fallu attendre 2010 pour que des recommandations conjointes de la NSFA et de la Société Française de pédiatrie soient publiées. Elles ont été réévaluées en 2013, par la NSFA <sup>48</sup> puis en 2017 par le groupe d'expert de la National Lipid Association (NLA) <sup>80</sup> pour aider les médecins de soins primaires à dépister les patients HF. Les dernières recommandations en date sont Européennes, émises par l'ESC en 2019 comme nous l'avons vu précédemment <sup>6</sup>.

**Le diagnostic de HF peut être évoqué devant :**

- Des concentrations élevées de LDLc.
- La notion de parents porteurs d'une HF.

- La présence de dépôts extravasculaires de cholestérol (en particulier de xanthomes tendineux) **(Figure 4)**.
- Et la notion d'accidents vasculaires précoces personnels ou familiaux.

Ainsi selon les dernières recommandations une **HF doit être suspectée** si **(Figure 18)** :

- Chez l'adulte lorsque le seuil de **LDLc > 1,9 g/L** (> 5,0 mmol/L).  
ou LDLc > 1,6 g/L (> 4,1 mmol/L) sous traitement hypolipémiant bien conduit
- Chez l'enfant **> 1,6 g/L** (> 4,1 mmol/L ; > 1,5 g/L i.e. > 4,0 mmol/L selon l'ESC 2019 <sup>6</sup>).

Le **diagnostic repose donc sur des éléments cliniques et biologiques**. Plusieurs outils basés sur les données cliniques et paracliniques ont été développés pour aider les praticiens à détecter les patients atteints d'HF et les orienter vers une prise en charge spécialisée en fonction des pays. Un des plus utilisés en raison d'une plus grande sensibilité est le DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) (<https://www.fhscore.eu/>) **(Tableau 9)**. Ce score clinico-biologique repose sur les antécédents familiaux d'hyperlipidémie ou de maladie CV, les signes cliniques (xanthome tendineux, ...), le LDLc élevé et / ou une mutation génétique identifiée.

D'autres scores clinico-biologiques sont utilisés par différents pays : Simon Broome pour le Royaume-Uni, Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (MEDPED), ou celui de l'American Heart Association (AHA). Les **critères de la DLCN restent à ce jour ceux qui ont un meilleur équilibre entre la sensibilité et la spécificité dans la détection d'une probable mutation génétique** <sup>71,81,82</sup>.

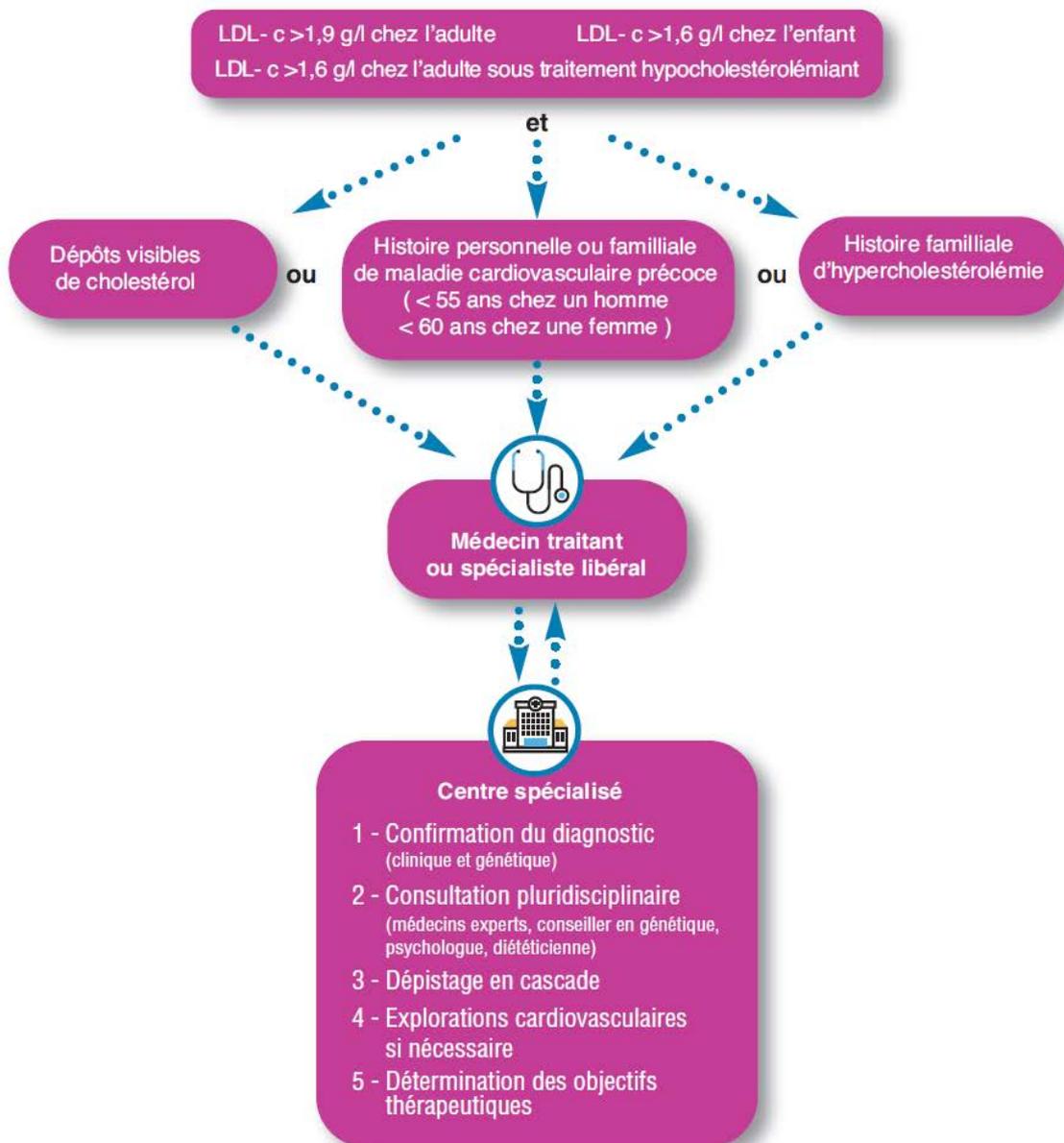
**L'identification génétique** reste le « **gold standard** » pour le dépistage de l'HF car c'est un diagnostic **de certitude**, et devrait être réalisée devant toute suspicion diagnostique d'HF <sup>48</sup>.

Comme nous l'avons évoqué précédemment (§ Causes génétiques de l'), il est possible dans 20% à 40% des cas qu'aucune mutation ne soit retrouvée car le gène impliqué est encore inconnu ou l'origine est polygénique. Si celle-ci est retrouvée, cela permettra d'affirmer ou rejeter le diagnostic pour les autres membres de la famille. De plus, comme démontré initialement dans l'étude de Marteau et coll. en 2004 <sup>83</sup> puis conforté par la méta-analyse de 56 études en cascade de Lee et coll. <sup>84</sup>, le dépistage génétique permet une meilleure adhésion du patient aux traitements hypolipémiants.

Figure 18 : Fiche réflexe du projet DéChol13 reprenant l'arbre décisionnel devant une suspicion d'Hypercholestérolémie Familiale <sup>85</sup>



## Hypercholestérolémie familiale génétique : Quand y penser ?



**Tableau 9 : Critères diagnostiques du Network de la Dutch Lipid Clinic. (<https://www.fhscore.eu/>)**

Pour déterminer le score d'hypercholestérolémie familiale (FH) pour votre patient, veuillez remplir le questionnaire ci-dessous. Si l'énoncé est vrai pour votre patient (c'est-à-dire si la réponse est «Oui»), reporter le score inscrit dans la colonne « **SCORE POSITIF** » dans la colonne « **SCORE DE LA QUESTION** ». Si l'énoncé ne s'applique pas à votre patient ou si la réponse est inconnue<sup>1</sup>, écrire 0 dans la colonne « **SCORE DE LA QUESTION** ».

#	ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX	SCORE POSITIF	SCORE DE LA QUESTION	SCORE DE LA CATEGORIE										
1A	Le patient a un parent au premier degré ayant souffert d'une maladie coronarienne prématurée (hommes < 55 ans ; femmes < 60 ans)	1												
1B	Le patient a un parent au premier degré avec un taux connu de LDL-cholestérol > 95 <sup>e</sup> percentile selon l'âge et le sexe pour le pays	1												
1C	Le patient a un parent au premier degré avec des xanthomes tendineux et/ou un arc cornéen	2												
1D	Le patient a un (ou des) enfant(s) < 18 ans avec un taux de LDL-cholestérol > 95 <sup>e</sup> percentile selon l'âge et le sexe pour le pays	2												
Reporter le plus grand SCORE DE LA QUESTION des questions 1A, 1B, 1C et 1D dans la colonne SCORE DE LA CATEGORIE				→										
#	ANTÉCÉDENTS PERSONNELS	SCORE POSITIF	SCORE DE LA QUESTION	SCORE DE LA CATEGORIE										
2A	Le patient a une maladie coronarienne prématurée (hommes < 55 ans ; femmes < 60 ans)	2												
2B	Le patient a une artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou une maladie cérébrale vasculaire prématurée (hommes < 55 ans ; femmes < 60 ans)	1												
Reporter le plus grand SCORE DE LA QUESTION des questions 2A et 2B dans la colonne SCORE DE LA CATEGORIE				→										
#	SIGNES CLINIQUES (voir l'annexe B pour des photos de xanthomes tendineux et d'arc cornéen)	SCORE POSITIF	SCORE DE LA QUESTION	SCORE DE LA CATEGORIE										
3A	Le patient a des xanthomes tendineux	6												
3B	Le patient a un arc cornéen chez une personne < 45 ans	4												
Reporter le plus grand SCORE DE LA QUESTION des questions 3A et 3B dans la colonne SCORE DE LA CATEGORIE				→										
#	DONNÉES BIOLOGIQUES (LDL-CHOLESTÉROL)			SCORE DE LA CATEGORIE										
4	<p>Quel est le taux de LDL-cholestérol du patient ? *</p> <table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>&gt; 325 mg/dL (≥ 8,5 mmol/L)</td> <td>251 - 325 mg/dL (6,5 – 8,4 mmol/L)</td> <td>191 - 250 mg/dL (5,0 – 6,4 mmol/L)</td> <td>155 - 190 mg/dL (4,0 – 4,9 mmol/L)</td> <td>&lt; 155 mg/dL (&lt; 4,0 mmol/L) :</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </table> <p><i>*Chaque fois que possible, essayez d'obtenir le taux de LDL-C antérieur au traitement. Dans le cas où vous souhaitez estimer le taux de LDL-C antérieur au traitement en fonction du taux sous traitement, veuillez vous référer au tableau de conversion publié et disponible sur le site de FH Score : <a href="https://www.fhscore.eu/">https://www.fhscore.eu/</a></i></p>	> 325 mg/dL (≥ 8,5 mmol/L)	251 - 325 mg/dL (6,5 – 8,4 mmol/L)	191 - 250 mg/dL (5,0 – 6,4 mmol/L)	155 - 190 mg/dL (4,0 – 4,9 mmol/L)	< 155 mg/dL (< 4,0 mmol/L) :	8	5	3	1	0			
> 325 mg/dL (≥ 8,5 mmol/L)	251 - 325 mg/dL (6,5 – 8,4 mmol/L)	191 - 250 mg/dL (5,0 – 6,4 mmol/L)	155 - 190 mg/dL (4,0 – 4,9 mmol/L)	< 155 mg/dL (< 4,0 mmol/L) :										
8	5	3	1	0										
Reporter dans la colonne SCORE DE LA CATEGORIE le score correspondant au taux de LDL-cholestérol du patient :				→										
#	TESTS DE GENETIQUE MOLECULAIRE (ANALYSES ADN)	SCORE POSITIF	SCORE DE LA QUESTION	SCORE DE LA CATEGORIE										
5	Suite à des tests de génétique moléculaire, est-ce qu'une mutation causale a été identifiée dans les gènes LDLR, APOB ou PCSK9 ?	8	→											
Pour calculer le score total, additionner tous les scores de SCORE DE LA CATEGORIE														

Recommandations de l'EAS : critères du Dutch Lipid Clinic Network pour le diagnostic de l'Hypercholestérolémie familiale hétérozygote chez les adultes

0-2 points	3-5 points	6-8 points	> 8 points
HF Peu probable	HF Possible	HF Probable	HF Certaine

<sup>1</sup> Idéalement, il faut répondre à toutes les questions. Si vous ne pouvez répondre à toutes les questions, il est conseillé d'obtenir des informations complémentaires sur ce patient avant de conclure sur le score d'hypercholestérolémie familiale du patient.

## Registre Français des personnes atteintes d'HF (REFERCHOL)

Afin d'améliorer le diagnostic, le dépistage en cascade et la prise en charge des personnes atteintes d'HF, le registre Française de REFERCHOL a été mis en place en 2015 <sup>69</sup>.



Les critères d'inclusion dans le registre REFERCHOL Français sont les suivants :

- Patients mineurs ou adultes, présentant un diagnostic clinico-biologique d'HF selon les critères de la DLCN  $\geq 5$  (probables et certains)
- Ou un diagnostic génétique d'HF.

Il s'agit donc d'une étude de cohorte nationale, multicentrique, non interventionnelle, observationnelle, rétrospective et prospective, mise en place sous l'égide de la NFSA.

L'identification génétique est réalisée dans des laboratoires spécialisés agréés pour le dépistage des maladies rares (4 en France pour l'HF : La Pitié-Salpêtrière, Ambroise Paré, Lille et Lyon).

## Prise en charge thérapeutique

Les dernières recommandations Européennes et Américaines, peuvent différer selon les critères de stratification du risque cardiovasculaire et sur la prise en charge<sup>6,18,58</sup>. Mais elles s'accordent sur le fait qu'il n'est pas recommandé de calculer le risque SCORE chez personnes atteintes d'HF qui sont d'emblée à **haut RCV** ou très **haut RCV** s'ils ont des co-morbidités (**Figure 8 et Tableau 2**).

Aussi, **l'initiation d'un traitement hypolipémiant est recommandée pour toutes les personnes suspectées d'HF**, avec un objectif et des traitements qui diffèrent selon les recommandations.

Selon l'ESC, l'objectif de réduction est (**Figure 8**) :

- LDLc  $\geq 50\%$  et un objectif de LDLc  $< 0,7$  g/L (1,8 mmol/L) en prévention primaire des HF à haut risque CV.
- LDLc  $\geq 50\%$  et un objectif de LDLc  $< 0,55$  g/L (1,4 mmol/L), en prévention secondaire ou à très haut risque.
- Les enfants atteints d'HF doivent être éduqués pour adopter une alimentation appropriée et traitée avec une statine à partir de 8-10 ans. Les objectifs de traitement sont un LDLc  $< 1,35$  g/L (3,5 mmol/L) après 10 ans.

En France, les objectifs du traitement reste ceux décrits en 2013 par la NSFA<sup>48</sup> :

- LDLc  $< 1,3$  g/L (3,4 mmol/L) ou  $< 1,0$  g/L (2,6 mmol/L) (idéalement et quand cela est possible rechercher 0,7 g/L, 1,8 mmol/L) en prévention secondaire ou association avec d'autres facteurs de risque, présence de xanthome ou après 40 ans avec un mauvais contrôle prolongé.
- Si les objectifs ne sont pas obtenus, une réduction du LDLc de 50 % peut être considérée comme acceptable si le traitement est maximum.
- Avec la diététique, les statines à la dose maximum tolérée sont le traitement de première ligne. Les statines les plus puissantes sont recommandées (**Tableau 6**).
- Une association avec l'Ezétimibe doit être instaurée si l'objectif n'est pas atteint.
- Une trithérapie ou l'indication de LDL-aphérese relève d'un recours spécialisé.

Il est à noter que 75,3% des patients n'atteignent pas l'objectif thérapeutique de réduction du LDLc malgré les traitements hypolipémiants et 5 à 10% des patients HF restent même à des taux supérieurs à 2 g/l malgré les traitements existants <sup>86,87</sup>.

Depuis 2018, l'utilisation de 2 anticorps anti-PCSK9 est, en France, remboursée pour les patients atteints d'HF (§ Anticorps monoclonaux : anti-PCSK9). Pour l'ESC, l'introduction d'un inhibiteur de la PCSK9 est recommandée chez les patients avec possible HF en présence d'un facteur de risque majeur concomitant si le LDLc reste  $\geq 0,55$  g/L ( $\geq 1,4$  mmol/L) avec un traitement de statine à dose maximale tolérée et d'Ezétimibe. L'arrivée de ces traitements qui diminuent de plus de 60% les taux de LDLc constituent certainement une avancée pour la prise en charge des HF. Ils se sont d'ailleurs avérés très efficaces et sûrs dans l'HF pour réduire les taux de LDLc pour les 2 anticorps anti-PCK9 disponibles sur le marché <sup>88,89</sup>.

La surveillance clinique repose sur :

- Un examen clinique annuel.
- Un ECG initial puis entre 1 et 5 ans en fonction du risque vasculaire.
- Une épreuve d'effort uniquement sur arguments cliniques ou après 40 ans pour les sujets non contrôlés ou à très haut risque vasculaire (à répéter en fonction du contexte clinique).
- Un écho-doppler carotidien annuel sur arguments cliniques ou après 40 ans pour les sujets non contrôlés ou à très haut risque vasculaire.

Le schéma thérapeutique simplifié le plus récent est résumé dans la **Figure 19**.

## Obstacles au diagnostic et au traitement précoce

Alors que des recommandations internationales ont été décrites il y a plus de 25 ans, que la physiopathologie de l'HF est bien connue, et qu'un arsenal thérapeutique est à la disposition des médecins et des patients avec un effet sur la réduction du RCV largement démontré, moins de 10% (3% en France) des HF ont été diagnostiqués en règle générale et ce souvent après la survenue d'évènements cardiovasculaires c'est-à-dire trop tardivement <sup>60,65</sup>.

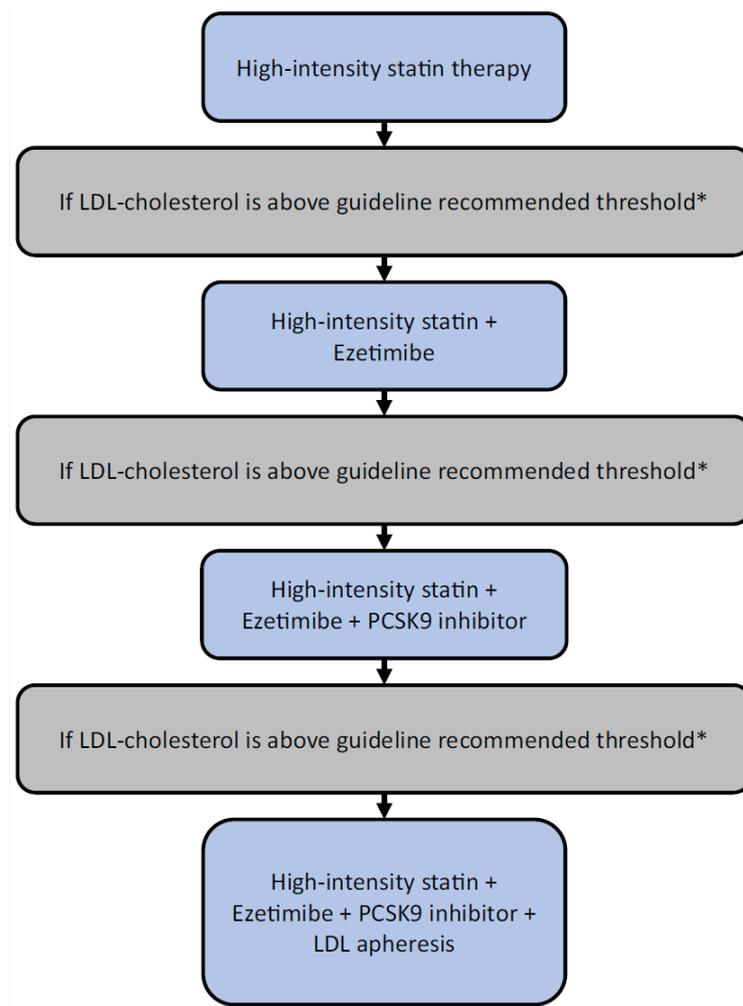
L'amélioration du diagnostic précoce et des soins des personnes atteintes d'HF exigent de l'ensemble des acteurs impliqués dans leur prise en charge, une amélioration des connaissances, une sensibilisation et des pratiques appropriées. C'est un enjeu majeur de santé publique.

Plusieurs obstacles freinent cette prise en charge <sup>60</sup>, ils ont été mis en évidence notamment au niveau des médecins de soins primaires qui sont impliqués dans la recherche du cas index. Il y a notamment un manque de sensibilisation et de connaissance de l'HF de la part de ces médecins de soins primaires

<sup>51,80</sup>.

Figure 19 : Schéma de traitement simplifié pour les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale.

Les décisions partagées devraient être pratiquées à chaque étape du traitement. <sup>54</sup>



Enjeux de santé publique dans lequel tous les personnels de santé doivent être impliqués

**Dépister tôt**

=

**Traiter tôt**

=

**Réduction des risques cardiovasculaires**

## OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les connaissances et la pratique des médecins généralistes Français thésés, concernant le dépistage et la prise en charge de l'HF.

Le critère de jugement principal était l'évaluation de leur connaissance à partir d'un score de connaissance globale de l'HF.

Les objectifs secondaires étaient de :

1. D'élaborer un questionnaire destiné aux MG Français afin d'évaluer leurs connaissances et leur pratique concernant le dépistage et la prise en charge de l'HF. Ce questionnaire a été conçu à partir du questionnaire international développé par Bell et coll. puis adapté par Batais et coll. <sup>90,91</sup>.
2. De valider ce questionnaire auprès d'une cohorte de médecins spécialistes et non spécialistes de l'HF.
3. De soumettre ce questionnaire à une cohorte de médecin généraliste Français en activité et thésés.

# MATERIELS ET METHODES

## Elaboration du questionnaire

Nous avons utilisé le questionnaire original mis au point par Bell puis repris par Pang et coll. <sup>90,92</sup> avec certaines questions additionnelles validées par Batais et coll. <sup>91</sup>. Nous avons ajouté aux questionnaires originaux de 2014 les recommandations des prises en charge des patients HF Françaises publiées par la NSFA <sup>48,80</sup> et Européennes, publiées par l'ESC <sup>6</sup> incluant :

- La connaissance des algorithmes diagnostiques pour prendre en charge les patients HF ;
- La connaissance des nouveaux traitements des dyslipidémies, les anticorps anti-PCSK9 ;
- La connaissance des objectifs de LDLc pour les patients HF Français.

## Validation du questionnaire

### Cohérence interne : Coefficient Alpha de Cronbach

Cette étude a été conduite sur un échantillon de 39 médecins :

- 20 médecins « experts » de l'HF (endocrinologues et internes en endocrinologie)
- 19 médecins non spécialistes de l'HF incluant des internes en médecine générale et en pédiatrie, des médecins urgentistes, des pédiatres et des MG.

Le questionnaire de 26 questions, a été testé par ces 39 personnes entre le 7 mai et le 6 juin 2020. Cette étude a permis de nous assurer que les questions étaient claires, compréhensibles et dans un ordre logique. La cohérence interne du questionnaire a été évaluée avec le calcul du **coefficient alpha de Cronbach** sur les questions en stratifiant les réponses de 15 questions en 4 groupes :

1. **Savoir repérer l'HF** qui inclut les réponses aux questions 7, 8, 9, 10 et 12 :
  - Q7. Connaissez-vous l'HF ?
  - Q8. D'après vous, quelles sont les caractéristiques de l'HF ?
  - Q9. Lequel des profils lipidiques suivants correspond le mieux au diagnostic de l'HF ?
  - Q11. Quel est la prévalence de l'HF en France ?
  - Q12. Quelle est la probabilité que les apparentés au premier degré (parents, frères, sœurs et enfants) d'une personne atteinte d'HF ?
2. **Evaluation du risque cardiovasculaire** qui inclut les réponses aux questions 13 et 14 (14.1 et 14.2)
  - Q13. Le risque de maladie coronarienne prématurée est augmenté chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale non traitée d'un facteur ?
  - Q14. Lorsque vous évaluez les antécédents familiaux d'un patient, à quel âge pour les hommes considérez-vous que les maladies cardiaques sont « prématurées » ? Chez l'homme ? Chez la femme ?

3. **Dépistage de l'HF** qui inclut les réponses aux questions 15, 16.2, 17 et 20 :

- Q15. Quelle est votre attitude clinique devant un patient atteint d'une maladie coronarienne prématurée ?
- Q16.2 Connaissez-vous ces algorithmes de diagnostic pour l'aide au diagnostic des patients atteints d'Hypercholestérolémie familiale ?
- Q17. L'énoncé suivant est-il vrai ou faux ? Le diagnostic formel de l'hypercholestérolémie familiale repose sur la génétique ?
- Q20. A quel âge prescrivez-vous un bilan d'hypercholestérolémie chez les jeunes individus issus d'une famille avec une maladie coronarienne prématurée ?

4. **Prise en charge de l'HF** qui inclut les réponses aux questions 21, 22, 23 et 25 :

- Q21. Quelle est la cible de LDLc pour les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale ?
- Q22. Quels médicaments utilisez-vous pour traiter l'hypercholestérolémie familiale ?
- Q23. Quels traitements utilisez-vous si l'objectif de LDLc n'est pas atteint après un traitement par statines ?
- Q25. Connaissez-vous des services spécialisés pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale auxquels vous pouvez adresser vos patients ?

Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel STATA v16, avec l'aide de Florence Castan, biostatisticienne à l'Institut Médical sur le Cancer de Montpellier (Florence.castan@icm.unicancer.fr). Ces 39 premières réponses n'ont pas été incluses dans l'étude principale.

### Fiabilité et cohérence externe : $\kappa$ (kappa) de Cohen

Environ 1 mois plus tard, le questionnaire a été renvoyé aux 39 précédents médecins afin de tester de nouveau leurs réponses. Entre le 16 juin au 23 août 2020, 29 des 39 médecins ont répondu au questionnaire une 2<sup>e</sup> fois.

Nous avons utilisé la méthode du  **$\kappa$  (kappa) de Cohen** qui mesure l'accord entre les premières réponses et les secondes afin de tester la fiabilité et la cohérence externe du questionnaire. Ces calculs statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Python 3 par Pierre DUBOULOZ statisticien de la société SOLADIS avec laquelle le Syndicat des Internes de Marseille (SAIHM) avait un partenariat. Les réponses 21, 22, 23 et 24 ont été dichotomisées car ce sont des réponses à choix multiples et 2 réponses justes étaient possibles.

### Conception de l'étude

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

Elle été réalisée auprès des MG français thésés en activité en utilisant. Cette étude a été conduite sur tout le territoire français. Chaque participant a reçu une information expliquant l'objet de l'étude et le lien vers un auto-questionnaire (**Annexe 2**).

Avant de remplir le questionnaire rédigé en français, nous avons demandé aux participants s'ils étaient d'accord pour participer anonymement à l'étude et s'ils étaient des MG français thésés. Les données ont été collectées par le biais de google forms ne collectant aucune donnée personnelle.

## Taille de l'échantillon

La taille appropriée nécessaire pour comparer une moyenne d'un résultat composite est de 142 (71 dans chaque groupe) sujets nécessaires (Nombre de Sujet Nécessaire, NSN) pour obtenir une comparaison entre une moyenne de 3 dans le groupe ne connaissant pas l'HF contre une moyenne de 9 dans celui connaissant l'HF, avec un écart-type commun = 11 et un risque de première espèce  $\alpha = 0,05$  et une puissance  $(1 - \beta)$  de 0,9 avec un test bilatéral.

Le NSN pour cette étude a été calculé à l'aide du logiciel R via l'interface BiostatTGV développée et mise en ligne par l'INSERM, la faculté de Médecine Sorbonne Université, le réseau sentinelle© et l'Institut Pierre Louis UMR S 1136 disponible à l'adresse suivante :

<https://biostatgv.sentiweb.fr/?module=etudes/sujets#>).

## Diffusion du questionnaire

Le questionnaire ainsi validé a été diffusé aux MG Français par :

- Le CNGE auprès de 450 Maître de Stage Universitaire.
- Les CDOM de Hérault (1153 MG), des Pyrénées-Orientales (507 MG), de Corrèze, de l'Allier (consultable à l'adresse suivante <https://conseil03.ordre.medecin.fr/content/publications-1>), de l'Aude, de Saône et Loire (350 MG), de Loire atlantique, du Loiret et de PACA (<https://conseil13.ordre.medecin.fr/content/questionnaires-theses-0>).
- Le Syndicat National des Jeunes Médecins Généralistes (SNJMG) directement sur leur site <http://www.snjmg.org/actualites/coups-de-pouces>
- Le Syndicat des MG France (<https://www.mgfrance.org/le-syndicat/annonces/depot-de-these/2764-l-hypercholesterolemie-familiale-quand-y-penser-que-faire-pratique-des-medecins-generalistes-francais-concernant-le-depistage-et-la-prise-en-charge-de-l-hypercholesterolemie-familiale>)
- Le Réseau des Maladies Rares qui a diffusé par 2 fois le questionnaire par l'intermédiaire d'une liste de diffusion.
- La Formation Médicale Continue (FMC).
- L'URPS de l'Hérault et de PACA.

- Facebook, groupes du : divan des médecins, divans des médecins femmes, le café des docs, Remplacements/ Collaborations/ Cessions médecins du Languedoc-Roussillon, Objectif thèse : Diffuse ta thèse auprès des confrères, des facultés de médecines, D.R.I.M. - Direction Réunionnaise des Internes en Médecine, Internes de Marseille et de ses périph - Officiel SAIHM, Interne Montpellier 2017, et Internes MG Marseille.
- Le bouche à oreille.

Le questionnaire étant anonyme, nous n'avons pas de données concernant l'origine des médecins ayant répondu. Cependant, les pics d'augmentation des réponses correspondent principalement aux diffusions via les groupes Facebook.

## Recueil et stratification des données

Les données brutes ont été recueillies sur le google forms, puis ont été vérifiées et recodées à l'aide de Microsoft® Excel 2016. Les moyennes, les pourcentages, les écarts types et les coefficients de variation ont ensuite été calculés avec Microsoft® Excel.

Les âges des participants ont été classés en 3 groupes :  $\leq 30$  ans et moins, 31 à 45 ans et  $\geq 45$  ans. De même, les années de pratique ont été classées en 3 groupes :  $\leq 5$  ans, 6 à 15 ans ou  $\geq 15$  ans. Afin de tester si le nombre de patient influait sur la connaissance de l'HF, les médecins ont été classés en 2 groupes par rapport au nombre moyen de patient des médecins généralistes Français en 2016 :  $\leq 864$  et  $> 864$ <sup>93</sup>.

## Familiarité avec l'HF

La familiarité des MG avec l'HF a été évaluée à l'aide d'une échelle de Likert à 7 points dans laquelle : 1 signifiait « aucune connaissance » et 7 signifiait « Spécialistes » (Question 7 : Connaissez-vous l'hypercholestérolémie familiale ?). Les réponses ont ensuite été classifiées en 2 catégories pour pouvoir effectuer une analyse de régression logique : « **Non-familier** » pour les réponses allant de 1 à 3, et « **Familier** » avec l'HF pour les réponses allant 4 à 7. Il s'agit là d'un score subjectif.

## Score de connaissance globale de l'HF

Afin de mesurer la connaissance de l'HF des MG, nous avons calculé un **score de connaissance globale de l'HF**, qui correspond à la somme des réponses correctes obtenues à 11 des 26 questions portant uniquement sur la connaissance de l'HF (**Tableau 10**). Il s'agit là d'un score objectif, à partir des questions précises sur la maladie.

Ce score de connaissance globale de l'HF ainsi calculé va donc de 0 à 12 points, la question 21 a été dichotomisée et est cotée sur 0, 1 ou 2 points. Les réponses ont été classifiées en 2 catégories pour pouvoir effectuer une analyse de régression logique : « **Insuffisante** » pour les scores allant de 1 à 6, et « **Acceptables** » pour les scores allant 7 à 12.

**Tableau 10 : Score de connaissance globale de l'Hypercholestérolémie Familiale.**

Q8. Description des caractéristiques de l'HF correcte	1 point	
Q9. Identification du profil lipidique correspondant à l'HF	1 point	
Q11. Identification de la prévalence de l'HF (Réponses correctes : 1/100, 1/250)	1 point	
Q12. Identification du taux de transmission aux parents du premier degré (50%)	1 point	
Q13. Risque de maladie coronarienne prématurée est augmenté (Réponses correctes x10, x20)	1 point	
Q14. Identification de MCV « prématurée » chez les hommes ( $\leq 55$ ans)	1 point	
Q14. Identification de MCV « prématurée » chez les femmes ( $\leq 60$ ans)	1 point	
Q17. Les tests génétiques sont nécessaires pour diagnostiquer avec précision l'HF	1 point	
Q21. Cible LDL-C correctement identifiée pour les adultes atteints d'HF :		
En prévention primaire ou secondaire	1 point	
En prévention primaire et secondaire	2 points	
Q22. Utilisation de statines pour traiter l'HF	1 point	
Q23. Utilisation de statines + Ezétimibe ou anti-PCSK9 pour traiter l'HF sévère	1 point	
<b>Total max</b>	<b>12 points</b>	
<b>Connaissance globale de l'HF :</b>	<b>Sous la moyenne</b>	<b><math>\leq 6</math></b>
	<b>Au-dessus de la moyenne</b>	<b><math>&gt; 6</math></b>

## Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentages. Le test de la distribution de normalité du score de connaissance globale de l'HF a révélé une distribution normale. Ainsi, le Student t-test et Test de Kruskal-Wallis ont été utilisés pour comparer le score moyen de la connaissance globale de l'HF avec les données démographiques et la familiarité des médecins avec l'HF. Les Student t-test et test de Chi<sup>2</sup> ( $\chi^2$ .) ont été réalisés par le logiciel R via l'interface BiostatTGV. Les Test de Kruskal-Wallis ont été réalisés à l'aide du logiciel STATA v16, avec l'aide de Florence Castan, biostatisticienne à l'Institut Médical sur le Cancer de Montpellier (Florence.castan@icm.unicancer.fr). Le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,05$  pour l'ensemble les analyses.

## RESULTATS

### Fiabilité et cohérence interne du questionnaire

Nous avons tout d'abord recruté 39 médecins spécialistes et non spécialistes de l'HF pour tester la cohérence interne du questionnaire. Le calcul du coefficient alpha de Cronbach est de 0,609 si l'on ne considère que les 20 experts en HF, et de 0,596 si l'on considère les 39 réponses. Ce qui constitue une bonne fiabilité du questionnaire. Cependant, aucun accord fort n'a été obtenu sur les sous catégories de questions (**Tableau 11**).

**Tableau 11 : Coefficient alpha de Cronbach sur l'ensemble des questions 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16.2, 17, 20, 21, 22, 23 et 25, et sur 4 sous catégories.**

Questions	Coefficient alpha de Cronbach	
	20 experts	39 Médecins
Savoir repérer l'HF (Questions 7, 8, 9, 10 et 12)	0,317	0,424
Evaluation du risque cardiovasculaire (Questions 13 et 14)	0,369	0,378
Dépistage de l'HF (Questions 15, 16.2, 17 et 20)	0,384	0,434
Prise en charge de l'HF (21, 22, 23 et 25)	0,345	0,340
<b>Toutes les questions</b>	<b>0,609</b>	<b>0,596</b>

### Fiabilité et cohérence externe des réponses au questionnaire

Lors du second envoi du questionnaire, nous avons alors obtenu 29 réponses, soit un taux de réponse de 74 %. Nous avons utilisé la méthode du  $\kappa$  (kappa) de Cohen qui mesure l'accord entre les premières réponses et les secondes. La valeur du  $\kappa$  de Cohen est égale à **0,72** après dichotomisation des questions 21, 22, 23 et 24.

### Caractéristiques de l'échantillon

Au total, 152 questionnaires ont été complétés entre le 29 décembre 2020 et le 25 avril 2021. Tous les participants ont donné leur accord pour participer à l'étude et ont déclaré qu'ils étaient des MG Français thésés(es). Sur les 152 questionnaires remplis 2 questionnaires ont été éliminés, 1 car l'âge n'a pas été renseigné, 1 car l'âge rapporté était de 23 ans non compatible avec un exercice de la médecine libérale. De plus, 1 personne n'a pas souhaité préciser s'il était une femme ou un homme. Nous avons cependant conservé ses réponses pour le reste des analyses à l'exception du sexe.

Un résumé des caractéristiques démographiques des participants est présenté dans le **Tableau 12**.

Sur les 150 questionnaires validés par les participants de l'étude, 42 (28,0%) ont été remplis par des Hommes, 107 (71,3%) par des femmes et 1 personne ne s'est pas prononcée (0,7%). L'âge moyen des

participants était de 37,2 ans (écart-type  $\pm$  8,8 ans, N=150), allant de 27 à 70 ans. La moyenne d'âge des hommes était de 39,9  $\pm$  11 ans, et celle des femmes de 36,6  $\pm$  7,7 ans. Le nombre d'année de pratique moyen est de 8,9  $\pm$  8,8 ans, s'étalant de 0 à 42 ans. Le nombre de patient moyen par participant est de 945  $\pm$  804, s'étalant de aucun patient à 7000 patients. La majorité des participants sont des médecins généralistes libéraux (93,3%) et leur exercice est plutôt urbain (55,3%) que rural (44,7%) Deux médecins déclarent avoir une pratique mixte autant rurale qu'urbaine.

**Tableau 12 : Données démographiques des médecins ayant répondu au questionnaire (N = 150).**

Caractéristiques	N (%)	Moyenne (Ecart type)
<b>Age (Années)</b>		37,2 (8,9)
Homme <sup>1</sup>	42 (28,0)	39,9 (11)
Femme	107 (71,8)	36,2 (7,7)
<b>Années de pratique</b>		8,9 (8,8)
<b>Nombre de patient</b>		945 (804)
<b>Type de pratique</b>		
Urbaine	83 (55,3)	
Rurale	67 (44,7)	
<b>Temps de pratique</b>		
Libéral $\geq$ 50%	140 (93,3)	
Hôpital $\geq$ 50%	7 (4,7)	
Recherche / Autres $\geq$ 50%	5 (3,3)	

<sup>1</sup> : 1 personne ne s'est pas prononcée sur son sexe.

## Connaissance globale de la prise en charge de l'HF

Un résumé des réponses des médecins aux questions objectives sur la connaissance globale, la pratique, et leur opinion sur la détection et la sensibilisation de l'HF est présenté dans le **Tableau 13** (Cf **Annexe 2**).

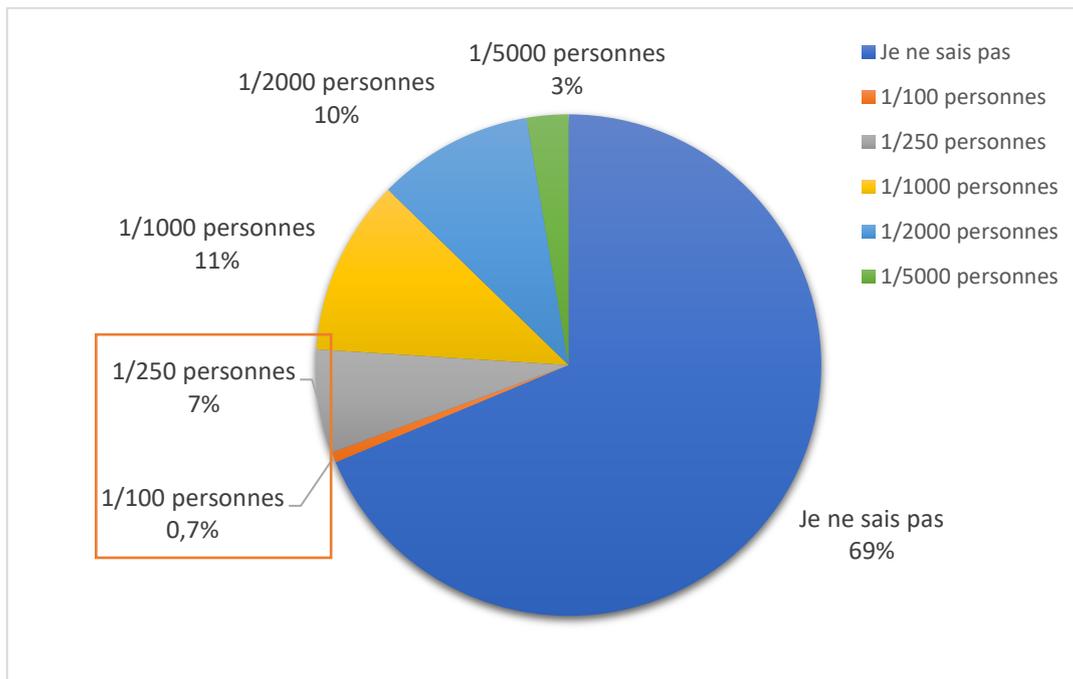
La prévalence de l'HF hétérozygote dans la population générale Française (1/250 en moyenne) est méconnue de l'immense majorité des participants (**Figure 20**) : 92,7%, soit 139 MG déclarent qu'ils ne la connaissent pas ou pensent qu'elle est  $\geq$  1/1000.

**Tableau 13 : Résumé des réponses des médecins généralistes aux questions sur la connaissance, la pratique, leur opinion sur la détection et la sensibilisation de l'hypercholestérolémie familiale (HF).**

MCV : Maladie Coronarienne ; N : nombre ; RCV : Risque Cardiovasculaire.

	<b>N (%)</b>
<b>Connaissances</b>	
Description des caractéristiques de l'HF correcte	96 (64)
Identification du profil lipidique correspondant à l'HF	86 (57,3)
Identification de la prévalence de l'HF (1/100, 1/250)	<b>11 (7,3)</b>
Identification du taux de transmission aux parents du premier degré (50%)	<b>53 (35,3)</b>
Risque de maladie coronarienne prématurée est augmenté (x10, x20)	60 (40)
Identification de MCV « prématurée » chez les hommes ( $\leq 55$ ans) Exact : $\leq 55$ ans	133 (88,7) <b>33 (24,6)</b>
Identification de MCV « prématurée » chez les femmes ( $\leq 60$ ans) Exact : $\leq 60$ ans	120 (80) <b>7 (4,7)</b>
Les tests génétiques sont nécessaires pour diagnostiquer avec précision l'HF	<b>29 (19,3)</b>
Cible LDL-C correctement identifiée pour les adultes atteints d'HF :	
En prévention primaire ou secondaire	60 (40)
En prévention primaire et secondaire	<b>27 (18)</b>
Utilisation de statines pour traiter l'HF	139 (92,7)
Utilisation de statines + Ezétimibe ou anti-PCSK9 pour traiter l'HF sévère	138 (92)
<b>Pratique</b>	
Bonne attitude clinique devant une personne atteinte d'une MCV prématurée	47 (31,3)
Suivent des patients HF	36 (24)
Prescription un bilan lipidique aux apparentés au premier degré	<b>22 (14,7)</b>
Âge de prescription d'un bilan d'hypercholestérolémie chez les jeunes individus issus d'une famille avec une MCV prématurée ? (7-12ans)	<b>21 (14)</b>
<b>Opinion</b>	
Professionnels de santé impliqués pour détecter rapidement l'HF	
Cardiologues	<b>133 (88,7)</b>
Médecins généralistes	<b>124 (82,7)</b>
Endocrinologues	76 (50,7)
Pédiatres	35 (23,3)
Gynécologues / Obstétriciens	12 (8)
Aide au dépistage de l'HF par des alertes	<b>137 (91,3)</b>
Alerte de laboratoire sur le profil lipidique	89 (59,3)
Alerte par le logiciel clinique	10 (6,7)
Appel du laboratoire	7 (4,7)
<b>Sensibilisation</b>	
Connaissance des algorithmes décisionnels :	
Simon Broome	1 (0,67)
Critères du Network de la Dutch Lipid Clinic (DLNC)	<b>6 (4,0)</b>
Programme US MedPed	1 (0,67)
Connaissance des services spécialisés pour la prise en charge de l' HF	<b>34 (22,7)</b>
Ont adressé des patients à ces services	16 (11,0)

**Figure 20 : Représentation en pourcentage des 150 réponses obtenues à la question 11 : Quel est la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale en France ?**



En revanche, **60 %** connaissent l'augmentation du risque de maladie coronarienne prématurée (x10 à x20), et **80 à 88,7%** connaissent correctement la fourchette de l'âge d'apparition d'une maladie cardiaque considéré comme « prématurées », chez la femme et l'homme, respectivement. Cependant, le pourcentage descend à 4,7% et 24,6% si l'on retient l'âge exact de MCV personnelle ou familiale précoce chez la femme ( $\leq 60$  ans) et l'homme ( $\leq 55$  ans) selon les recommandations Françaises et Européennes ou le DLCN. Une bonne réponse à la description des caractéristiques cliniques de l'HF est obtenue pour deux tiers d'entre eux (64,0%) ainsi qu'au profil lipidique (57,3%).

Seulement 19,3% considèrent que les tests génétiques sont nécessaires pour diagnostiquer avec précision l'HF, et 35% ont correctement identifié le taux de transmission aux parents du premier degré. Quarante pourcent connaissent les cibles du LDLc recommandées par la NSFA en prévention primaire ou secondaire, et seulement 18,0% répondent correctement aux cibles de LDLc à atteindre en prévention primaire et secondaire (LDLc < 1.3 g/L voire 1 g/L ou  $\geq 50\%$  de réduction par rapport au taux de base initial en prévention primaire, LDLc < 0.7 g/L voire 0,55 g/L ou  $\geq 50\%$  de réduction par rapport au taux de base initial en prévention secondaire)<sup>48</sup>.

Les premières et deuxièmes lignes de traitement de l'HF, anti-PCSK9 inclus, sont en revanche connues de l'ensemble des participants (92,7 et 92,0%, respectivement). Cependant, la tranche d'âge d'initiation de ce traitement (8 – 10 ans) n'est connue que par 20% d'entre eux.

## Pratique quotidienne de l'HF et connaissance des centres spécialisés

Une bonne attitude clinique incluant, un dépistage systématique des patients, y compris la prise d'antécédents familiaux détaillés, la réalisation d'un examen physique et le dépistage des parents proches de tous les patients atteints de coronaropathie prématurée n'est effectuée seulement que par 31,3% des participants (**Tableau 13**). Seul 14,7% prescriraient une recherche d'une dyslipidémie par la prescription d'un bilan lipidique afin de réaliser un diagnostic en cascade, et 14,0% ont convenablement sélectionné l'âge de prescription d'un bilan lipidique chez un enfant issu d'une famille d'HF.

Vingt-quatre pourcent d'entre eux déclarent avoir actuellement des HF dans leur file active. Or la connaissance de 3 principaux algorithmes cliniques pour diagnostiquer les patients atteints d'HF est quasi nulle puisque seulement 1 personne les connaît tous, et 6 (4,0 %) connaissent l'existence du DLNC. Seulement 22,7% connaissent l'existence de services spécialisés pour la prise en charge de l'HF, et seulement 11,7% leur ont adressé des patients.

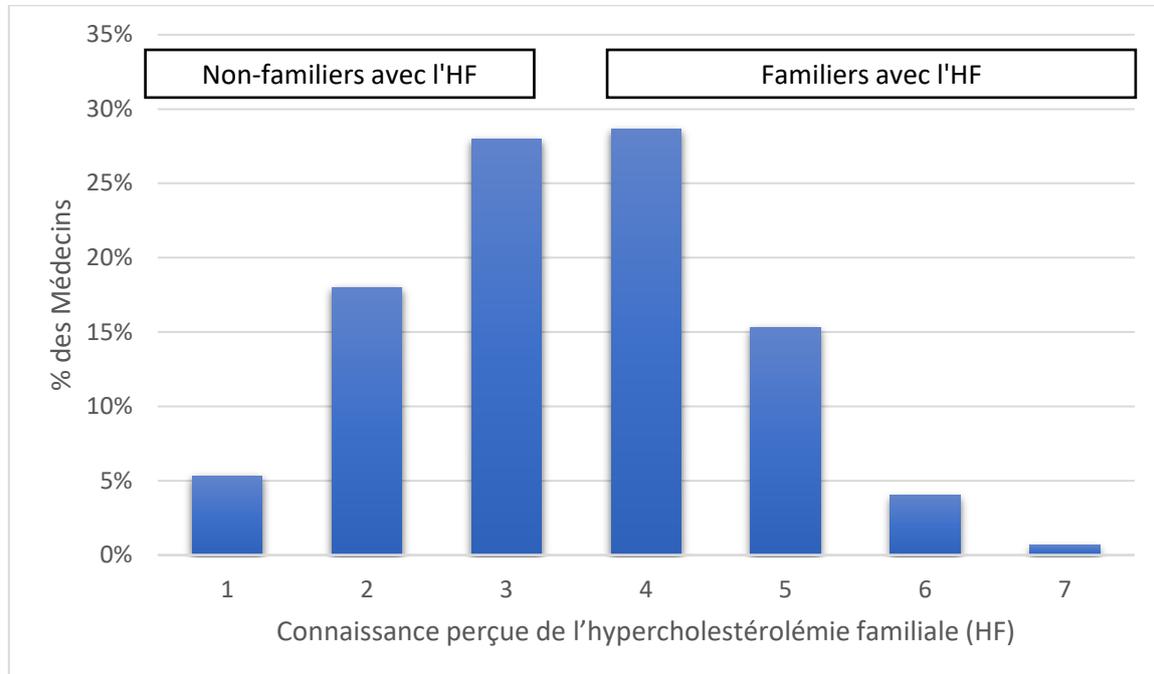
Concernant leur opinion pour améliorer la détection de l'HF, une très grande majorité des participants pensent que les MG et les cardiologues sont les professionnels de santé les plus à même de prendre en charge précocement l'HF (82,7% et 88,7%, respectivement). De plus, 91,3% sont favorables pour recevoir des alertes notamment sur les résultats du bilan lipidique fournis par le laboratoire (59,3%).

## Familiarité avec l'HF

Les participants se considèrent plutôt comme « Non-familier » avec l'HF : une majorité d'entre eux (77, 51,3%) ont un score subjectif de familiarité  $\leq 3$  à la question 7 ; 73 (48,7%) se considèrent comme « Familier » avec un score  $> 3$  (**Figure 21**). La moyenne est de  $3,45 \pm 1,25$ .

**Figure 21 : Pourcentage des médecins en fonction de leur réponse à la question 7 traduisant leur familiarité avec l'hypercholestérolémie familiale (HF).**

Echelle de 7 points dans laquelle 1 signifie « aucune connaissance » et 7 signifie « Spécialiste ». La réponse a été classifiée en 2 catégories : « Non-familier » pour les réponses de 1 à 3, et « Familier » pour les réponses 4 à 7.



## Connaissance globale de l'HF

La relation entre le score objectif de connaissance globale de l'HF obtenus par les MG et leurs caractéristiques démographiques sont représentés sur la **Figure 22** et le **Tableau 14**.

La moyenne du score de connaissance globale de l'HF est de **6,4 ± 1,7** sur un total de 12 points, soit une connaissance globale acceptable pour l'ensemble des MG. Il y a autant de MG ayant un score acceptable de connaissance globale de l'HF (> 6, N = 75) que de MG ayant une connaissance globale insuffisante (≤ 6, N = 75).

Aucune relation significative entre la connaissance globale de l'HF et leur sexe, leur âge, leur type de pratique (rurale ou urbaine) ou leur nombre de patient n'est retrouvée dans notre cohorte.

Cependant, plus les années de pratique sont importantes et plus leur connaissance globale de l'HF est significativement bonne allant de  $6,19 \pm 0,20$  pour ceux qui ont moins de 5 ans de pratique à  $7,20 \pm 0,43$  s'ils ont plus de 15 ans ( $p = 0,039$ ).

Même si peu de MG de la cohorte suivent des patients HF (24%, N = 36), ils ont une meilleure connaissance globale de l'HF ( $7,06 \pm 0,26$ ) que les MG qui n'en suivent pas ( $6,36 \pm 0,27$ ,  $p = 0,036$ ).

La moyenne du score de connaissance globale obtenue par les MG qui se considèrent comme « Non-familiers » avec l'HF est significativement inférieure à celle obtenue par les MG se considérant comme « Familiers » (**6,08 ± 0,28** contre **7,00 ± 0,24**, respectivement, **p= 0,001**).

Ainsi, 63,6% des 77 MG « Non-familiers » avec l'HF ont un score de connaissance globale de l'HF insuffisant soit ≤ 6. Alors qu'à l'inverse, 64,4% des 73 MG se considérant comme « Familiers » avec l'HF obtiennent un score de connaissance globale acceptable soit > 6. Cette relation est très significative avec un p < 0,001 (**Tableau 15**).

**Tableau 14 : Moyenne du score de la connaissance globale<sup>1</sup> de l'hypercholestérolémie familiale (HF) en fonction des caractéristiques démographiques et de leur familiarité avec l'HF<sup>2</sup>.**

Caractéristiques	N	Moyenne du score de la connaissance globale de l'HF <sup>1</sup> (± CV)	Valeur p
<b>Sexe</b>	N = 149		
Homme	42	6,67 ± 0,26	0,646
Femme	107	6,52 ± 0,26	
<b>Age</b>			
≤ 30 ans	27	6,44 ± 0,23	0,27
31-45 ans	99	6,43 ± 0,18	
> 45 ans	24	7,00 ± 0,44	
<b>Type de pratique</b>			
Urbaine	82	6,60 ± 0,27	0,624
Rurale	66	6,45 ± 0,27	
<b>N d'année de pratique</b>			
≤ 5 ans	77	<b>6,19 ± 0,20</b>	<b>0,039 †</b>
6 – 15 ans	48	<b>6,71 ± 0,20</b>	
> 15 ans	25	7,20 ± 0,43	
<b>Nombre de patient</b>			
≤ 864	75	6,31 ± 0,28	0,123
> 864	75	6,75 ± 0,25	
<b>Suivi de patient HF</b>			
Aucun	114	<b>6,36 ± 0,27</b>	<b>0,036 *</b>
≥ 1	36	<b>7,06 ± 0,26</b>	
<b>Familiarité avec l'HF<sup>2</sup></b>			
Non-familier	77	<b>6,08 ± 0,28</b>	<b>0,001***</b>
Familier	73	<b>7,00 ± 0,24</b>	

<sup>1</sup> : Moyenne du score de la connaissance globale calculé en additionnant les 11 questions sur la connaissance de l'HF (score total sur 12).

<sup>2</sup> : La réponse à la question 7 « connaissez-vous l'HF ? » a été classifiée en 2 catégories : « Non-familiers » pour les réponses de 1 à 3, et « Familier » avec l'HF pour les réponses 4 à 7.

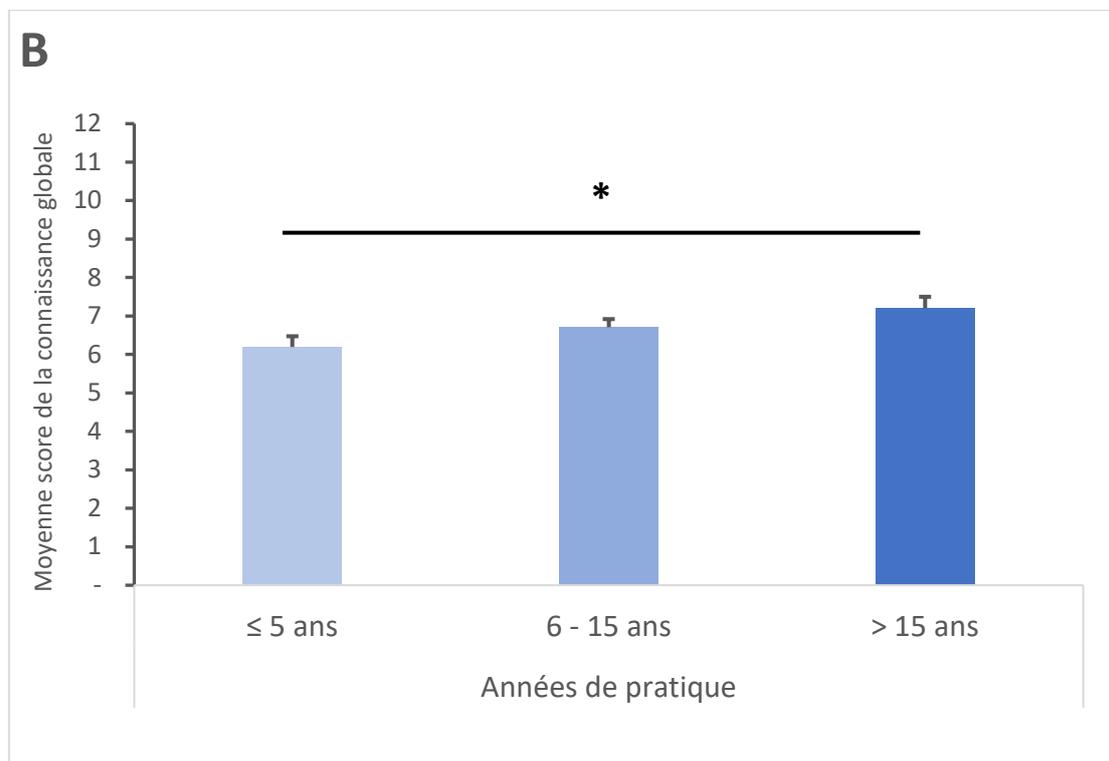
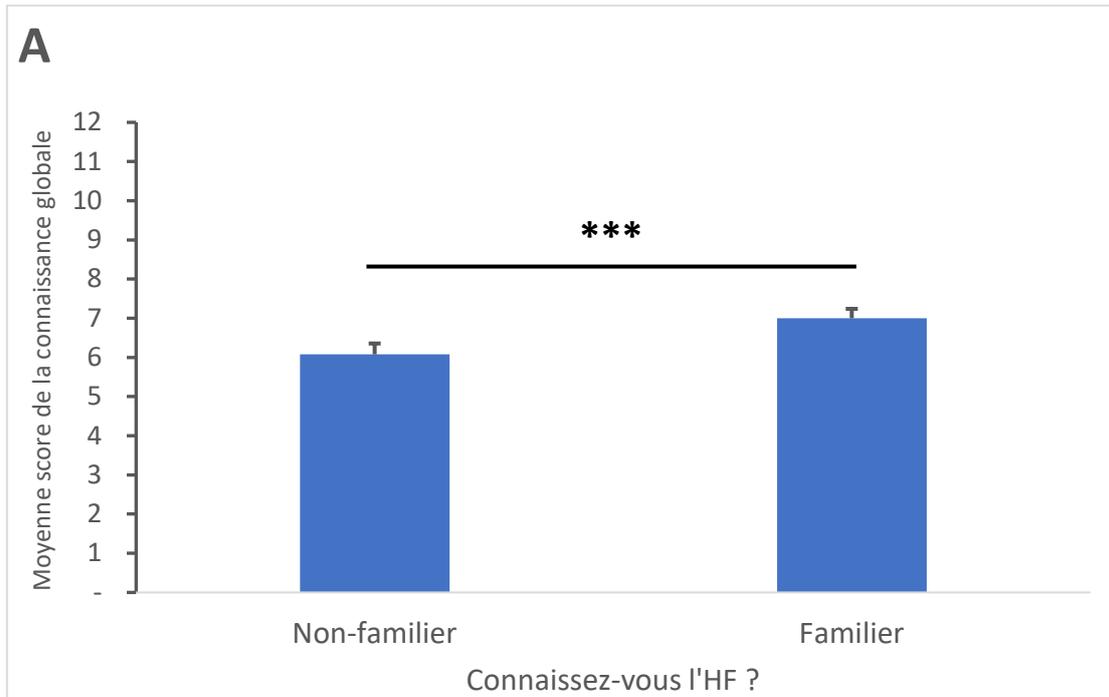
\* p < 0,05, \*\*\* p < 0,001, Student t-test ; † p < 0,05, Test de Kruskal-Wallis. CV : Coefficient de Variation.

**Figure 22 : Evolution de la moyenne du score de la connaissance globale<sup>1</sup> de l'hypercholestérolémie familiale (HF) en fonction : A. de la familiarité des médecins avec l'HF<sup>2</sup>, B. du nombre d'année de pratique.**

<sup>1</sup> : Moyenne du score de la connaissance globale calculé en additionnant les 11 questions sur la connaissance de l'HF (score total sur 12).

<sup>2</sup> : La réponse à la question 7 « connaissez-vous l'HF ? » a été classifiée en 2 catégories : « Non-familier » pour les réponses de 1 à 3, et « Familier » avec l'HF pour les réponses 4 à 7.

\* p < 0,05, \*\*\* p < 0,001, t de Student et Test de Kruskal-Wallis. Barre d'erreur : coefficient de variation.



**Tableau 15 : Score de connaissance globale de l'Hypercholestérolémie Familiale (HF) en fonction de la familiarité avec l'HF<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> : Le score de la connaissance globale calculé en additionnant les 11 questions sur la connaissance de l'HF (score total sur 12) a été classifié en 2 catégories : Insuffisante ( $\leq 6$ ) et Acceptable ( $> 6$ ).

<sup>2</sup> : La réponse à la question 7 « connaissez-vous l'HF ? » a été classifiée en 2 catégories : « Non-familiers » pour les réponses de 1 à 3, et « Familier » avec l'HF pour les réponses 4 à 7.

MG : Médecins Généralistes. \*\*\*  $p < 0,001$  (Test de Chi<sup>2</sup> [ $\chi^2$ ]).

	Les MG se considèrent comme par rapport à l'HF comme		
	« Non-familiers » N (%) 77 (51,3)	« Familiers » N (%) 73 (48,7)	Valeur p
<b>Connaissance globale de l'HF<sup>1</sup></b>			
Insuffisante ( $\leq 6$ )	<b>49 (63,6)</b>	26 (35,6)	<b>&lt; 0,001***</b>
Acceptable ( $> 6$ )	28 (36,4)	<b>47 (64,4)</b>	

## DISCUSSION

Longtemps sous-estimée, la prévalence mondiale de l'HF hétérozygote est aujourd'hui de 1/300, touchant environ 30 millions de sujets dans le monde qui les exposent à des complications cardiovasculaires précoces<sup>64</sup>. Une prise en charge adaptée et précoce doit être mise en place par les médecins de soins primaires dont les MG, afin de permettre d'améliorer la survie des HF et de diminuer les coûts liés à cette pathologie<sup>60,65,94</sup>. Plusieurs obstacles freinent cette prise en charge<sup>60</sup>, ils ont été mis en évidence notamment au niveau des médecins de soins primaires impliqués dans la recherche du cas index et du diagnostic en cascade<sup>51,80</sup>.

Cette étude focalisée sur les MG Français a permis de montrer que ces derniers connaissent bien les caractéristiques clinico-biologiques de l'HF, ainsi que l'augmentation du RCV qu'encourent les patients HF. Cependant, ils ont peu de connaissances des modalités de diagnostic (algorithmes décisionnels, nécessité de tests génétiques pour un diagnostic de certitude, diagnostic en cascade) et du traitement des enfants.

### Validation du questionnaire

Le questionnaire traduit en français et mis au point a une très bonne fiabilité puisque d'une part la cohérence interne est bonne avec un coefficient alpha de Cronbach de 0,61 ce qui constitue une fidélité d'échelle suffisante<sup>95</sup> et d'autre part il y a un « accord fort » de cohérence externe évaluée avec le  $\kappa$  de Cohen ( $\kappa = 0,72$ )<sup>96,97</sup>. Ce questionnaire peut donc dorénavant être utilisé chez les médecins en France et ce pour la première fois.

### Caractéristiques de la cohorte

Avec 93,3% des 150 MG exerçant en libéral, notre cohorte correspond à un échantillon représentatif des MG libéraux. D'après les dernières données publiques publiées par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (Drees)<sup>98</sup>, 48,4% des MG Français en activité libérale exclusive sont des femmes contre 71,3% dans notre cohorte. L'âge moyen des MG exerçant en France est de 51,1 ans. Il y a une féminisation de la spécialité puisque l'âge moyen des femmes est de 47,2 ans (50,5 ans pour le Conseil National de l'Ordre des Médecins<sup>99</sup>) contre 54,8 ans chez les hommes. Elles représentent 63% des MG de moins de 40 ans. Avec un âge moyen de 37,2 ans, notre cohorte est de 10 ans plus jeune que les MG Français, avec une surreprésentation féminine (71,3%) probablement plus enclin à répondre aux sollicitations des questionnaires de thèse.

La population de notre étude représente cependant assez bien les MG Français avec un nombre de patient par MG proche de celui de la moyenne nationale de 2016 (950 contre 864 en 2016<sup>93</sup>). De plus c'est une population plutôt urbaine en accord avec la tendance ces dernières années à l'installation des MG en zone de métropoles plutôt qu'en zone rurale<sup>99</sup>.

## Connaissance de l'HF

Bien que la plupart des médecins se perçoivent comme « Non-familiers » avec l'HF (51,3%), la grande majorité d'entre eux décrivent correctement l'HF et leur connaissance de l'HF mesurée par le score de connaissance globale est supérieure à la moyenne ( $6,4 \pm 1,7$ , score sur 12 points). Deux tiers des médecins interrogés ont pu définir correctement l'HF, 86% ont bien identifié le profil lipidique, 40% d'entre eux savent que le risque de MCV « prématurée » est majoré d'un facteur 10 à 20 chez ces patients. Si l'on compare ces données avec celles publiées par Ferrières et Coll. sur la cohorte de 2015 (9%), il y a une amélioration de la sensibilisation au RCV qui n'est plus sous-estimé par les MG de notre cohorte <sup>55</sup>. En revanche, si la plupart (> 80%) définissent globalement bien une MCV « prématurée » chez l'homme ( $\leq 55$ ans) ou la femme ( $\leq 60$ ans), ils ne sont que 24,6% et 4,7%, respectivement, à connaître précisément cette âge seuil.

Cette étude révèle d'importants déficits dans la connaissance des algorithmes cliniques pour l'aide au diagnostic des HF, le dépistage en cascade et la connaissance des services spécialisés. Nos résultats sont cohérents avec les études internationales précédentes, comme nous allons le détailler <sup>55,90-92,100,101</sup>.

Ainsi, la connaissance de la prévalence et de l'hérédité de l'HF est très faible : seulement 7,3% connaissent la prévalence et 35% son hérédité. Six MG sur 150 (4%) connaissent l'algorithme décisionnel du FH score de la DLNC. Seulement 1/3 d'entre eux ont une bonne attitude clinique devant une personne atteinte d'une MCV prématurée, environ 15% seulement effectueraient un dépistage en cascade chez les apparentés au premier degré, et 29% pensent que les tests génétiques sont nécessaires pour le dépistage de cette pathologie.

Si les MG de la cohorte connaissent bien les traitements hypolipémiants disponibles en première et deuxième intention (92,7% et 92,0%, respectivement), ils ont plus de mal à identifier correctement les objectifs de LDLc chez ces patients : seuls 18% d'entre eux les connaissent en prévention primaire et secondaire. Enfin, seuls 14% d'entre eux connaissent l'âge de prescription des hypolipémiants chez les enfants atteints d'HF (7-12ans).

Or les recommandations internationales sont maintenant formelles, plus les taux de LDLc sont bas et pendant longtemps et plus le RCV est diminué <sup>6</sup> : les objectifs de LDLc ont ainsi été revus à la baisse au niveau Européen : une réduction  $\geq 50\%$  des taux de LDLc ou un LDLc  $< 0,70$  g/L pour les patients HF en prévention primaire et un LDLc  $< 0,55$  g/L en prévention secondaire est nécessaire pour diminuer le RCV des HF (**Figure 8**).

## Comparaison avec les études internationales

Des enquêtes similaires avaient été menées depuis 2011 pour connaître le niveau de connaissance de l'HF et de sa prise en charge des médecins impliqués dans les soins primaires tout d'abord aux USA et en Australie <sup>90,102</sup>, puis au Royaume-Uni <sup>100,103</sup>, puis dans 10 pays de la région de l'Asie et du Pacifique <sup>101</sup> et plus récemment en Arabie-Saoudite <sup>91</sup>.

Ces études basées sur le même questionnaire international de 19 questions avaient pu mettre en évidence que (**Tableau 16**) :

- Moins de 20% des médecins de soins primaire connaissaient la prévalence de l'HF.
- Le RCV est largement sous-estimé pour 80% d'entre eux.
- Moins de 40% connaissaient la transmission de l'HF hétérozygote.
- Moins de 50% s'étaient familiers avec l'HF, même si la plupart d'entre eux décrivaient bien l'HF et repéraient le bon profil lipidique.
- Moins de 50% savaient qu'il faut dépister et traiter les enfants.
- Alors qu'environ 60% d'entre eux suivent en routine des HF.
- La plupart d'entre eux pensent que le suivi des HF doit être effectué par les MG.

En **France**, 3 études portant sur la connaissance et la prise en charge de l'HF par les médecins de soins primaires ont été publiées, dont 2 chez l'adulte <sup>55,104</sup> et une plus récente chez l'enfant <sup>105</sup>. Les conclusions de ces enquêtes sont identiques aux études internationales précédemment citées et montrent qu'une **sous-estimation du RCV et de la prévalence de cette pathologie** est certainement à l'origine d'un défaut de prise en charge de cette pathologie.

**Tableau 16 : Résumé des réponses des médecins de soins primaires de différents pays sur la connaissance de l'Hypercholestérolémie Familiale (HF) obtenus avec le questionnaire international développé par Bell et coll. <sup>90</sup>.**

\* 10 Pays : Australe, Japon Malaisie, Corée du Sud, Philippines, Hong Kong, Chine, Vietnam et Taiwan.  
MG : Médecins Généralistes, RCV : Risque Cardiovasculaire. [Min – Max].

Année	Pays	Médecins	Questions	Résultats (2700 médecins au total)
2014	USA <sup>102</sup>	Cardio		Familier : 10%, Prévalence : 19%
2014	<b>Australie</b> <sup>90</sup>	MG	19	Familier : 41% [28 – 62%]
2015	Japon Corée du Sud Taiwan <sup>92</sup>	MG, Cardiologues, Endocrinologues, Gynécologues...	19	Recommandations : 47% [8 – 62%] Description : 75% [68 – 89%] Profil lipidique : 60% [35 – 74%]
2016	Inde <sup>106</sup>	MG	19	Prévalence : 26% [11 – 32%] Transmission : 40% [26 – 61%]
2016	Royaume- Uni <sup>103</sup>	MG	19	RCV 18 % [2 – 30%] Diagnostic sur la clinique uniquement 46% [24 – 68%]
2017	10 pays * <sup>101</sup>	MG (1078) Spécialistes (257)	19	Utilisation des Statines 90% [70 – 94%]
2017	Arabie- Saoudite <sup>91</sup>	MG, Spécialistes 1 hôpital	25	Dépistage enfant (13-18 ans) 46% [38 – 52%] HF en routine 56% [41-73%] MG n°1 +++ 84% [8 – 92%]

Ainsi, notre étude confirme qu'en 2021, la connaissance de l'HF n'a pas évoluée puisque nos résultats sont comparables à ceux précédemment obtenus en ce qui concerne la prévalence, l'héritabilité, la connaissance des algorithmes décisionnels de la DLNC et la prise en charge dès le plus jeune âge chez l'enfant.

Dans notre étude, les MG interrogés ne connaissent pas les algorithmes décisionnels par rapport aux autres pays : 10 fois moins que la cohorte Anglaise et dans 10 pays de la région asiatique où 43,5% à 47% [8 – 62] des MG connaissaient l'existence des critères. Dans notre cohorte, c'est seulement 4%. De même 14,2% des MG de cette étude auraient engagé un dépistage en cascade, contre 65,9% des Anglais, 47% [8 – 62] des 10 pays de la région asiatique et 25,9% des médecins d'Arabie-Saoudite. Pourtant tout comme en Arabie-Saoudite, 36% des MG interrogés ont dans leur patientèle des patients HF. Enfin, 34% des MG connaissent l'existence des centres spécialisés.

Ainsi, tout laisse à penser que si les MG savent quels sont les traitements à utiliser chez les patients dyslipidémiques HF, ils n'engageront pas de dépistage génétique en cascade et mettront en place une thérapeutique adaptée que trop tardivement avec des objectifs trop faibles. Le délai moyen entre le diagnostic de dyslipidémie et celui d'HF est de 18 à 19 ans dans les études des pays de la Loire <sup>104</sup> ou des bouches du Rhône <sup>107</sup>. Dans l'étude des Bouches du Rhône, c'est en moyenne, 14 sujets apparentés par cas index qui auraient dû réaliser un dépistage. En pratique, peu de bilans lipidiques ont été réalisés (1 à 2 apparentés), montrant qu'en 2021, le dépistage en cascade n'est pas effectué par les MG <sup>107</sup>. On peut donc penser que les MG de notre cohorte sous traitent les personnes atteintes d'HF.

## Aide au dépistage précoce de l'HF

Tout comme les précédentes études publiées en France et à l'étranger, les MG de cette cohorte, pensent que les cardiologues et les MG sont les professionnels de santé les mieux placés pour détecter précocement l'HF (89 et 83%, respectivement). Et pourtant, il se jugent globalement « Non-familiers » avec l'HF, pointant ainsi la nécessité d'une formation autour de cette pathologie.

En France des programmes expérimentaux d'optimisation du repérage et de la prise en charge des patients atteints d'HF sont en cours d'évaluation notamment sur le territoire du pays de Loire <sup>104</sup> d'Occitanie et des Bouches du Rhône avec le programme DECHOL13 <sup>108,109</sup>. Les résultats préliminaires de DECHOL13, ont montrés que la mise en place d'un programme pluridisciplinaire « Ville-Hôpital » permet une augmentation de 70 à 80% du nombre de cas diagnostiqués 15 mois après leur mise en place <sup>104,108</sup>. Ainsi après 11 mois de suivi, le centre de référence de l'hôpital la conception à l'AP-HM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) a augmenté son taux de diagnostic de 80% avec 189 patients HF dépistés en 1 an contre 230 entre 2015 et 2017 <sup>108</sup>. L'adressage des patients au centre de Marseille a été pour 46% médié par les MG libéraux, 24% par les spécialistes hospitaliers et 22% par les spécialistes de ville, montrant clairement que les MG libéraux en ville sont au cœur du dépistage précoce de l'HF. Il sera intéressant d'utiliser cet auto-questionnaire validé auprès des MG Français pour comparer les connaissances des MG ayant participé au programme DECHOL13 avec notre cohorte afin de tester l'effet de ce programme sur l'évolution de leur connaissance.

Les MG de notre cohorte pensent qu'une aide au dépistage par des alertes leur serait nécessaire pour 91,3% d'entre eux. La plupart seraient favorables à une alerte de laboratoire sur le profil lipidique. C'est d'ailleurs ce qui a été mis en place dans le programme DECHOL13 <sup>107</sup>, où sur les bilans lipidiques issus des laboratoires, la phrase suivante a été rajoutée grâce à l'implication des laboratoires via l'URPS des biologistes libéraux des Bouches du Rhône : « Taux de LDL-c > 1,90 g/L pouvant évoquer une hypercholestérolémie familiale génétique. Une consultation auprès de votre médecin traitant est recommandée ».

La prise en charge des maladies chroniques est grandement améliorée par l'interdisciplinarité : la coopération entre médecins généralistes, biologistes, pharmaciens, et infirmiers contribuera à la qualité du dépistage et de la prise en charge de l'HF <sup>110</sup>.

Tout comme les résultats obtenus en 2015 par Farnier et coll. et auprès des MG des pays de la Loire <sup>104</sup>, la méconnaissance de la prévalence de l'HF paraît être à l'origine d'un défaut de sensibilisation de cette pathologie. D'après l'étude de Dupouy réalisée en 2018, les freins principalement cités par les MG du programme DECHOL13 sont : l'intérêt du dépistage génétique non vu, la fausse croyance d'une faible prévalence de la pathologie, et le manque de temps en consultation <sup>110</sup>. Ce que nous retrouvons dans notre étude.

## Connaissance globale de l'HF

Notre étude montre qu'il y a une relation significative entre la connaissance globale de l'HF et le nombre d'année de pratique d'une part et le suivi de patients HF d'autre part. Plus les MG suivent des patients ou ont des années de pratique et meilleur est leur score de connaissance globale de l'HF. Cela montre que la formation continue des médecins et la pratique améliore significativement la connaissance de cette maladie et sa prise en charge. Cette relation n'est pas significative avec l'âge même si les MG de plus de 45 ans ont un score de connaissance globale de l'HF plus élevé.

En revanche, aucune relation significative entre la connaissance globale de l'HF et le sexe, la pratique rurale ou urbaine ou leur nombre de patient en file active des MG. S'il y a des actions de sensibilisation à mener auprès des MG, elles ne doivent pas tenir compte de ces critères.

En revanche, cette étude démontre qu'il y a une relation très significative entre la familiarité avec l'HF, c'est-à-dire la perception qu'ont les MG de la connaissance de cette pathologie et la connaissance objective, mesurée à l'aide du score de connaissance globale. La moyenne du score de connaissance globale est significativement plus élevée chez les MG s'estimant « Familiers » avec l'HF (**7,00 ± 0,24**) que chez les « Non-familiers » **6,08 ± 0,28 (p= 0,001)**. Ainsi, 63,6% des MG « Non-familiers » avec l'HF ont un score de connaissance globale de l'HF insuffisant, et à l'inverse, 64,4% des MG « Familiers » avec l'HF obtiennent un score de connaissance globale acceptable soit > 6.

Ainsi, des programmes de formation continue ciblés sur les MG « Non-familiers » avec l'HF pourraient être mis en place à partir de la seule question n° 7 : « Connaissez-vous l'HF ? » avec un score allant de 1 à 7. Un e-learning pour l'« Amélioration de la gestion de l'HF par des tests génétiques » (<https://cor2ed.com/>) a été développé par des experts en France et aux Etats-Unis <sup>111</sup>. Il pourrait être proposé dans le cadre de la Formation Médicale Continue (FMC) ou lors de campagne locale, régionale puis nationale ou via les réseaux sociaux et médiatiques aux médecins qui s'estiment « Non-familiers » avec l'HF dans un premier temps.

Afin de motiver et de sensibiliser les MG de notre cohorte, nous avons ajouté à la fin du questionnaire un accès à la fiche réflexe développée par le programme DECHOL13 (**Figure 18**) et des liens vers les centres spécialisés et l'association ANHET. Plusieurs participants, nous ont remerciés pour ce partage et l'amélioration de leur connaissance. Le site Medicalcul créé par Philippe Mignard (<http://medicalcul.free.fr/>), recense les principaux scores utilisés en médecine et classés par spécialités, et est très utilisé par les étudiants en médecine. Le score du DLNC ne faisait pas partie des scores référencés. Nous avons au début de la publication du questionnaire demandé à son auteur de l'ajouter afin de multiplier les possibilités d'accès au DLNC : il est désormais référencé ici : <http://medicalcul.free.fr/fhscore.html> dans la spécialité médecine interne.

## Obstacles au diagnostic et au traitement précoces de l'HF : perspectives actuelles sur l'amélioration des soins aux patients

Comme le montre l'étude de Dupouy<sup>110</sup>, une maladie génétique est pour les MG trop souvent associée à une maladie rare. Il est nécessaire de sensibiliser les MG sur la prévalence de l'HF et sur l'apport du dépistage en cascade. Cela passe par une amélioration de la formation dès l'université puis au cours de la pratique professionnelle avec une diversité dans les moyens d'information. Deux études menées en 2011 en Australie et en 2015 aux Etats-Unis révélaient que les programmes scolaires concernant l'HF dans les facultés de médecine et de pharmacie relevait d'importantes lacunes<sup>112,113</sup>.

Une étude récente a fait le point sur les obstacles au diagnostic et au traitement précoces de l'HF et sur les perspectives sur l'amélioration des soins aux HF<sup>60</sup>. Les obstacles connus au diagnostic précoce et à la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale se retrouvent au niveau du diagnostic tant chez les médecins que chez les patients (manque d'éducation, de familiarité, de connaissance des conseils cliniques par les MG), au niveau de l'évaluation du RCV où de nouvelles stratifications sont à l'étude, au niveau des traitements (cibles LDLc non connues, coût et accès aux médicaments, adhésion à long terme au traitement hypolipidémiant et aux changements de mode de vie), et au niveau de la mise en place de registres et de programmes nationaux. L'implémentation de ce genre de registre et programmes nationaux de dépistage en cascade a permis à l'Espagne d'améliorer la prise en charge de cette pathologie : en 1 an leur programme permet d'éviter 847 évènements coronariens et 203 décès dans la cohorte de 9000 patients HF suivi sur dix ans, soit 767 années de vie supplémentaires ajustées en fonction de la qualité de vie, pour un coût de 29608 € par années de vie gagnée<sup>94</sup>.

Les pouvoirs publics ont aussi un rôle à jouer dans ce contexte : l'HF est très peu connue dans la population générale<sup>114</sup> ou même auprès des journalistes scientifiques<sup>115</sup>. Déjà en 2015, une étude menée par l'EAS, auprès de 12142 adultes dans 11 pays Européens montrait que 63% des interrogés ne connaissaient pas l'HF. La France avait le plus bas niveau de sensibilisation avec seulement 41%<sup>114</sup>. Dans un article d'Avril 2021 intitulé « Quelles sont les maladies génétiques les plus courantes ? », et

publié dans un revue de vulgarisation scientifique, Futura-Sciences, l'HF ne fait pas partie de la liste<sup>115</sup>, alors qu'elle est plus fréquente que des maladies citées dans cet article.

D'autres approches plus sophistiquées peuvent aussi être mise en place comme l'algorithme prédictif FAMCAT (familial hypercholesterolaemia case ascertainment tool) qui comprend davantage de variables cliniques interagissant entre elles pour améliorer l'identification des personnes en soins primaires<sup>60,116,117</sup>. L'algorithme FAMCAT pourrait être intégré dans les dossiers de santé électroniques pour classer les patients en fonction de leur probabilité d'être atteint d'HF.

## Biais de l'étude

L'étude a certaines limites : en tant qu'enquête, nos résultats montrent des associations et pas nécessairement des relations causales. De plus, les résultats ne sont peut-être pas généralisables puisqu'il y a une surreprésentation des jeunes médecins femmes, constituant un biais de sélection probablement via les groupes Facebook. Il est à noter qu'il peut aussi exister un biais de sélection des MG puisque le critère d'inclusion principal est déclaratif. D'autre part nous n'avons pas d'idée de la localisation des MG ayant participé à notre étude. Il est fort probable que les MG ayant répondu à notre questionnaire soient aussi ceux qui sont le moins bien formés sur cette pathologie mais désireux d'en savoir un peu plus, faisant ainsi un biais de sélection pouvant expliquer la faible connaissance de la prévalence ou du score de la DLNC.

Cependant, les pratiques urbaines et rurales, en fonction des années de pratique ou du nombre de patients suivi par les MG sont correctement représentées. De plus, cette étude cible parfaitement les MG libéraux comme nous le souhaitions. Avec 150 réponses homogènes entre les groupes « Familiers » et « Non-familiers » avec l'HF, cette étude garde suffisamment de puissance pour utiliser les résultats statistiques.

## CONCLUSION

Notre enquête issue de questionnaires internationaux a été validée en France pour la première fois avec d'excellentes cohérences internes et externes. Cet auto-questionnaire a ensuite été rempli par 150 MG Français thésés. Notre étude révèle que si les praticiens connaissent bien les caractéristiques clinico-biologiques de l'HF, l'augmentation du RCV ainsi que les traitements de premières et deuxièmes lignes, ils ne connaissent ni sa prévalence (11%), ni son hérédité (35%), ni l'algorithme décisionnel de la DLNC recommandé par les sociétés savantes Françaises et Européennes (4%). Les praticiens de notre étude, plus jeunes que la moyenne nationale des MG, ne considèrent pas que l'analyse génétique soit nécessaire pour le diagnostic de cette pathologie (29%) et n'engageraient pas un dépistage en cascade des apparentés au premier degré (22%). Ces praticiens sont peu nombreux à connaître l'existence de centres de références dédiés à l'HF (23%), et ne leur adressent donc pas de patients.

Les praticiens de notre cohorte sont aussi moins bien sensibilisés que ceux des précédentes études menées au Royaume-Uni, en Australie, en Arabie-Saoudite et dans 10 pays de la région Asie-Pacifique. Cependant, les MG Français s'estimant plus familiers avec l'HF, ou avec plus d'année de pratique ou ayant des patients HF dans leur file active, ont des scores moyens de connaissance globale de l'HF plus élevés que les autres.

Par conséquent, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour mettre en place des programmes de sensibilisation et de formation approfondis pour les MG. Ainsi, des programmes de formation continue ou de sensibilisation, ciblés sur les MG « Non-familiers » avec l'HF pourraient être mis en place simplement à partir de la question n° 7 de notre questionnaire : « Connaissez-vous l'HF ? » avec un score allant de 1 à 7.

Il existe plusieurs obstacles de la part des patients, de leurs familles, des médecins et des systèmes de santé qui doivent être améliorés pour identifier les cas index et initié des soins et des traitements. Le coût du dépistage génétique, la peur de ce dépistage, l'accès aux médicaments, l'adhésion à long terme au traitement hypolipidémiant, les changements de mode de vie, la familiarité avec l'HF et la connaissance des conseils cliniques par les MG en sont quelques-uns. Différentes stratégies de détection et modèles de soins ont été mises en œuvre dans certains pays pour surmonter ces obstacles, permettant de souligner la valeur du dépistage en cascade de l'HF et la nécessité de suivre et d'adhérer à un traitement à long terme.

Des programmes d'optimisation du repérage et de la prise en charge de patients atteints d'HF sont en cours d'essais en France démontrant encore localement et de manière préliminaire, qu'une approche de santé publique avec une gouvernance « ville-hôpital » qui s'appuie sur l'interprofessionnalité en

associant l'ensemble des professionnels concernés par cette pathologie permet d'améliorer le dépistage et la prise en charge de cette maladie. Ainsi, les résultats préliminaires, du programme « Ville-Hôpital » DECHOL13 mené dans les Bouches-du-Rhône, montrent que les MG sont ceux qui dépistent le plus les personnes atteintes d'HF lorsqu'ils ont été sensibilisés à cette pathologie. Ceci corrobore nos résultats : les MG de notre enquête, tout comme ceux des enquêtes internationales, pensent qu'ils sont les mieux placés avec les cardiologues pour dépister précocement l'HF. C'est aussi l'avis de la HAS et du CNGE qui estiment que les MG ont toutes les compétences requises pour une prise en charge du RCV : approche centrée patient, prise en charge thérapeutique non-médicamenteuse des facteurs de risque, prise en charge globale, prise en charge médicamenteuse, éducation du patient et suivi. Mais la sensibilisation passe certainement par une amélioration de la formation en génétique dès l'université puis au cours de la pratique professionnelle avec une diversité dans les moyens d'information. Ceci est d'autant plus important que les MG vont dans les années à venir être de plus en plus confrontés à des maladies d'origine génétique au vu des progrès, des découvertes et de l'accessibilité des tests génétiques grâce au séquençage nouvelle génération. Notre questionnaire ainsi validé pourra être utilisé pour comparer les effets des programmes de formation ou de sensibilisation sur l'évolution subjective et objective des connaissances des médecins Français.

## RESUME

**Contexte :** L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une dyslipidémie héréditaire autosomique dominante caractérisée par une augmentation du cholestérol transporté par les lipoprotéines de basse densité (LDLc). La prévalence de sa forme hétérozygote est estimée à 1/250, ce qui en fait une des maladies génétiques la plus fréquente. En l'absence de traitement spécifique, l'HF est responsable d'une augmentation d'un facteur 13 à 18 du risque de coronaropathie précoce par rapport à la population générale. Elle reste cependant sous-diagnostiquée et sous traitée. Les médecins généralistes (MG), acteurs majeurs de prévention en soins primaires, sont en première ligne pour participer à l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge.

**Objectifs :** L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les connaissances et la pratique des MG Français thésés, concernant le dépistage et la prise en charge de l'HF en utilisant un questionnaire standardisé.

**Méthodes :** Pour cela nous avons élaborer un questionnaire en Français basé sur le questionnaire international standardisé développé en Australie. Nous avons ensuite validé ce questionnaire après d'une cohorte de 39 médecins. Puis au travers de cet auto-questionnaires soumis par Internet, une enquête a été menée auprès d'un échantillon représentatif de 150 MG libéraux thésés, entre le décembre 2020 et Avril 2021.

**Résultats :** Le questionnaire est validé : la cohérence interne du questionnaire a été évaluée avec le coefficient alpha de Cronbach = 0,596 ; la cohérence externe évaluée par le  $\kappa$  de Cohen = 0,72, considérée comme un « accord fort ». Quatre-vingt-treize pourcent des MG de la cohorte ont une activité libérale avec une moyenne d'âge de  $37,2 \pm 8,8$  ans. A la question « Connaissez-vous l'HF ? », la majorité (51,3%) des médecins se sont évalués à comme « Non-familiers » avec l'HF. Leur connaissance de l'HF a été mesurée par un score de connaissance globale de l'HF calculé en additionnant les réponses correctes des MG aux 11 questions sur la connaissance de l'HF (score total sur 12). Ainsi, les MG qui s'estiment « Non-familiers » avec l'HF ont bien un score de connaissance globale significativement plus faible que ceux qui se considère comme « Familiers » (moyenne  $\pm$  CV :  $6,08 \pm 0,28$  contre  $7,00 \pm 0,24$ , respectivement ;  $p < 0,001$ ). Cette connaissance globale de l'HF augmente aussi significativement avec les années de pratique ( $\leq 5$  ans =  $6,19 \pm 0,28$  ; 6-15 ans =  $6,71 \pm 0,21$  ;  $> 15$  ans  $7,20 \pm 0,30$ ,  $p = 0,039$ ). Les MG de cette cohorte connaissent les caractéristiques clinico-biologiques de l'HF (64%), ainsi que l'augmentation du RCV qu'encourent les patients (40%) et des traitements de première et deuxième ligne (>92%). Cependant, ils ont peu de connaissance de la prévalence (7,3%), des modalités de diagnostic : algorithmes décisionnels (4%), nécessité d'un dépistage génétique (19%), d'un diagnostic en cascade (14%), et du traitement des enfants (14%).

**Conclusion** : Le manque de connaissance de l'HF et de sa prévalence est probablement à l'origine d'un défaut de diagnostic conduisant à une prise en charge inadaptée de cette maladie. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour mettre en place des programmes de formation adaptés et approfondis pour les MG, notamment avec des approches « ville-hôpital » et qui s'appuient sur l'interprofessionnalité en associant l'ensemble des professionnels concernés par cette pathologie. L'envoi d'un e-learning, d'une fiche réflexe avec les coordonnées des centres spécialisés à tous les MG s'estimant « Non-familiers » avec l'HF pourrait être une piste rapide de sensibilisation. Notre questionnaire pourra ensuite être utilisé pour comparer les effets des différents programmes de formation ou de sensibilisation sur l'évolution subjective et objective des connaissances des médecins Français.

## Mots clés

- Hypercholestérolémie Familiale
- Enquête
- Médecins Généralistes
- Dépistage
- Connaissance
- Education
- Diagnostic
- Thérapeutique
- Maladies Cardiovasculaires
- Athérosclérose
- Statines
- Anticorps monoclonaux anti-PCSK9
- Programme Déchol13
- France

## ABSTRACT

**Title:** Development and validation of a standardized questionnaire to assess French General Practitioners' knowledge, awareness, and practice regarding familial hypercholesterolemia.

**Background:** Familial hypercholesterolemia (FH) is a frequent autosomal dominant disorder associated with premature atherosclerotic cardiovascular disease. FH is characterized by an increased in cholesterol transported by low density lipoproteins (LDLc). The worldwide prevalence of its heterozygous form is estimated to be 1/250. This is one of the most frequent genetic diseases. In the absence of specific treatment, this pathology is responsible for an increase by a factor of 13 to 18-fold of the risk of premature coronary artery events. However, there is a lack of information on the health care of FH, and this pathology remains underdiagnosed and undertreated. General practitioners (GPs) are the major players to participate to detect FH and need to be involved in the care of FH patients.

**Objective:** The main objective of this study was to assess French GPs' awareness, practice, and knowledge regarding FH using a standardized questionnaire.

**Methods:** We have translated and developed a questionnaire in French based on the standardized international questionnaire previously published in Australia. Then, we have validated this questionnaire on a cohort of 39 physicians. This self-administered questionnaire was submitted to French GPs by Internet. A survey was carried out among 150 French GPs, between December 2020 and April 2021.

**Results:** The consistency of the questionnaire assessed with Cronbach's alpha (0.596) and Cohen's  $\kappa$  coefficients (0.72), report a "strong agreement". Ninety-three percent of GPs in the cohort are self-employed with an average age of  $37.2 \pm 8.8$  years. To the question " How familiar are you with FH?", the majority (51.3%) of physicians rated themselves as " Not familiar ". Their knowledge of FH was measured by a mean knowledge score calculated by adding GPs' correct answers to 11 knowledge questions. Thus, GPs who consider themselves "Not familiar" have a significantly lower mean knowledge score than those who consider themselves to be "Familiar" ( $6.1 \pm 0.3$  and  $7,0 \pm 0.2$ , respectively;  $p < 0.001$ ). This mean knowledge score also increases significantly with the years of practice ( $\leq 5$  years =  $6.2 \pm 0.3$ ; 6-15 years =  $6.7 \pm 0.2$ ;  $> 15$  years  $7.2 \pm 0,3$ ,  $p = 0.039$ ). GPs in this cohort know the clinical and biological characteristics of FH (64%), the increase in their cardiovascular risk (40%) as well as first- and second-line treatments ( $> 92\%$ ). However, there have a lack of knowledge of the prevalence (7.3%), diagnostic modalities including decision algorithms (4%), needs for genetic testing (19%), cascade diagnosis (14%) and treatment of children (14%).

**Conclusion:** The lack of GPs' knowledge and awareness, regarding FH is probably at the origin of a gap in the diagnosis and the management of this disease. Additional efforts are needed to set up an adapted training programs for GPs. "City-hospital" programs based on inter-professionalism can achieved this goals. Sending an e-learning, a reflex sheet with the contact details of specialized centers to all GPs who consider themselves "Not familiar" with HF could be a quick way to increase their awareness. Our validated standardized questionnaire can then be used to compare the effects of different training on the evolution of French physicians' knowledge and practice.

## Keywords

- Familial Hypercholesterolemia
- Survey
- General Practitioner
- Knowledge
- Awareness
- Management practices
- Education
- Diagnosis
- Therapeutics
- Cardiovascular disease
- Atherosclerosis
- Statins
- PCSK-9 Antibodies
- France

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## Liste des Figures

Figure 1 : Physiopathologie de l'athérosclérose. ....	10
Figure 2 : Table d'estimation systématique du risque coronarien pour les populations européennes des pays à faible risque de maladie cardiovasculaire, selon les recommandations de l'ESC en 2019. <sup>6</sup> .....	14
Figure 3 : Structure générale d'une lipoprotéine. <sup>28,29</sup> .....	17
Figure 4 : Manifestations cliniques des hypercholestérolémies.....	20
Figure 5 : Syndrome hyperchylomicronémique : a. Xanthomatose éruptive ; b. Lipémie rétinienne..	21
Figure 6 : Relation logarithmique-linéaire entre l'élévation du taux de LDLc et la réduction du risque cardiovasculaire. <sup>36</sup> .....	22
Figure 7 : Relation linéaire entre l'obtention d'une diminution des taux de LDLc et la réduction du risque absolu d'apparition de maladie coronarienne. ....	22
Figure 8 : Illustration des objectifs de LDLc en fonction de la catégorie du risque cardiovasculaire préconisés par l'ESC en 2019. <sup>6</sup> .....	24
Figure 9 : La marguerite des compétences des médecins généralistes selon Compagnon et coll. <sup>43</sup> ...	25
Figure 10 : Représentation schématique résumant les thérapies actuelles permettant de diminuer les taux de LDLc. <sup>36</sup> .....	27
Figure 11 : Rôle de PCSK9 dans la régulation du récepteur hépatocytaire au LDLc. <sup>44,45</sup> .....	28
Figure 12 : Mécanismes de la transmission de l'hypercholestérolémie familiale. <sup>49</sup> .....	33
Figure 13 : Phénotype et spectre génétique de l'hypercholestérolémie familiale (HF). <sup>51,53</sup> .....	34
Figure 14 : Représentation schématique des mutations autosomiques dominante entraînant la perte de fonction du récepteur LDLc chez les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale. <sup>52</sup> .....	35
Figure 15 : Fardeau du LDLc chez les personnes atteintes ou non d'HF en fonction de l'âge et de l'âge d'initiation du traitement par statines. <sup>56</sup> .....	37
Figure 16 : Courbes de Kaplan-Meier pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale (HF) qui ont commencé à recevoir un traitement par statine pendant l'enfance et leurs parents touchés pour lesquels les statines étaient disponibles beaucoup plus tard dans la vie. <sup>59</sup> .....	37
Figure 17 : Nombre et pourcentage (%) de personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale diagnostiqués dans : A. 22 pays avec une prévalence estimée à 1/500 en 2013 <sup>56</sup> . B. 12 pays avec une prévalence estimée à 1/300 en 2019 <sup>71</sup> . ....	41
Figure 18 : Fiche réflexe du projet DéChol13 reprenant l'arbre décisionnel devant une suspicion d'Hypercholestérolémie Familiale <sup>85</sup> .....	44
Figure 19 : Schéma de traitement simplifié pour les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale. ....	48

Figure 20 : Représentation en pourcentage des 150 réponses obtenues à la question 11 : Quel est la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale en France ? .....	58
Figure 21 : Pourcentage des médecins en fonction de leur réponse à la question 7 traduisant leur familiarité avec l'hypercholestérolémie familiale (HF). .....	60
Figure 22 : Evolution de la moyenne du score de la connaissance globale <sup>1</sup> de l'hypercholestérolémie familiale (HF) en fonction : A. de la familiarité des médecins avec l'HF <sup>2</sup> , B. du nombre d'année de pratique.....	62

## Liste des Tableaux

Tableau 1 : Les facteurs de risque cardio-vasculaire (hors diabète traité comme une pathologie à risque cardiovasculaire) <sup>11</sup> . .....	12
Tableau 2 : Catégories de risque cardiovasculaire selon les recommandations de l'ESC en 2019. <sup>6</sup> ....	15
Tableau 3 : Principales dyslipidémies secondaires. <sup>31</sup> .....	18
Tableau 4 : Caractéristiques des dyslipidémies d'après Schneider et Coll. <sup>31</sup> .....	19
Tableau 5 : Impact des modifications du mode de vie sur les taux de lipides <sup>6</sup> .....	26
Tableau 6 : Choix de la statine selon les recommandations HAS 2017 (abrogées). .....	29
Tableau 7 : Diminution attendue des taux de LDLc en fonction du traitement. <sup>6</sup> .....	29
Tableau 8 : Données spécifiques sur la prévalence de l'HF hétérozygote en fonction des pays.....	39
Tableau 9 : Critères diagnostiques du Network de la Dutch Lipid Clinic. ( <a href="https://www.fhscore.eu/">https://www.fhscore.eu/</a> )..	45
Tableau 10 : Score de connaissance globale de l'Hypercholestérolémie Familiale.....	54
Tableau 11 : Coefficient alpha de Cronbach sur l'ensemble des questions 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16.2, 17, 20, 21, 22, 23 et 25, et sur 4 sous catégories. ....	55
Tableau 12 : Données démographiques des médecins ayant répondu au questionnaire (N = 150). .	56
Tableau 13 : Résumé des réponses des médecins généralistes aux questions sur la connaissance, la pratique, leur opinion sur la détection et la sensibilisation de l'hypercholestérolémie familiale (HF).57	57
Tableau 14 : Moyenne du score de la connaissance globale <sup>1</sup> de l'hypercholestérolémie familiale (HF) en fonction des caractéristiques démographiques et de leur familiarité avec l'HF <sup>2</sup> . .....	61
Tableau 15 : Score de connaissance globale de l'Hypercholestérolémie Familiale (HF) en fonction de la familiarité avec l'HF <sup>2</sup> . .....	63
Tableau 16 : Résumé des réponses des médecins de soins primaires de différents pays sur la connaissance de l'Hypercholestérolémie Familiale (HF) obtenus avec le questionnaire international développé par Bell et coll. <sup>90</sup> . .....	67

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Internet* 2020;396:1204-22. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309259>.
2. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Internet Lancet Publishing Group*, 2017;390:1151-210. Disponible sur : <https://vizhub.healthdata.org/>.
3. Aouba A, Jouglu E, Pavillon G, Rey G, Eb M. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. *Bull épidémiologique Hebd Internet* 2011;249-55. Disponible sur : <http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2011/22/index.htm>.
4. Boulat T, Ghosn W, Morgand C, Falissard L, Roussel S GR. Principales évolutions de la mortalité par cause sur la période 2000-2016 en France métropolitaine. *Bull Epidémiol Hebd Internet* 2019;576-84:29-30. Disponible sur : [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/29-30/2019\\_29-30\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/29-30/2019_29-30_1.html).
5. Nouyrigat E, Revel-Delhom C, Cheddani L. Haute Autorité de Santé - Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours - Note de cadrage. Has Santé. 2020.1-15. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3260825/fr/risque-cardiovasculaire-global-en-prevention-primaire-et-secondaire-evaluation-et-prise-en-charge-en-medecine-de-premier-recours-note-de-cadrage](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260825/fr/risque-cardiovasculaire-global-en-prevention-primaire-et-secondaire-evaluation-et-prise-en-charge-en-medecine-de-premier-recours-note-de-cadrage).
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J Internet* 2020;41:111-88. Disponible sur : <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353>.
7. Isnard R, Lacroix D. Item 218 - UE 8 - Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade polyathéromateux. In: *Cardiologie*. 2<sup>e</sup> Edition. Issy-les-Moulineaux Cedex: Elsevier Masson SAS, 2015:3-10.
8. OMS | Facteurs de risque. Disponible sur : [https://www.who.int/topics/risk\\_factors/fr/](https://www.who.int/topics/risk_factors/fr/).
9. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins, 1999.1481-92. Disponible sur : <http://www.circulationaha.org>.
10. Isnard R, Lacroix D. Item 219 - UE 8 - Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention. In: *Cardiologie*. 2<sup>e</sup> Edition. Issy-les-Moulineaux Cedex: Elsevier Masson SAS, 2015:11-24.
11. Haute autorité de santé. Deuxième chapitre : Évaluation du niveau de risque cardio-vasculaire du patient. HAS. Saint-Denis, 2017.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens Internet* 2018;36:1953-2041. Disponible sur : <https://journals.lww.com/00004872-201810000-00002>.
13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis Internet* 2016;252:207-74. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915016302143>.

14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
15. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701.
16. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Correction to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (*Diabetologia*, (2018), 61, 12, (2461-2498), 10.1007/s00125-01. *Diabetologia* 2019;221-8.
17. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019. *Médecine des Mal Métaboliques* 2019;13:711-32.
18. Butty A, Nicolas P, Nanchen D. Nouvelles recommandations européennes et américaines pour les dyslipidémies: similitudes et différences. *Rev Med Suisse Internet* 2020;16:438-43. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-684/Nouvelles-recommandations-europeennes-et-americaines-pour-les-dyslipidemies-similitudes-et-differences>.
19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA 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 Internet* 2019;139:E1082-143. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586774>.
20. SABA G, WEILL A, PAITA M, RICORDEAU P. Instauration des traitements médicamenteux hypolipémiants en France en 2002. *Rev médicale l'assurance Mal Internet* 2003;34:221-31. Disponible sur : [https://www.ameli.fr/sites/default/files/2003-12\\_medicaments-hypolipemiants-france\\_revue-medicale-assurance-maladie-2003-4\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/2003-12_medicaments-hypolipemiants-france_revue-medicale-assurance-maladie-2003-4_assurance-maladie.pdf).
21. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Améliorer système de santé les dépenses Sommaire. Paris, 2020. Disponible sur : [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/2020-07\\_rapport-propositions-pour-2021\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2020-07_rapport-propositions-pour-2021_assurance-maladie.pdf).
22. Rémunération sur objectifs : Médecin traitant de l'adulte | ameli.fr | Médecin. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/herault/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs/medecin-traitant-adulte>.
23. Société Française de Cardiologie. HeartScore. 2019. Disponible sur : <https://www.heartscore.org/>.
24. Société Française de Cardiologie. Recommandations ESC 2019 : Dyslipidémies. 2019. Disponible sur : <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Recommandations-ESC-2019-Dyslipidemies>.
25. Dibao-Dina C, Pouchain D, Partouche H, Letrllart L, Boussageon R, Conseil scientifique du Collège national des généralistes enseignants. De la prise en charge centrée sur les facteurs de risque cardiovasculaire à la prise en charge centrée sur le patient « à risque cardiovasculaire ». *Exercer* 2019;316-9.
26. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux. INESSS - Prévention des maladies cardiovasculaires. Outil d'aide à la décision. 2017. 2017. Disponible sur : <http://calculatricercv.inesss.qc.ca/>.
27. Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé. Le rôle des statines dans la prévention primaire

- des incidents cardiovasculaires - Outil interactif. KCE. 2019. Disponible sur : <https://www.statines.kce.be/fr/>.
28. Béliard S, Cariou B, Gautier T, Nobecourt E, Valéro R. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme. EMC - Endocrinol - Nutr Internet 2019;1-21. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1297616/metabolisme-des-lipides-et-des-lipoproteines-chez->.
  29. Gautier T, Masson D, Lagrost L. Métabolisme des lipides et des lipoprotéines chez l'homme. EMC - Endocrinol - Nutr Internet Elsevier BV, 2010;7:1-16. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1155194110512605>.
  30. Lagrost L, Masson D, Chapman J. Lipoprotéines et métabolisme lipidique - Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose | La Santé au Coeur de nos Artères. NSFA. 2020. Disponible sur : <https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/lipoproteines-et-metabolisme-lipidique/>.
  31. Schneider S, Bertin E, Delarue J, Pigeys M. Item 220 - UE 8 Dyslipidémies Item 326 - UE 10 Hypolipémiants et médicaments du diabète. In: Collège des Enseignants de Nutrition, éditeur. In: Nutrition. 2° Edition. Issy les Moulineaux: Elsevier Masson, 2015:95-111.
  32. Young J. Items 219, 220 - UE 8 Facteurs de risque cardiovasculaire, prévention. Dyslipidémies. In: Collège des Enseignants D'Endocrinologie, éditeur. In: Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques Internet. 3° Edition. Yssy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2016:163-92. Disponible sur : <http://www.sfendocrino.org/article/801/polycopie-des-enseignants-en-endocrinologie-diabete-et-maladies-metaboliques-3eme-edition-2016-sommaire>.
  33. Lecoffre C. Cholestérol Ldl Chez Les Adultes En France Métropolitaine : Concentration Moyenne, Connaissance Et Traitement En 2015, Évolutions Depuis 2006 / Ldl Cholesterol in Adults in Metropolitan France: Mean Concentration, Awareness and Treatment in 2015, and Tren. 2018;710-8.
  34. Blacher J, Gabet A, Vallée A, et al. Prevalence and management of hypercholesterolemia in France, the Esteban observational study. Medicine (Baltimore) Internet NLM (Medline), 2020;99:e23445. Disponible sur : <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000023445>.
  35. Abbafati C, Machado DB, Cislighi B, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Internet Lancet Publishing Group, 2020;396:1223-49. Disponible sur : [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com).
  36. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J Internet 2017;38:2459-72. Disponible sur : <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/32/2459/3745109>.
  37. Wilson PWF, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. Arterioscler An Off J Am Hear Assoc Inc Internet 1988;8:737-41. Disponible sur : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.8.6.737>.
  38. Holmes M V., Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. Eur Heart J Internet Oxford University Press, 2015;36:539-50. Disponible sur : <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/9/539/506920>.
  39. Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, Zayed MA, Al-Aly Z. High density lipoprotein

- cholesterol and the risk of all-cause mortality among U.S. veterans. Clin J Am Soc Nephrol Internet American Society of Nephrology, 2016;11:1784-93. Disponible sur : [www.cjasn.org](http://www.cjasn.org).
40. Collège de la Haute Autorité de Santé. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. HAS. 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir5/rapport\\_dyslipidemies\\_pour\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir5/rapport_dyslipidemies_pour_mel.pdf).
  41. Haute Autorité de Santé - Dyslipidémies : face au doute sur l'impartialité de certains de ses experts, la HAS abroge sa recommandation. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2885402/fr/dyslipidemies-face-au-doute-sur-l-impartialite-de-certains-de-ses-experts-la-has-abroge-ses-recommandations](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2885402/fr/dyslipidemies-face-au-doute-sur-l-impartialite-de-certains-de-ses-experts-la-has-abroge-ses-recommandations).
  42. Allen J, Gay B, Crebolder H, Heyrman J, Svab I, Ram P. La Definition Europeenne de la médecine générale - Médecine de famille. WONCA Europe. Barcelone, 2002. Disponible sur : [https://www.cnge.fr/media/docs/cnge\\_files/file\\_manager/congres\\_clermont\\_2013/Definition\\_Europeenne\\_de\\_la\\_Medecine\\_Generale\\_Wonca\\_Europe\\_2002.pdf](https://www.cnge.fr/media/docs/cnge_files/file_manager/congres_clermont_2013/Definition_Europeenne_de_la_Medecine_Generale_Wonca_Europe_2002.pdf).
  43. Compagnon L, Bail P, Huez J-F, et al. Définitions et descriptions des compétences en médecine générale. Exercer Internet 2013;24:148-55. Disponible sur : [https://bv.univ-poitiers.fr/access/content/group/edb1a182-b8f3-4062-aa81-5283b64b421a/resspub/6\\_Enseignements\\_theoriques/Outils\\_pedagogiques/Seminaires\\_2013/S1/Biblio/2013\\_Definition\\_compétences\\_MG\\_Compagnon\\_Exercer\\_108.pdf](https://bv.univ-poitiers.fr/access/content/group/edb1a182-b8f3-4062-aa81-5283b64b421a/resspub/6_Enseignements_theoriques/Outils_pedagogiques/Seminaires_2013/S1/Biblio/2013_Definition_compétences_MG_Compagnon_Exercer_108.pdf).
  44. Farnier M. PCSK9: From discovery to therapeutic applications. Archives of Cardiovascular Diseases. Elsevier Masson SAS, 2014.58-66. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24373748/>.
  45. Béliard S. Nouveaux traitements des dyslipidémies : la révolution des biothérapies. MCED 2018;95.
  46. Recommandations Dyslipidémies - VIDAL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dyslipidemies-1469.html#la-maladie>.
  47. HAS. Fiche mémo Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. 2017;1-10. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir5/synthese\\_fiche\\_memo\\_dyslipidemies\\_v3.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir5/synthese_fiche_memo_dyslipidemies_v3.pdf).
  48. 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). Presse Med Internet Elsevier Masson SAS, 2013;42:930-50. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498213004107>.
  49. Comment se transmet l'Hypercholestérolémie Familiale ? - ANHET.f. Disponible sur : <https://www.anhet.fr/transmission>.
  50. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Dis Prim Internet 2017;3:17093. Disponible sur : <http://www.nature.com/articles/nrdp201793>.
  51. Watts GF, Gidding SS, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. Nat Rev Cardiol Internet Nature Research, 2020;17:360-77. Disponible sur : <http://www.nature.com/articles/s41569-019-0325-8>.
  52. Rabès JP, Béliard S, Carrié A. Familial hypercholesterolemia: Experience from France. Current Opinion in Lipidology. 2018.65-71. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29389714>.

53. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol Internet Elsevier USA*, 2018;72:662-80. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718350654>.
54. Pang J, Sullivan DR, Brett T, Kostner KM, Hare DL, Watts GF. Familial Hypercholesterolaemia in 2020: A Leading Tier 1 Genomic Application. *Hear Lung Circ Internet* 2020;29:619-33. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1443950619315525>.
55. Ferrières J, Bruckert, Béliard S, et al. Familial hypercholesterolemia: A largely underestimated cardiovascular risk. *Ann Cardiol Angeiol (Paris) Internet Elsevier Masson SAS*, 2018;67:1-8. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2017.04.015>.
56. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J Internet Narnia*, 2013;34:3478-90. Disponible sur : <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/eh273>.
57. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia among the General Population and Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Internet Lippincott Williams and Wilkins*, 2020;141:1742-59. Disponible sur : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>.
58. Arnett DK, Roger Blumenthal C-CS, Michelle Albert C-CA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:563-95.
59. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med Internet* 2019;381:1547-56. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31618540>.
60. Alonso R, de Isla LP, Muñoz-Grijalvo O, Mata P. Barriers to early diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia: Current perspectives on improving patient care. *Vascular Health and Risk Management. Dove Press*, 2020.11-25. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32021224>.
61. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication. *J Clin Endocrinol Metab Internet* 2012;97:3956-64. Disponible sur : <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-1563>.
62. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: Prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J Internet Oxford Academic*, 2015;36:560-5. Disponible sur : <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu058>.
63. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Internet BMJ Publishing Group*, 2017;7:e016461. Disponible sur : <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-016461>.
64. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2553-66.

65. Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol Internet* 2020;5:217. Disponible sur : <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2758279>.
66. Vallejo-Vaz AJ, Marco M De, Stevens CAT, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis Internet Elsevier*, 2018;277:234-55. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915018313595>.
67. Bérard E, Bongard V, Haas B, et al. Prevalence and Treatment of Familial Hypercholesterolemia in France. *Can J Cardiol Internet* 2019;35:744-52. Disponible sur : <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2002029747%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2019.02.013>.
68. Ferrieres J, Combis MS, Verdier C, et al. Big data and lipoproteins: prevalence of dyslipidemias in 100 762 individuals. *Eur Heart J Internet* 2016;37:11. Disponible sur : <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2016/What-s-new-in-hereditary-dyslipidaemia/137399-big-data-and-lipoproteins-prevalence-of-dyslipidemias-in-100-762-individuals#abstract>.
69. Béliard-Lasserre S. Registre national de l'hypercholestérolémie familiale : pourquoi et comment ? *Médecine des Mal Métaboliques Internet Elsevier Masson s.r.l.*, 2020;14:518-23. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1957255720001996>.
70. Béliard S, Millier A, Carreau V, et al. The very high cardiovascular risk in heterozygous familial hypercholesterolemia: Analysis of 734 French patients. *J Clin Lipidol Internet Elsevier Ltd*, 2016;10:1129-1136.e3. Disponible sur : <http://www.lipidjournal.com/article/S1933287416302264/fulltext>.
71. Pang J, Chan DC, Hu M, et al. Comparative aspects of the care of familial hypercholesterolemia in the "Ten Countries Study". *J Clin Lipidol Internet Elsevier Ltd*, 2019;13:287-300. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933287419300261>.
72. Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJP, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: A study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis Internet Elsevier*, 2014;233:219-23. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915013007739>.
73. Benn M, Watts GF, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J Internet* 2016;37:1384-94. Disponible sur : <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw028>.
74. FHSC registry - European Atherosclerosis Society. Disponible sur : [https://www.eas-society.org/page/fhsc\\_registry](https://www.eas-society.org/page/fhsc_registry).
75. Groselj U, Kovac J, Sustar U, et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis Internet Elsevier Ireland Ltd*, 2018;277:383-91. Disponible sur : <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021915018311705/fulltext>.
76. Kramer AI, Trinder M, Brunham LR. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019.1322-31. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X19304337>.

77. Haralambos K, Whatley SD, Edwards R, et al. Clinical experience of scoring criteria for Familial Hypercholesterolaemia (FH) genetic testing in Wales. *Atherosclerosis Internet Elsevier Ireland Ltd*, 2015;240:190-6. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915015001495>.
78. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. *Atheroscler Suppl Internet Elsevier*, 2017;30:77-85. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567568817300612>.
79. Bell DA, Pang J, Burrows S, et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: An Australian experience. *Atherosclerosis Internet Elsevier Ireland Ltd*, 2015;239:93-100. Disponible sur : <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/S002191501401658X/fulltext>.
80. Farnier M, Civeira F, Descamps O, Kawashiri M, Grigore L, Vohnout B. How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolaemia diagnosis and treatment. *Atheroscler Suppl Internet* 2017;26:25-35. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434482>.
81. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol Internet Nature Publishing Group*, 2019;16:9-20. Disponible sur : <http://www.nature.com/articles/s41569-018-0052-6>.
82. Chan DC, Pang J, Hooper AJ, et al. A Comparative Analysis of Phenotypic Predictors of Mutations in Familial Hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl Internet Elsevier BV*, 2018;32:68. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567568818302083>.
83. Marteau T, Senior V, Humphries SE, et al. Psychological impact of genetic testing for familial hypercholesterolemia within a previously aware population: A randomized controlled trial. *Am J Med Genet Internet Wiley*, 2004;128A:285-93. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.30102>.
84. Lee S, Akioyamen LE, Aljenedil S, Rivière JB, Ruel I, Genest J. Genetic testing for familial hypercholesterolemia: Impact on diagnosis, treatment and cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol Internet SAGE Publications Inc.*, 2019;26:1262-70. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30755017/>.
85. Assistance Publique Hôpitaux de Marseille. DECHOL 13 : Un parcours de soins Ville-Hôpital exemplaire pour l'hypercholestérolémie familiale. 2018. Disponible sur : <http://fr.ap-hm.fr/actu/dechol-13-un-parcours-de-soins-ville-hopital-exemplaire-pour-l-hypercholesterolemie-familiale>.
86. L'Hypercholestérolémie Familiale en chiffres - ANHET.f. Disponible sur : <https://www.anhet.fr/chiffres-cles>.
87. Béliard S, Carreau V, Carrié A, et al. Improvement in LDL-cholesterol levels of patients with familial hypercholesterolemia: Can we do better? Analysis of results obtained during the past two decades in 1669 French subjects. *Atherosclerosis Internet Elsevier*, 2014;234:136-41. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021915014001191>.
88. Kastelein JJP, Hovingh GK, Langslet G, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol Internet Elsevier Ltd*, 2017;11:195-203.e4. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933287416304512>.

89. Hovingh GK, Raal FJ, Dent R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol Internet Elsevier Ltd*, 2017;11:1448-57. Disponible sur : <http://www.lipidjournal.com/article/S1933287417304488/fulltext>.
90. Bell DA, Garton-Smith J, Vickery A, et al. Familial Hypercholesterolaemia in Primary Care: Knowledge and Practices among General Practitioners in Western Australia. *Hear Lung Circ Internet* 2014;23:309-13. Disponible sur : [https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506\(13\)01140-2/fulltext](https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506(13)01140-2/fulltext).
91. Batais MA, Almigbal TH, Bin Abdulhak AA, Altaradi HB, AlHabib KF. Assessment of physicians' awareness and knowledge of familial hypercholesterolemia in Saudi Arabia: Is there a gap? van Wouwe JP, éditeur. *PLoS One Internet Public Library of Science*, 2017;12:e0183494. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817709>.
92. Pang J, Sullivan DR, Harada-Shiba M, et al. Significant gaps in awareness of familial hypercholesterolemia among physicians in selected Asia-Pacific countries: A pilot study. *J Clin Lipidol Internet Mosby, Inc*, 2015;9:42-8. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933287414003353>.
93. Reynaud C, Hacquin L, Robert-Tissot C, Goffe D. LA CONVENTION NATIONALE ORGANISANT LES RAPPORTS ENTRE LES MEDECINS LIBERAUX ET L'ASSURANCE MALADIE. 2016. Disponible sur : [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Dossier\\_de\\_presse\\_convention\\_medicale\\_final.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Dossier_de_presse_convention_medicale_final.pdf).
94. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol Internet Elsevier Ltd*, 2017;11:260-71. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933287417300077>.
95. Peterson RA. Une méta-analyse du coefficient alpha de Cronbach. *Rech Appl en Mark (French Ed Internet SAGE Publications*, 1995;10:75-88. Disponible sur : <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/076737019501000204>.
96. Kappa de Cohen — Wikipédia. Disponible sur : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Kappa\\_de\\_Cohen#cite\\_note-1](https://fr.wikipedia.org/wiki/Kappa_de_Cohen#cite_note-1).
97. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics Internet JSTOR*, 1977;33:159. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/843571/>.
98. Démographie des professionnels de santé - DREES. Disponible sur : <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>.
99. Gerard-Varet J-F. SITUATION AU 1 er JANVIER 2020 ATLAS DE LA DÉMOGRAPHIE. Paris, 2020. Disponible sur : [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse\\_etude/1grhel2/cnom\\_atlas\\_demographie\\_medicale\\_2020\\_tome1.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1grhel2/cnom_atlas_demographie_medicale_2020_tome1.pdf).
100. Schofield J, Kwok S, France M, et al. Knowledge gaps in the management of familial hypercholesterolaemia. A UK based survey. *Atherosclerosis Internet* 2016;252:161-5. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915016303082>.
101. Pang J, Hu M, Lin J, et al. An enquiry based on a standardised questionnaire into knowledge, awareness and preferences concerning the care of familial hypercholesterolaemia among primary care physicians in the Asia-Pacific region: the "Ten Countries Study". *BMJ Open Internet* 2017;7:e017817. Disponible sur : <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-017817>.

102. Foody JM. Familial Hypercholesterolemia: An Under-recognized but Significant Concern in Cardiology Practice. *Clin Cardiol Internet John Wiley & Sons, Ltd*, 2014;37:119-25. Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1002/clc.22223>.
103. Kwok S, Pang J, Adam S, Watts GF, Soran H. An online questionnaire survey of UK general practitioners' knowledge and management of familial hypercholesterolaemia. *BMJ Open Internet British Medical Journal Publishing Group*, 2016;6:e012691. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28186938>.
104. Buyck J-F, Goupil C, Tallec A. Connaissance et prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale par les médecins généralistes des Pays de la Loire Exploitations du Panel dans le cadre du Projet FH Le Panel médecins généralistes libéraux Champ du Panel. 2016.
105. Boucher A. 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. Université de Poitiers, 2020. Disponible sur : <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/4fba9882-a7c1-41b6-943b-f094e037be3e>.
106. Rangarajan N, Balasubramanian S, Pang J, Watts GF. Knowledge and Awareness of Familial Hypercholesterolaemia among Registered Medical Practitioners in Tamil Nadu: Are They Suboptimal? *J Clin DIAGNOSTIC Res Internet* 2016;10:OC52-6. Disponible sur : [http://jcdr.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=5&page=OC52&issn=0973-709x&id=7893](http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=5&page=OC52&issn=0973-709x&id=7893).
107. Vimont A. Étude longitudinale au sein des données du registre national de la NSFA. Evaluation du parcours DéChol PACA. 2021.
108. PAYEN-REVOL I. Mise en place d'un programme expérimental d'optimisation du repérage et de la prise en charge des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale sur le territoire des Bouches du Rhône : DECHOL13. Université Paris Descartes. Paris Descartes, 2019. Disponible sur : <https://www.worldcat.org/search?q=no%3A1101665718>.
109. DECHOL 13 : un parcours de soins Ville-Hôpital exemplaire pour l'hypercholestérolémie familiale | AP-HM. Disponible sur : <http://fr.ap-hm.fr/actu/dechol-13-un-parcours-de-soins-ville-hopital-exemplaire-pour-l-hypercholesterolemie-familiale>.
110. Dupouy C. Motivations et freins des Médecins Généralistes à participer à un parcours de soins sur l'Hypercholestérolémie Familiale. 2018. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01962211>.
111. Rabès J-P, Béliard S, Carrié A. Familial hypercholesterolemia: experience from France. *Curr Opin Lipidol Internet* 2018;29:65-71. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29389714>.
112. Withycombe B, Winden JC, Hassanyn R, Duell PB, Ito MK. The extent of familial hypercholesterolemia instruction in US schools and colleges of medicine, pharmacy, and osteopathic medicine. *J Clin Lipidol Internet Elsevier Ltd*, 2015;9:281-8. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933287415000938>.
113. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, et al. Familial hypercholesterolaemia: A model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl Internet* 2011;12:221-63. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156756881100002X>.
114. Catapano AL, Wiklund O. Think Again About Cholesterol Survey. *Atheroscler Suppl Internet Elsevier Ireland Ltd*, 2015;20:1-5. Disponible sur : [http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688\(15\)30011-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5688(15)30011-8).

115. Deluzarche C. Quelles sont les maladies génétiques les plus courantes ? Futura Santé. 2021. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/maladie-genetique-sont-maladies-genetiques-plus-courantes-15461/>.
116. Weng SF, Kai J, Andrew Neil H, Humphries SE, Qureshi N. Improving identification of familial hypercholesterolaemia in primary care: Derivation and validation of the familial hypercholesterolaemia case ascertainment tool (FAMCAT). *Atherosclerosis Internet Elsevier Ireland Ltd*, 2015;238:336-43. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915014016566>.
117. Brett T, Qureshi N, Gidding S, Watts GF. Screening for familial hypercholesterolaemia in primary care: Time for general practice to play its part. *Atherosclerosis*. 2018.399-406. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002191501831325X>.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire international original de 19 questions publié par Bell et Coll. <sup>90</sup>.

**Questionnaire on knowledge and awareness of familial hypercholesterolemia (FH) administered to Saudi physicians.**

**The survey is anonymous and participation is not obligatory.**

### **Section 1: Physician's Demographics**

1. **What is your age?**

\_\_\_\_\_ Years

2. **What is your gender?**

- Male
- Female

3. **What is your primary medical specialty?**

- Family Medicine  Cardiology
- Endocrinology  OB/GYN
- Internal medicine
- Pediatrics

4. **What is your level of training?**

- Resident  Registrar
- Consultant

5. **How many years have you been in practice since completing your medical school?**

\_\_\_\_\_ # of years

### **Section 2:**

6. **How familiar are you with familial hypercholesterolemia? Please use a 10-point scale where 1 means "Not at all familiar" and 10 means "Extremely familiar".**

<b>1</b> <b>Not at all</b> <b>familiar</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b> <b>Extremely</b> <b>familiar</b>

*The following questions are specific to familial hypercholesterolemia. Please respond to the best of your knowledge, and if you are unsure on any question, select "Don't know."*

7. Which one description below best describes familial hypercholesterolemia?
- The presence of family members with diagnosed high cholesterol
  - A genetic disorder that is characterized by very high cholesterol and a family history of premature heart disease
  - The presence of multiple lipid abnormalities that may be genetic in nature
  - An ultra-rare, potentially fatal condition caused by cholesterol levels that can be up to six times the normal level
  - Don't know
8. What is the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in general population?
- 1 in 100 persons
  - 1 in 500 persons
  - 1 in 1,000 persons
  - 1 in 2,000 persons
  - 1 in 5,000 persons
  - Don't know
9. What is the likelihood that first-degree relatives (i.e. parents, siblings and children) of someone who has familial hypercholesterolemia will also have FH themselves?
- 0%
  - 25%
  - 50%
  - 75%
  - 100%
  - Don't know
10. Across all age groups, how much greater is the risk of premature coronary heart disease (CHD) in untreated familial hypercholesterolemia patients compared to the general population? *Please answer to the best of your knowledge.*
- 2 times greater
  - 5 times greater
  - 10 times greater
  - 20 times greater
  - Don't know
11. When you are assessing a patient's family history, at what age for males and females do you consider heart disease to be premature?
- Premature heart disease in Males: \_\_\_\_\_ # Years of age or younger
  - Premature heart disease in Females: \_\_\_\_\_ # Years of age or younger
  - Don't know
12. In patients with documented premature coronary artery disease which one of the following do you routinely carry out?
- Examine for arcus cornealis
  - Examine for tendon xanthomata
  - Take a detailed family history of coronary artery disease
  - Screen close relatives for hypercholesterolemia
  - All off the above
  - None of the above
13. An accurate diagnosis of FH can only be made via genetic testing. *Is this statement true or false?*
- True
  - False
  - Don't know

14. Which, if any, of the following have been recognized to further increase the cardiovascular risk of someone with familial hypercholesterolemia? *Please select all that apply.*
- Elevated Lipoprotein(a)  Smoking
  - Elevated C-reactive protein
  - Type 2 Diabetes  None of the above
  - Don't know
15. In your view, which healthcare providers would be most effective at early detection of familial hypercholesterolemia and screening first-degree relatives? *Please select up to two.*
- Lipid specialists  PCPs  Cardiologists  Pediatricians
  - OB/GYNs
  - Endocrinologists
  - Other (please specify)
16. Have you ever diagnosed patient with FH?
- Yes
  - No
17. Have you ever followed patient with FH?
- Yes  No
  - Don't remember
18. Which one of the following choices could help you in the detection of FH in your practice?
- Laboratory comment on lipid profile alerting a possible FH  Alert by the clinical software system in your practice  Direct telephone call from the laboratory  All of the above  None of the Above
  - Other (please specify)
  - Don't know
19. If you have patients with FH under your care do you routinely screen their close relatives for this condition with lipid profile?
- Yes, patient's children only
  - Yes, patient's children and other close relatives
  - No
  - Not applicable
20. Are you aware of these Clinical diagnostic algorithms to diagnose patients with FH?
- |  |                           |                          |
|--|---------------------------|--------------------------|
| <input type="radio"/> The Simon Broome criteria                    | <input type="radio"/> Yes | <input type="radio"/> No |
| <input type="radio"/> The Dutch Lipid Clinic Network DLCN criteria | <input type="radio"/> Yes | <input type="radio"/> No |
| <input type="radio"/> The US MedPed Program                        | <input type="radio"/> Yes | <input type="radio"/> No |

21. **At what age would you test young individual for hypercholesterolemia in a family with premature coronary heart disease?**
- 0-6 years
  - 7-12 years
  - 13-18 years
  - None of the above
  - Don't know
22. **Are you aware of the cascade screening for patient with familial hypercholesterolemia?**
- Yes
  - No
23. **Are you aware of any specialist clinical services for lipid disorders to whom you can refer patients?**
- Yes
  - No
24. **An LDL target for adults with FH is:**
- < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL)
  - < 2.5 mmol/L (< 100 mg/dL)
  - < 3.3 mmol/L (< 130 mg/dL)
  - Don't know
25. **An LDL target for FH adults with known CHD or diabetes is:**
- < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL)
  - < 2.5 mmol/L (< 100 mg/dL)
  - < 3.3 mmol/L (< 130 mg/dL)
  - Don't know
26. **Patients with FH should receive which one of the following medication as first-line treatment? Please select one option only.**
- Exchange resins / bile acid sequestrates
  - Ezetimibe
  - Statins
  - Fibrates
  - Nicotinic acid
  - Don't know
27. **Which drug combinations do you use to treat sever hypercholesterolemia? Please select all that apply**
- Statin + Exchange resins / bile acid sequestrates
  - Statin + Nicotinic acid
  - Statin + Ezetimibe
  - Statin + Ezetimibe+ Nicotinic acid
  - Statin + Ezetimibe + Exchange resins / bile acid sequestrates
  - Other (please specify)
  - None of the above
28. **Are you aware to these medications for FH patients beside statins?**
- PCSK9 inhibitors  Yes  No
  - Lomitapide (MTP) inhibitor.  Yes  No
  - Mipomersen (an antisense oligonucleotide inhibitor)  Yes  No

## Annexe 2 : Questionnaire de 26 questions sur la pratique des médecins généralistes Français concernant le dépistage et la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale envoyé au cours de l'étude.

Ce questionnaire pouvait aussi être rempli en ligne à l'adresse suivante : <https://forms.gle/qRDXxa3k54sC7RCS7>

### L'hypercholestérolémie familiale quand y penser, que faire ?

#### Pratique des médecins généralistes Français concernant le dépistage et la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale.

Bonjour,

Je m'appelle Lionel Bert, et je suis interne en médecine générale à Marseille.

Je réalise une thèse sur l'hypercholestérolémie familiale (HF).

Je souhaite vous demander, à vous médecins généralistes, qui **êtes au cœur des soins premiers**, qui êtes amenés à dépister les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale comment vous les prenez en charge.

La **recherche de cas index** est primordiale pour le dépistage de cette maladie. Et l'efficacité de cette approche repose sur une prise en charge précoce et donc sur **l'implication des médecins généralistes principaux acteurs** des soins primaires.

Pour participer à cette étude, nous vous demandons de remplir ce questionnaire qui vous prendra environ 5-10 minutes maximum.

Vous êtes concernés si vous êtes **un médecin généraliste thésé**.

Ce questionnaire est basé sur le questionnaire international publié dans l'étude de Bell et collaborateur<sup>90</sup> puis repris dans plus de 16 pays depuis<sup>101</sup>. Il nous permettra de comparer les données françaises aux données internationales.

Les résultats obtenus feront l'objet de ma thèse et pourront être publiés dans des journaux locaux et/ou internationaux.

Les informations individuelles que vous allez nous communiquer sont strictement confidentielles, anonymes et ne seront pas disponibles publiquement. Nous ne collecterons pas de données à caractère personnelle.

Ce travail de thèse en médecine générale est effectué sous la direction des Dr Sophie BELIARD (Endocrinologie, Hôpital La Conception, Marseille) et Dr Malika GHALI (Maître de conférences en médecine générale).

Les résultats obtenus feront l'objet de ma thèse et pourraient être publiés dans des journaux locaux et/ou internationaux.

**Chères consœurs, chers confrères, merci d'avance pour votre aide et pour votre participation à cette étude.**

#### **Vous trouverez une fiche réflexe et des coordonnées utiles à la fin du questionnaire en ligne.**

Ce questionnaire peut aussi être rempli directement en ligne à l'adresse suivante :

**<https://forms.gle/qRDXxa3k54sC7RCS7>**

Pour toutes questions supplémentaires merci de me contacter par mail : [lionel.bert.0@gmail.com](mailto:lionel.bert.0@gmail.com)



- Oui, je suis d'accord pour participer à cette étude.
- Oui, je suis un(e) médecin généraliste thésé(e).

1. Quel est votre âge ? \_\_\_\_\_ ans
2. Vous êtes :  Un homme  
 Une femme  
 Je ne souhaite pas le préciser
3. Depuis combien d'années pratiquez-vous ? \_\_\_\_\_ ans
4. Approximativement, combien de patient avez-vous en charge ? \_\_\_\_\_ patients

5. Quel est votre temps de pratique ? Votre réponse doit faire 100%.

Libéral \_\_\_\_\_ %  
Hôpital \_\_\_\_\_ %  
Recherche / autre \_\_\_\_\_ %  
Total 100 %

6. Votre activité principale est ?

- Urbaine  
 Rurale

7. Connaissez-vous l'hypercholestérolémie familiale ?

Merci d'utiliser l'échelle de 1 à 7 ci-dessous.

1	2	3	4	5	6	7
<input type="checkbox"/> Aucune connaissance	<input type="checkbox"/> Spécialiste					

8. D'après vous, quelles sont les caractéristiques de l'hypercholestérolémie familiale ?

(Merci de ne cocher qu'une seule proposition).

- La présence d'un membre de la famille avec un diagnostic de cholestérol élevé  
 Une maladie génétique caractérisée par un taux de cholestérol très élevé et des antécédents familiaux de maladie cardiaque prématurée  
 La présence d'anomalies au bilan lipidique qui peuvent être de nature génétique  
 Des conditions ultra-rares et potentiellement mortelles causées par des niveaux de cholestérol pouvant atteindre jusqu'à six fois le niveau normal  
 Autres (veuillez préciser)

\_\_\_\_\_  
 Je ne sais pas

9. Lequel des profils lipidiques suivants correspond le mieux au diagnostic d'hypercholestérolémie familiale ?

	Normes	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E
Cholestérol total	< 2.1 g/L	2.3	2.4	3.1	2.1	2.8
Triglycéride	< 1.5 g/L	3.0	10.8	1.0	1.15	0.9
HDL cholestérol	< 0.4 g/L	0.3	0.4	0.4	0.66	1.35
LDL cholestérol	< 1.35 g/L	1.5	-	2.5	1.2	1.3

10. Laquelle des propositions suivantes pourrait vous aider à détecter l'hypercholestérolémie familiale (HF) dans votre pratique quotidienne ?

- Alerte de laboratoire sur un profil lipidique pouvant être compatible avec une éventuelle hypercholestérolémie familiale
- Alerte par le logiciel clinique que vous utilisez
- Appel téléphonique du laboratoire
- Toutes ces réponses
- Autre (veuillez préciser)
- Je ne sais pas

11. Quel est la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale en France ?

- 1/100 personnes
- 1/250 personnes
- 1/1000 personnes
- 1/2000 personnes
- 1/5000 personnes
- Je ne sais pas

12. Quelle est la probabilité que les apparentés au premier degré (parents, frères, sœurs et enfants) d'une personne atteinte d'hypercholestérolémie familiale soient atteints de la maladie ?

- 0 %
- 25 %
- 50 %
- 75 %
- 100 %
- Je ne sais pas

13. Le risque de maladie coronarienne prématurée est augmenté chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale non traitée d'un facteur :

- 2
- 5
- 10
- 20
- 50
- Je ne sais pas

14. Lorsque vous évaluez les antécédents familiaux d'un patient, à quel âge pour les hommes et les femmes considérez-vous que les maladies cardiaques sont « prématurées » ?

Maladies cardiaques sont « prématurées »

Chez l'**homme** : \_\_\_\_\_ ans ou moins  Je ne sais pas

Chez la **femme** : \_\_\_\_\_ ans ou moins  Je ne sais pas

15. Quelle est votre attitude clinique devant un patient atteint d'une maladie coronarienne prématurée ?

- Recherche d'arcs cornéens
- Recherche de xanthomes tendineux
- Recherche d'antécédents familiaux de maladie coronarienne
- Prescrire un bilan lipidique aux proches pour dépister une hypercholestérolémie
- Toutes les propositions ci-dessus
- Je ne sais pas

16. Connaissez-vous ces algorithmes de diagnostic pour l'aide au diagnostic des patients atteints d'Hypercholestérolémie familiale ?

- |  |                              |                              |
|--|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Les critères de Simon Broome :  | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| <input type="checkbox"/> Les critères du Network de la Dutch Lipid Clinic :<br>(DLCN Criteria) | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| <input type="checkbox"/> Le Programme US MedPed :  | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

17. L'énoncé suivant est-il vrai ou faux ?

Le diagnostic formel de l'hypercholestérolémie familiale repose sur la génétique ?

- Vrai
- Faux
- Je ne sais pas

18. Combien de patients atteints d'une hypercholestérolémie familiale suivez-vous actuellement ?

(Mettre 0 si aucun)

\_\_\_\_\_ patients

Je ne sais pas

19. Si vous suivez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, avez-vous prescrit un bilan lipidique aux apparentés au premier degré ?

(Merci de ne cocher qu'une seule proposition)

Non

Oui, aux enfants des patients seulement

Oui, aux enfants des patients et à leurs apparentés au premier degré

Je ne sais pas

20. A quel âge prescrivez-vous un bilan d'hypercholestérolémie chez les jeunes individus issus d'une famille avec une maladie coronarienne prématurée ?

0 – 6 ans

7 – 12 ans

13 – 18 ans

Aucune des propositions ci-dessus

Je ne sais pas

21. Quelle est la cible de LDLc pour les adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale ?

*(Veuillez sélectionner toutes les propositions qui vous semblent justes)*

LDLc < 0.7 g/L ou ≥ 50% de réduction par rapport au taux de base initial en prévention secondaire

LDLc < 1.3 g/L ou ≥ 50% de réduction par rapport au taux de base initial en prévention secondaire

LDLc < 1.3 g/L ou ≥ 50% de réduction par rapport au taux de base initial en prévention primaire

LDLc < 1.9 g/L ou ≥ 50% de réduction par rapport au taux de base initial en prévention primaire

LDLc < 1.9 g/L ou ≥ 50% de réduction par rapport au taux de base initial en prévention secondaire

Je ne sais pas

22. Quels médicaments utilisez-vous pour traiter l'hypercholestérolémie familiale ?

*(Veuillez sélectionner toutes les propositions qui vous semblent justes)*

LDL aphérèse

Chélateurs d'acide biliaire (Questran)

Ezetimibe

Statines

Fibrates

Aucune de ces propositions

23. Quels traitements utilisez-vous si l'objectif de LDLc n'est pas atteint après un traitement par statines ?

*(Veuillez sélectionner toutes les propositions qui vous semblent justes)*

- Statines + chélateurs d'acide biliaire (Questran)
- Statines + Ezetimibe
- Statines + Acide Nicotinique
- J'adresse à un spécialiste pour envisager un traitement par inhibiteur PCSK-9
- Aucune de ces propositions

24. A votre avis, quels professionnels de santé peuvent être impliqués pour détecter rapidement l'hypercholestérolémie familiale et dépister les parents au premier degré ?

(2 réponses maximum)

- Médecins généralistes
  - Cardiologues
  - Pédiatres
  - Gynécologues / Obstétriciens
  - Endocrinologues
  - Autres (merci de préciser)
- 

25. Connaissez-vous des services spécialisés pour la prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale auxquels vous pouvez adresser vos patients ?

- Oui
- Non

26. Avez-vous adressé des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale à ces services ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Je vous remercie pour avoir rempli ce questionnaire.