HAL
open science

Évaluation du parcours de soins (DECHOL 13) de l'hypercholestérolémie familiale

Fabien Pena

To cite this version:

Fabien Pena. Évaluation du parcours de soins (DECHOL 13) de l'hypercholestérolémie familiale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03464847

HAL Id: dumas-03464847

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03464847v1

Submitted on 3 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Evaluation du parcours de soins (DECHOL 13) de l'hypercholestérolémie familiale

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 10 Novembre 2021

Par Monsieur Fabien PENA

Né le 29 septembre 1993 à Villeneuve-Saint-Georges (94)

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 BELIARD Sophie	**Assesseur**
Madame le Docteur MONCLAR Marion	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Evaluation du parcours de soins (DECHOL 13) de l'hypercholestérolémie familiale

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 10 Novembre 2021

Par Monsieur Fabien PENA

Né le 29 septembre 1993 à Villeneuve-Saint-Georges (94)

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 BELIARD Sophie	**Assesseur**
Madame le Docteur MONCLAR Marion	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ 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

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

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

Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème 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
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
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

MM MICHOTEY 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

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

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

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

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

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)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

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	T. MARRIE (Canada)
Sir	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
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

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 HOSPITA
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)

ANGLAIS *11*

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

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)

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)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

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)

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 MEDICALE 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 ORTHOPEDIQUE 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 *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

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)
CUISSET 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 VISCERALE 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 *5402CHIRURGIE 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 *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

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 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)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (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)

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)

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

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

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

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

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

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

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

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)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *460*

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

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

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

IMMUNOLOGIE *4703*

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

FERON François (PR) (69ème section)

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)

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)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

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)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

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)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
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)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (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)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

'HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur René VALERO, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de diriger ce travail. Merci de m'avoir proposé ce sujet d'étude. Merci pour vos précieux conseils, pour tout le temps que vous m'avez consacré et pour votre patience. Être interne au sein de votre service a été une expérience très enrichissante. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Dr Sophie BELIARD, merci de l'honneur que vous me faites de juger ce travail, merci pour votre pédagogie et votre gentillesse. Un grand merci pour m'avoir également proposé ce sujet d'étude. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Dr Marion MONCLAR, merci pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Merci pour le regard que tu porteras sur ce travail. Soit assurée de ma sincère gratitude.

Mais également,

Aux médecins ayant accepté de répondre à mon questionnaire, à Hedi pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes conseils.
Aux médecins et services hospitaliers qui m'ont accompagné durant l'internat et qui ont participé à ma formation et mon épanouissement professionnel.

A mes amis

A Florian, bien plus qu'un ami, merci pour toutes ces parties endiablées sur FIFA en refaisant le monde, d'avoir été présent depuis le début et d'être un soutien énorme, A Rémi pour ta joie de vivre et tes « ragequit » qu'on aime tant, A Brian pour ta bonne humeur et tes plans festifs, A Baptiste pour tes apéros healthy et gourmands ainsi que pour tes filouteries en soirée, A Théo pour ta gentillesse et ta confiance même si tu ne veux pas revendre ton babyfoot, A Arthur pour ton humour et tes blagues et ton talent de « photoshoper », A Maxime pour tous ces doux mots adressés la famille.

Merci aux Khabas pour toutes ces aventures réalisées depuis le début, pour ces moments passés, les délires et fous rires, merci de m'avoir également supporté depuis toutes ces années, pas merci de ne pas m'avoir ramené mes Birk' de Croatie et un grand merci également à Maidou joyeuse nouvelle maman, à Marion, à Marie-So, à Mélanie, à Anaïs, à Magalie et Malo.

A Guillaume, merci pour ce binôme « Tic et Tac » pour faire face à toutes ces années d'études et les rendre plus agréables, merci pour cette complicité. Merci également à Kelly pour ta gentillesse, dédicace aux soirées films d'horreurs que tu aimes tant ! Et merci à Polpette pour ses regards qui jugent et aux aboiements de Hulk !

A Alexis, une de mes plus belles rencontre durant l'externat, merci tous ces moments de bonheurs et de fous rire partagés, merci pour ta précieuse amitié, à nos futurs projets pro, à ta générosité et à Solène pour ta gentillesse, vous faites une famille formidable.

A Astrid, merci pour ta joie de vivre que tu ne transmets rien qu'avec ton sourire et à Pilou pour ton agréable extravagance et ta bonne humeur, merci <3.

Aux cointernes des urgences adultes, notamment merci à Julie ma copine de blagues qui n'arrive pas encore à ma hauteur, à Marion pour ton rayonnement de joie et de positivité, à Ricco alias l'avion de chasse. Et aux partenaires des urgences pédiatriques, à Clémence même si tu t'en va loin de nous <3, à Lucille qui imite extrêmement bien le thon et aux autres avec qui ce stage est passé bien vite en votre compagnie. Merci aux cointernes qui ont fait un bout de chemin avec moi durant cet internat notamment Laura, Alex, Emilie et même dès l'externat en particulier Paupau et ClemClem et Anna et Malou, Julien.B même si on s'est moins vu ces derniers temps, toujours ravis de vous retrouver.

A Lolita et Cédric, merci pour votre bonne humeur, ces parties de pêche et surtout pour le futur four à pizza.

A Queja, merci pour ton humour si fin et si subtile surtout avec ton acolyte Tich', merci à Marine tata d'iléon, à Lucie et Charles pour ces parties des aventuriers du rail, pour ces moments partagés avec vous. A Florian pour tes précieux conseils et pour avoir été présent durant le stage d'endoc. A Alexis F, merci d'entretenir avec ces matchs de squash intenses autour d'anecdotes rigolotes, à Maxime pour ton énergie et cette expérience Mancunienne, merci à vos moitiés.

A ma famille

A vous mes parents, merci pour ce soutien sans faille, et qui sans vous rien n'aurait été possible. Merci d'avoir été présents et qui ont tout fait pour que ce jour soit réalisable.
A ma sœur, à mon frère et à mon beau-frère, qui ont toujours crus en moi et m'ont soutenu, je suis fier de vous et fier de vos filles qui sont nièces formidables : Eléna, Naomi, Alice.
A tous mes oncles et tantes, notamment merci à mon parrain Lalou, à ma tata Catherine pour ces bons petits plats, évidemment une énorme pensée à ma marraine tata Marie. A mes cousins et cousines, Matieu, Thomas, Adrien, Jenifer, Aurélie, Virginie, Antoine, Louis et petits cousins que j'aimerai voir plus souvent et qui ont m'ont accompagné durant toute mon enfance avec des souvenirs pleins la tête.
A ma mémé que j'aime, merci pour absolument tout, à ma mamie et mes grands-pères qui sont là-haut.

A ma belle-famille

A mes beaux-parents Véronique et Nicolas merci pour votre soutien, merci de m'avoir si bien accueilli dans votre famille, merci pour tout. A Nana, merci pour ces parties de scrabble endiablées, pour les bons petits plats préparés durant mon stage et à Babé, merci pour m'avoir toujours soutenu et cru en moi.
A Lucas, Chloé, Julia, Agathe, Antoine, Mireille pour toutes les vacances et week end agréables passés en votre compagnie avec cette touche d'humour.
A Philippe et tous les autres que je n'ai pas cité mais qui ont participé à tous ces moments sympathiques passés ensemble
A Juliette, Doudou, mon amour, qui partage ma vie depuis 2015, qui m'a fait vivre tellement de merveilleux moments et de choses, ces voyages extraordinaires en ta compagnie etc. Merci pour tout ce que tu as fait de moi, encore tellement de choses à partager avec toi, merci de rendre chaque jour de ma vie meilleure avec notamment cette magique nouvelle. Merci à notre futur enfant, tu nous apportes déjà beaucoup de joie, hâte de faire ta rencontre...Et bisous et dédicace à Iléon <3.

Table des matières

I. Introduction 3
a) L'hypercholestérolémie familiale 3
1. Généralités et épidémiologie 3
2. Diagnostic 6
3. Traitement de l'hypercholestérolémie familiale 13
4. Stratégies de dépistage et de soins 23
b) Parcours de soins : DECHOL13 26
c) Objectifs de l'étude 29
II. Matériel et méthodes 30
a) Type de l'étude 30
b) Population de l'étude 30
c) Questionnaire 30
d) Recueil des données 31
e) Analyses statistiques 32
III. Résultats 33
a) Diagramme de flux 33
b) Objectif primaire 33
1. Description de la population des médecins 34
2. Description des patients 35
3. Découverte du parcours de soins DECHOL13 37
4. Satisfaction de la fiche d'adressage 38
5. Accessibilité à une consultation spécialisée DECHOL13 38
6. Réception et satisfaction du contenu de la fiche RCP 39
7. Amélioration des connaissances et de la pratique 39
c) Objectifs secondaires 40
1. Comparaison des médecins participants et non participants 40

2. Evaluation des recommandations des RCP 40
3. Modifications du bilan lipidique 44
4. Dépistage en cascade 46
IV. Discussion 48
a) Limites de l'étude 48
b) Forces de l'étude 48
c) Analyse des résultats 49
d) Perspectives 53
V. Conclusion 55
VI. Références bibliographiques 56
VII. Table des illustrations 64
VIII. Annexes 65
IX. Liste des abréviations 73

I. Introduction

a) L'hypercholestérolémie familiale

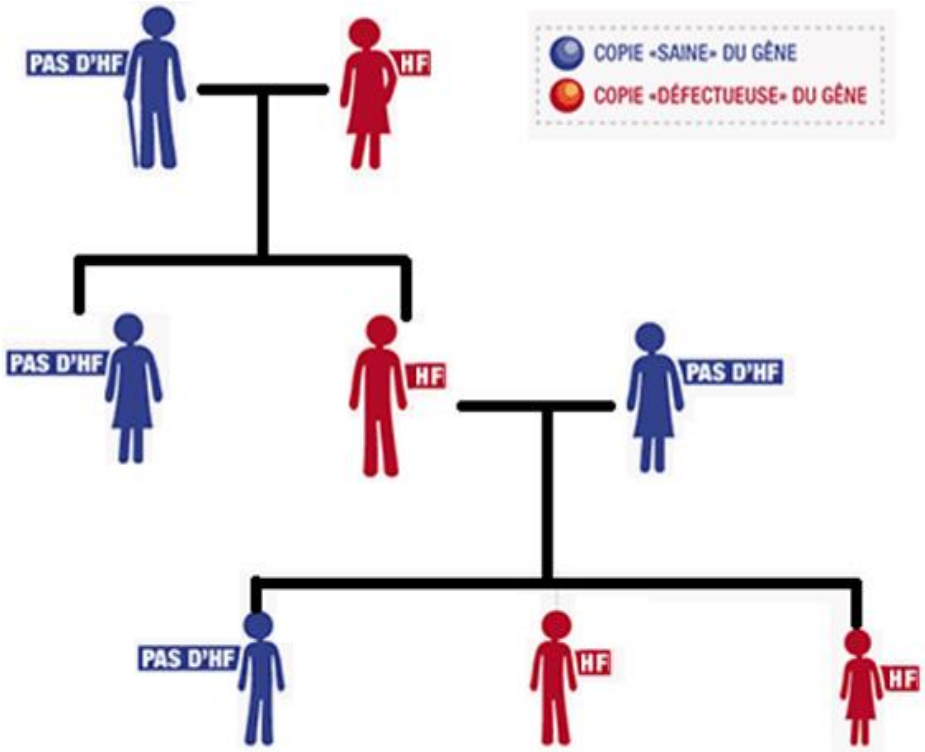
1. Généralités et épidémiologie

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une des maladies génétiques les plus fréquentes. Elle se traduit par des taux élevés de low density lipoprotein-cholesterol (LDL-c) sanguin dès la naissance et touche aussi bien les hommes que les femmes (1–3).

Sa transmission est autosomique dominante**,** c'est-à-dire qu'il suffit que l'anomalie génétique ne touche qu'un seul exemplaire du gène pour que la maladie soit présente. Elle se transmet donc par un des deux parents, c'est la forme la plus répandue appelée « hétérozygote» (HFhe) (Figure 1) (4).

Dans ce cas, tout malade porteur d'une anomalie génétique sur un exemplaire du gène à un risque de 50% de le transmettre à ses enfants.

Figure 1 : Transmission autosomique dominante

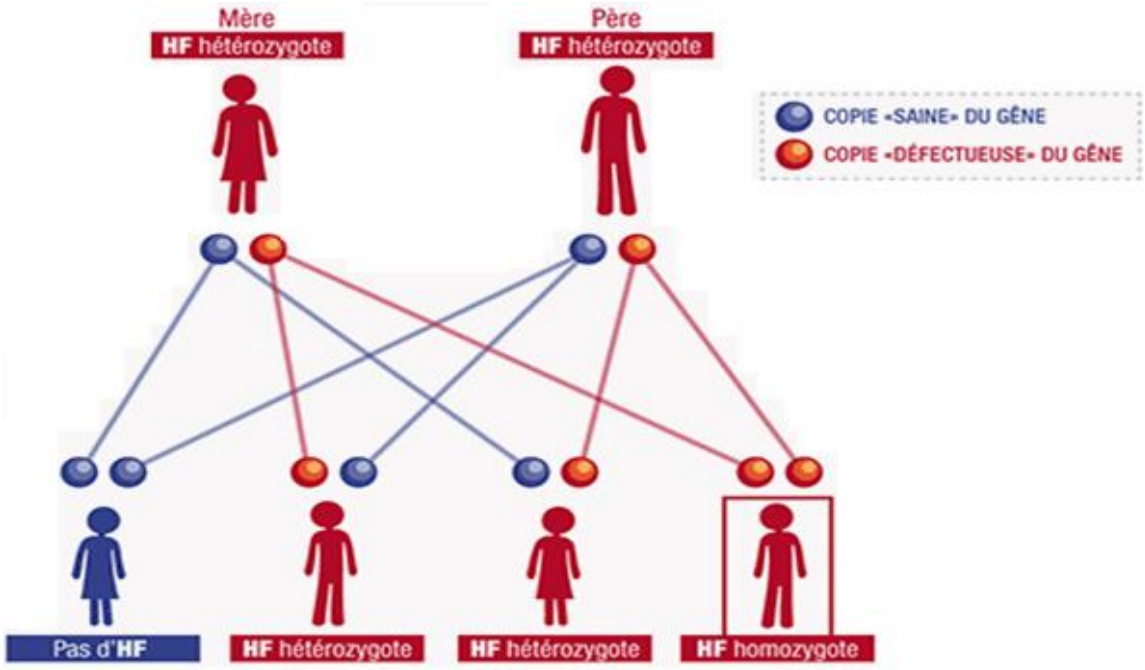


Dans des cas beaucoup plus rares (de l'ordre d'environ 1 personne sur 160 000 à 320 000), l'anomalie touche les deux exemplaires du gène hérités par chaque parent, c'est la forme appelée « homozygote » (HFho) (9,10).

Si les deux parents sont atteints d'HF, à chaque naissance, l'enfant à 25 % de chance d'être non atteint (sain), 25% de risque d'être atteint d'HF homozygote (HFho), 50% de risque d'être atteint d'HFhe (**Figure 2**).

Cette forme homozygote est associée à une hyperlipidémie encore plus sévère avec des taux de LDL-c 6 à 8 fois supérieurs à la population générale, et l'apparition d'évènements cardiovasculaires (CV) très précoces nécessitant une prise en charge dans des services spécialisés.

Figure 2 : Transmission de la forme homozygote



L'hypercholestérolémie familiale affecte environ 30 millions de personnes dans le monde, avec une prévalence estimée de 1 personne sur 200 à 300 dans la population générale (5,6).

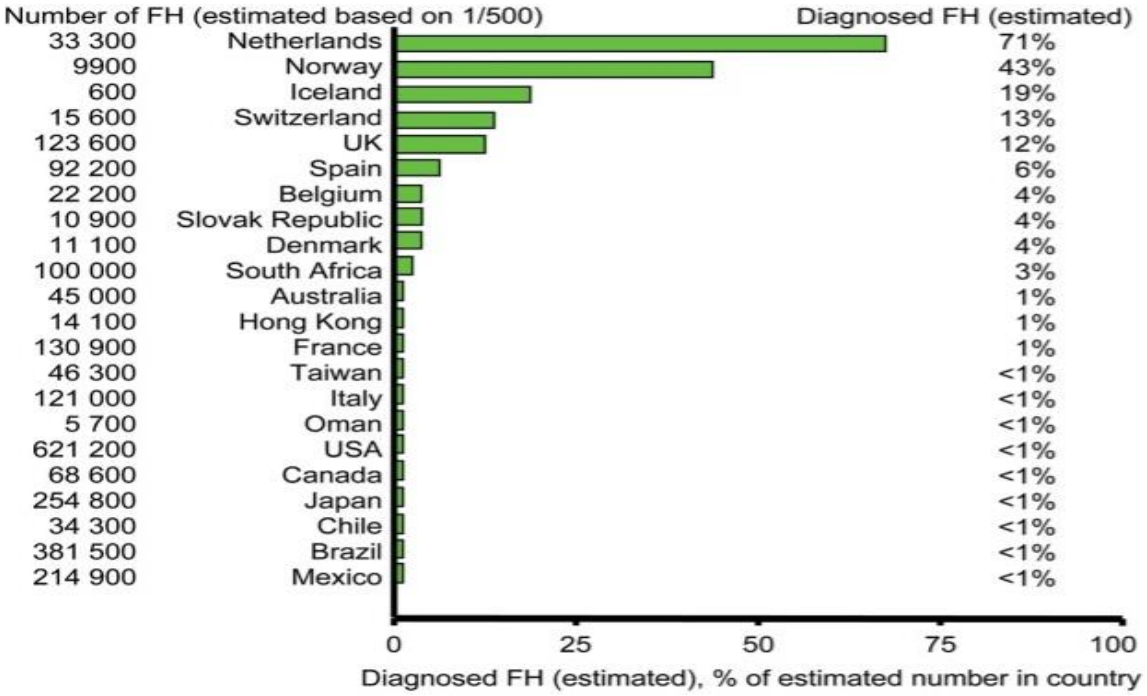
L'estimation de la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale se précise et la prévalence augmente de plus en plus au fur et à mesure du nombre de publications de nouvelles d'études (7). Pendant des années, la prévalence mondiale était estimée à 1/500 sur la base de l'étude Goldstein et al (8).

La prévalence de l'HF dans la population générale est inconnue dans 90% des pays du monde (5).

L'hypercholestérolémie familiale est sous diagnostiquée avec un taux de dépistage estimé initialement en France de 1% sur la base d'une fréquence de 1/500 dans la population générale (**Figure 3**) (11,12).

En France, une méta-analyse récente estime l'HFhe à environ 1 personne sur 250 sans distinction homme et femme, soit environ 300 000 personnes avec plus de 90% des personnes atteintes d'HF qui ne seraient pas diagnostiquées (13).

Figure 3 : Pourcentage estimé d'individus diagnostiqués avec une HF dans différents pays



Les patients atteints d'HF ont un développement d'athérosclérose significativement élevé avec des complications CV graves**.**

En effet :

- Le risque coronarien est multiplié par 13. En l'absence de traitement, 50% des hommes avant 50 ans et 30% des femmes avant 60 ans atteints d'HF auront un événement coronarien (14).
- Le 1er évènement CV survient chez des personnes jeunes, en général avant 50 ans. Une étude récente réalisée grâce au registre français de l'HF (> 6000 patients) montre que l'âge du 1er évènement CV était de 47 ans (15).

- L'âge moyen de décès est jeune (environ 60 ans dans une récente cohorte norvégienne) (Wallas Krogh et al. Eur Heart J 2015).
- Les patients ont un taux élevé de récidives (en moyenne 2 évènements CV par patient) (15).

2. Diagnostic

Le sous-diagnostic de la maladie entraîne une répercussion sur la qualité et la durée de vie chez les patients atteints d'HF, il existe une nécessité au niveau mondial de dépistage et de diagnostic, ainsi qu'un traitement précoce spécifique de cette maladie à risque CV (16,17).

En pratique courante, l'hypercholestérolémie familiale doit être évoquée en cas de :

- Taux de LDL-c > 1,9 g/L chez l'adulte et > 1,6 g /L chez l'enfant
- Ou taux de LDL-c > 1,6 g/L sous traitement hypocholestérolémiant chez l'adulte

Et :

- Un antécédent familial d'HF
- Ou antécédents personnels ou familiaux d'événements CV précoces
- Ou dépôts visibles de cholestérol : xanthomes ou xanthélasmas ou arcs cornéens précoces.

Devant une suspicion d'HF, l'EAS (European Atherosclerosis Society) propose des recommandations pour un meilleur diagnostic de probabilité de la maladie basée sur cinq critères :

- Antécédents familiaux
- Antécédents cliniques de coronaropathie prématurée
- Xanthomes et arcs cornéens clinique
- Taux de LDL-c élevé
- Et/ou une mutation génétique causale retrouvée

Ces critères clinico-biologiques sont regroupés sous la forme d'un score appelé Dutch Lipid Clinic Score (DLCS), recommandé par l'ESC (European Society of Cardiology) et l'EAS chez l'adulte.

Pour chaque groupe de critères, le critère avec le score le plus élevé est retenu avec un score allant de 0 à 26 points.

Le diagnostic de l'HF hétérozygote est certain, probable ou possible en fonction du score obtenu (**tableau 1**).

Tableau 1 : Dutch Lipid Clinic Score

Antécédents familiaux (maximum 2 points[a])		
Parent du 1er degré avec maladie coronarienne (MC) précoce [b]	1	
Parent du 1er degré avec LDL-cholestérol ≥95eme percentile pour l'âge et le sexe et le pays	1	
Parent du 1er degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen précoce	2	
enfants < 18 ans avec LDL-cholestérol ≥95e percentile selon l'âge, le sexe et le pays	2	
Sous total		(maximum 2 points)
Anamnèse personnelle (maximum 2 points[a])		
MC précoce [b]	2	
Maladie vasculaire périphérique ou cérébrale précoce [b]	1	
Sous total		(maximum 2 points)
Examen physique (maximum 6 points[a])		
Xanthomes tendineux	6	
Arc cornéen précoce < 45 ans	4	
Sous total		(maximum 6 points)
LDL-cholestérol (maximum 8 points[a]) **NB: Il faut indiquer le taux de LDL-cholestérol dans le sang avant le traitement adéquat.**		
>8.5 mmol/l (>3.3 g/L)	8	
6.5–8.4 mmol/l (2.5-3.29 g/L)	5	
5.0–6.4 mmol/l (1.9-2.49 g/L)	3	
4.0–4.9 mmol/l (1.55-1.89 g/L)	1	
Sous total		(maximum 8 points)
Analyse de génétique moléculaire (analyse de l'ADN)		
Mutation fonctionnelle identifiée sur les gènes LDLR, ApoB ou PCSK9	8	
Sous total		(maximum 8 points)
TOTAL (somme des 5 sous totaux)		

[a] Pour calculer le nombre total de points, par catégorie, seulement le score applicable le plus haut sera pris en compte
[b] <55 ans chez l'homme, <60 ans chez la femme

Le total des points indique la probabilité d'une HF[1]:
0–2: HF peu probable ; 3–5: HF possible ; 6–8: HF probable ; >8: HF certaine

D'autres scores clinico-biologiques sont utilisés par d'autres pays tel que le Simon Broome, le Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (MEDPED), ou celui de l'American Heart Association mais le DLCS est le plus utilisé.

L'interrogatoire du patient est la première étape essentielle au diagnostic d'HF. Il permet le recueil des antécédents personnels de maladie coronarienne prématurée (< 55 ans chez l'homme et < 60 ans chez la femme), d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ou cérébrale prématurée, mais également les antécédents familiaux au 1er degré de maladie CV prématurée, un taux de LDL-c élevé ou de signe clinique de dépôts de cholestérol extravasculaires chez les parents de 1er degré.

Clinique

Un examen clinique systématique doit être réalisé à la recherche de dépôts extravasculaires de cholestérol (Figure 14).

Ces dépôts se présentent sous la forme de xanthomes, d'arcs cornéens précoces et de xanthélasmas.

Ils sont le reflet de l'infiltration des tissus dermiques par des cellules chargées en cholestérol. Dans la forme HFho, ils sont retrouvés généralement dès l'enfance et dans la forme hétérozygote, ils sont présents dans 30% des cas environs et surviennent plus tardivement.

Xanthomes

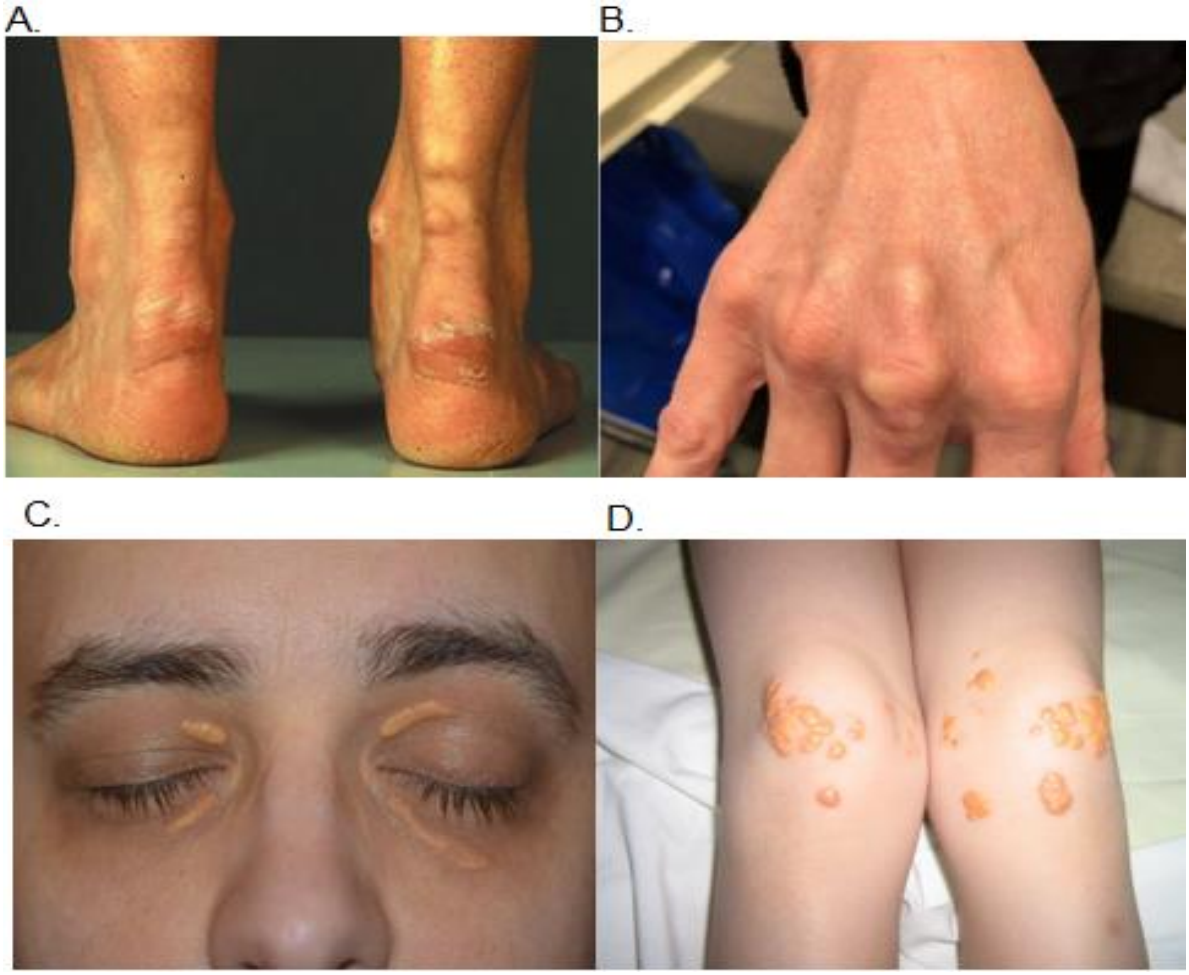
Les xanthomes tendineux sont des pseudotumeurs cutanées bénignes qui se retrouvent au niveau des tendons extenseurs, essentiellement visibles aux tendons d'Achilles sous la forme de nodules jaunâtres et plus rarement sur la face externe des mains au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes (18). Ils peuvent parfois être seulement perceptibles à la palpation, retrouvant un épaississement au toucher. Un examen clinique comparatif des deux côtés est donc nécessaire.

Les xanthomes tubéreux se retrouvent essentiellement au niveau des zones de pressions telles que les coudes et les genoux.

Les xanthélasmas sont des dépôts de cholestérol localisés au niveau des paupières supérieures et/ou inférieures, le plus souvent situés au niveau du coin interne.

Enfin, des xanthomes dits « plans » peuvent être retrouvés sur la paume des mains ou la plante des pieds.

Figure 4 : Signes cliniques de dépôts extravasculaires de cholestérols : xanthomes tendineux du tendon d'Achille (A) et de la face externe des mains (B), xanthélasmas (C), xanthomes tubéreux (D).



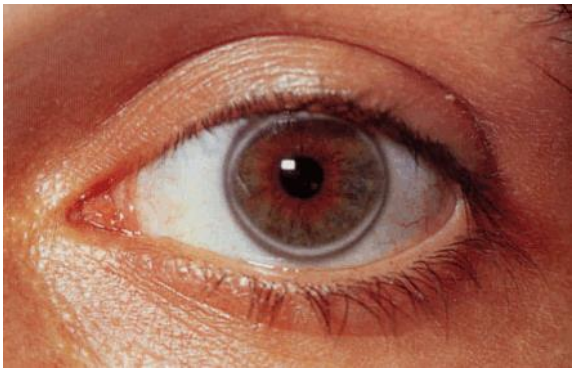
Arc cornéen

L'arc cornéen est le dépôt de cholestérol le plus fréquent, il se traduit par un cercle ou arc blanc/grisâtre en périphérie de la cornée (Figure 5).

Il ne perturbe pas l'acuité visuelle et est plutôt lié à la durée d'exposition qu'à la sévérité de la dyslipidémie.

Il n'est pas spécifique de l'hypercholestérolémie familiale, il peut se retrouver dans d'autres dyslipidémies et physiologiquement chez la personne après l'âge de 45 ans où il est alors appelé « gérontoxon ». Il est significatif dans le diagnostic lorsque celui-ci est présent avant l'âge de 45 ans.

Figure 5 : Arc cornéen



Biologique

Sur le plan biologique, l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) retrouve un taux de LDL-c élevé dès la naissance.

Un taux de LDL-c > 1,9 g/L chez l'adulte (ou > 1,6 g/l sous un traitement hypocholestérolémiant) et > 1,6 g/l chez l'enfant, doit faire suspecter une hypercholestérolémie familiale.

Chez un patient atteint d'HFhe, le taux de LDL-c est souvent supérieur à 2,2 g/L (entre 1,9 g/l et plus de 4 g/L) alors que pour un patient atteint d'HFho, le taux est le plus souvent supérieur à 5 g/L (19,20).

Classiquement l'hypercholestérolémie est isolée, mais il est parfois observé une hypertriglycéridémie associée qui ne doit pas conduire à une exclusion du diagnostic.

L'HF peut être confondue sur le plan biologique avec une hypercholestérolémie sévère polygénique commune mais qui apparait plus tardivement avec une bonne réponse aux règles hygiéno-diététiques.

Biologiquement, un taux de LDL-c élevé chez les parents du premier degré > 95e percentile est un argument biologique en faveur d'une HF.

Génétique

L'HF est causée par une mutation de gènes intervenants dans la régulation du métabolisme du LDL-c (9,21–23).

Dans l'HFhe, il est retrouvé le plus fréquemment une mutation d'un des 3 gènes primaires identifiés comme variants pathogènes de l'HF (Figure 6) :

- Le récepteur aux LDL (LDLR)
- L'apoliprotéine B (ApoB)
- La proprotéine convertase subtilisine/kexine 9 (PCSK9)

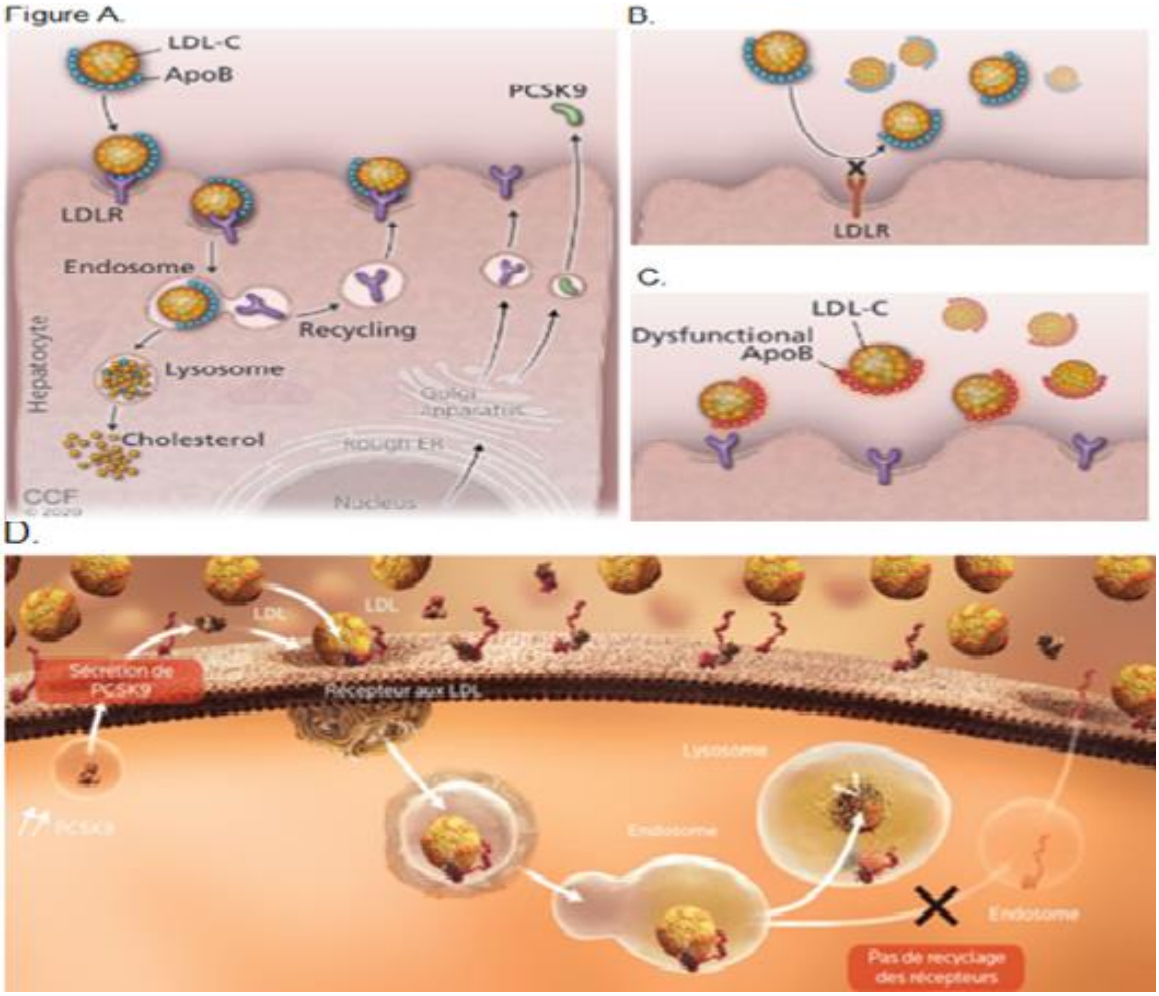
Une mutation est retrouvée dans environ 70-80% des cas au niveau du LDLR, jouant un rôle dans l'endocytose du LDL-c essentiellement au niveau hépatique et donc dans la régulation de la clairance du LDL-c.

Plus de 1700 mutations ont été identifiées, allant de l'absence totale de l'expression du gène pour la production du récepteur à la production d'un récepteur avec une activité résiduelle.

Vient ensuite les mutations au niveau du gène de l'apoB dans la zone de liaison au LDLR, retrouvées dans environ 5 à 7% des cas avec un phénotype généralement moins sévère.

Enfin, dans environ 1% des cas, la mutation est retrouvée au niveau de la PCSK9 entrainant une fonction excessive de la protéine, qui va induire une diminution de la capture des particules de LDL-c à la surface des cellules par l'augmentation de la dégradation des LDLR (24,25).

Figure 6 : Mutations responsables de l'HF (A : sans mutation ; B : LDLR ; C : ApoB ; D : PCSK9) (CCF2020/ hypercholesterolemie.fr)

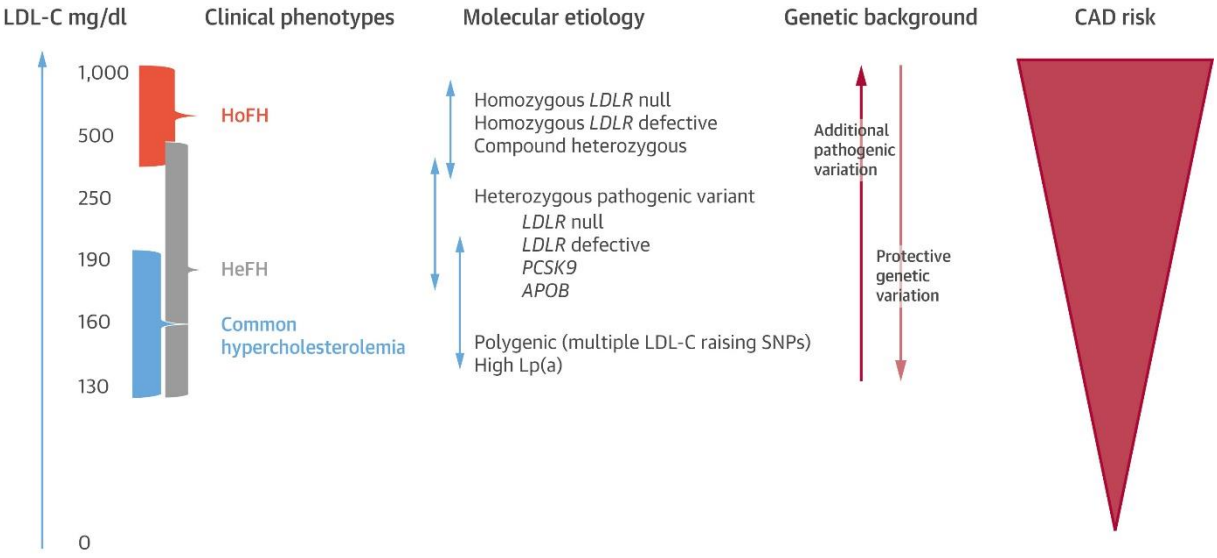


Le diagnostic d'HF peut être confirmé par la mise en évidence d'une mutation génétique causale, mais son absence ne doit pas exclure le diagnostic puisqu'environ 20% des personnes, selon les critères de référence, ayant un diagnostic clinique n'auront pas de mutation causale détectable, suggérant l'implication d'autres gènes inconnus à ce jour.

Le dépistage génétique permet de confirmer le diagnostic, de détecter un risque CV plus élevé selon le variant pathogène retrouvé, nécessitant une diminution plus agressive des lipides. Il permet également d'augmenter l'adhésion aux règles hygiéno-diététiques, au suivi médical et au traitement hypocholestérolémiant, et de réaliser un dépistage en cascade des apparentés (26–28).

Le risque CV évolue en fonction du taux de LDL-c du patient, du phénotype clinique et du type de mutation en cause (Figure 7).

Figure 7 : Risque cardiovasculaire en fonction du taux de LDLc, du phénotype clinique et génétique chez les patients avec hypercholestérolémie (67).



Le diagnostic génétique permet de détecter le plus tôt possible les patients suspects d'HFho, dès 6-8 ans s'il y a une suspicion d'HFhe et de les adresser dans un service spécialisé pour la prise en charge et la réalisation du bilan génétique qui se fera dans un laboratoire de référence.

3. Traitement de l'hypercholestérolémie familiale

Objectifs

L'objectif des mesures hypocholestérolémiantes est la prévention de la maladie CV athéroscléreuse. Elle est dite primaire quand les patients n'ont pas d'antécédent de maladie CV et elle est secondaire lorsque les patients ont déjà présenté un événement CV (29).

Selon les recommandations des sociétés savantes, les patients atteints d'HF sont considérés comme des patients à haut risque voire très haut risque CV s'ils présentent des facteurs de risque CV associés.

En France, les dernières recommandations sur le taux de LDL-c cible par la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA) datent de 2013, avec pour objectifs :

- Un LDL-c < 1,6 g/L chez les patients âgés de moins de 20 ans
- Un LDL-c au moins < 1,3 g/L au-delà de l'âge de 20 ans en prévention primaire
- Un LDL-c < 1,0 g/L voire < 0,7 g/L si possible, chez les patients âgé de plus de 20 ans en prévention secondaire ou en association avec des facteurs de risque CV (diabète, tabagisme, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-c) < 0,40 g/l, hypertension artérielle, lipoprotéine a (Lp(a)) > 50 mg/dl, antécédents familiaux coronariens précoces) ou la présence de xanthomes tendineux, ou en absence de traitement jusqu'à l'âge de 40 ans ou ≥ 40 ans avec un mauvais contrôle de LDLc prolongé
- Une réduction du taux de LDLc d'au moins 50% est acceptable si le patient n'a pas atteint l'objectif et qu'il est sous traitement hypocholestérolémiant maximal
- Un traitement de première ligne par une statine à dose maximale tolérée en association avec les mesures hygiéno-diététiques
- L'ézétimibe peut être associé à la statine si l'objectif n'est pas atteint
- Une trithérapie ou l'indication de LDL-aphérèse relève d'un recours spécialisé

Des recommandations plus récentes de l'ESC de 2019 préconisent un objectif de :

- LDL- c < 0,7 g/L ou réduction de LDL-c ≥ 50% en prévention primaire
- LDL-c < 0,55 g/L ou réduction de LDL-c ≥ 50% en prévention secondaire et/ou avec des facteurs de risque CV associés
- Une alimentation adaptée chez les enfants de moins de 8-10 ans et LDL-c < 1,35 g/L après l'âge de 10 ans

L’ensemble des sociétés savantes s’accordent sur le fait qu’il faut dépister tôt pour traiter tôt.

Modifications du style de vie

Les recommandations sont concordantes sur le fait que des modifications du style de vie appliquées le plus précocement possible sont au centre du traitement de l’hypercholestérolémie, incluant :

- L’arrêt du tabagisme (actif ou passif)
- Une pratique régulière d’une activité physique
- Une alimentation adaptée avec un double objectif : réduire le risque cardio-vasculaire indépendamment du profil lipidique mais également améliorer le profil lipidique lui-même (30–32)

Dans le cadre de l'hypercholestérolémie, les grands principes des recommandations nutritionnelles consistent à :

- Réduire les excès d'acides gras saturés d'origine animale (charcuterie, fromage, beurre…) et certains acides gras d’origine végétale (huile de palme…) mais aussi les acides gras trans issus des matières grasses transformées (hydrogénation partielle) telles que les viennoiseries, pâtisseries...
- Privilégier les acides gras insaturés d’origine animale (exemple : volaille) et végétale source d’acides gras oméga 9 (ex : l’huile d’olive), oméga 6 et 3 (ex : l’huile de colza, noix etc.)
- Majorer sa consommation de fibres alimentaires par l’intermédiaire des céréales et de pain complet, au moins 5 fruits et légumes par jour et une poignée de légumes secs, de fibres solubles telles que les bêta-glucanes dans l’avoine et l’orge

Une alimentation dite méditerranéenne avec un complément en huile d’olive et en fruits à coques diminue d’environ 30% le risque d’évènement CV et entraine une baisse estimée de 10 à 15% du taux de LDL-c (Estruch et al. 2013). Cependant, l’ensemble de ces mesures est insuffisant pour normaliser le taux de LDL-c chez les patients atteints d’HF. Bien qu’indispensables, ces mesures doivent être associées à un traitement médicamenteux.

Classes thérapeutiques

Les traitements hypocholestérolémiants ont tous au moins un objectif commun : réduire le taux de LDL-c circulant et donc de diminuer la maladie athéromateuse.
Ils sont à associer aux mesures hygiéno-diététiques. Les principales classes de médicaments existantes dans la prise en charge des hypercholestérolémies sont les statines, l'ézétimibe, les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 et la colestyramine.
Ces traitements vont agir sur différentes cibles du métabolisme du cholestérol afin de diminuer le taux de LDL-c.
Il existe également un traitement recommandé dans certains cas : les LDL-aphérèses.

Statines

Découvertes et commercialisées dans les années 70, elles font parties des classes thérapeutiques avec le plus haut niveau de preuve de protection CV et les plus étudiées sur le plan CV. Elles constituent la première ligne du traitement médicamenteux (33,34).
C'est une famille thérapeutique qui agit en inhibant de façon compétitive et sélective l'Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme qui participe à la synthèse du cholestérol à partir de l'acétyl-CoA ce qui entraine une diminution de la synthèse hépatique de cholestérol et secondairement une stimulation de l'expression des récepteurs aux LDL.
Les statines commercialisées en France sont l'Atorvastatine, la Fluvastatine, la Pravastatine, la Rosuvastatine et la Simvastatine.

- Atorvastatine (TAHOR®) : 10, 20, 40, 80 mg
- Fluvastatine (LESCOL®, FRACTAL®) : 20, 40, LP 80 mg
- Pravastatine (ELISOR®, VASTEN®) : 10, 20 ,40 mg
- Rosuvastatine (CRESTOR®) : 5, 10, 20 mg
- Simvastatine (ZOCOR®, LODALES®) : 10, 20, 40 mg

L'effet maximal hypocholestérolémiant est obtenu après 4 à 6 semaines de traitement.
Les statines sont classées en trois intensités différentes selon la Haute Autorité de Santé (HAS) afin d'utiliser la statine la plus adaptée en fonction de son efficacité, de son efficience et du niveau de risque et des antécédents CV du patient.

Tableau 2 : Intensités des statines selon la HAS

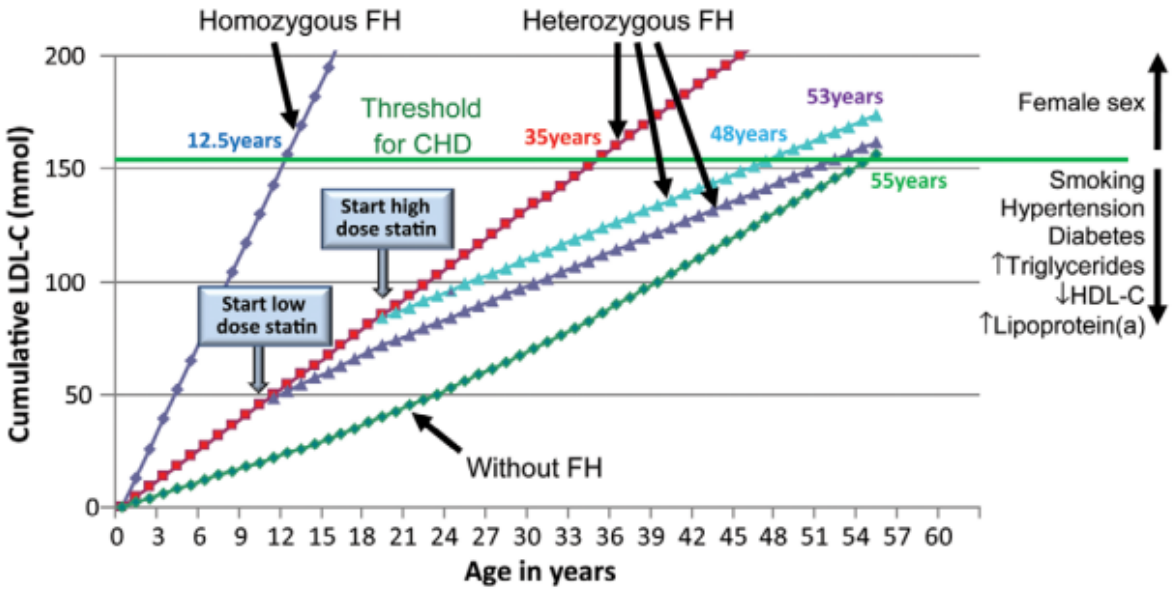
Médicament	Posologie (mg.j⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

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 efficientes

Les statines permettent de diminuer le taux de LDLc de 20 à 50% en fonction de l'intensité de la statine, de cholestérol total (CT) de 30% environ, de triglycérides (TG) jusqu'à 10% et une augmentation de HDL-c jusqu'à 10% avec une variation individuelle (16).

Figure 8 : Taux de LDLc chez les patients avec ou sans HF en fonction de l'âge de début du traitement par statine.



Un certains nombres d'essais à grande échelle ont montré un bénéfice sur des critères de morbi-mortalité CV avec un bon niveau de preuve en prévention primaire et secondaire chez les patients atteints d'HF (Figure 8) (35,36).

Une méta-analyse de 26 essais cliniques randomisés a montré que pour chaque réduction de 1 mmol/L (0,40 g/l) de LDL-c, l'incidence des évènements CV majeurs (infarctus du myocarde (IDM), décès par insuffisance coronaire, accident vasculaire cérébral (AVC) ou revascularisation coronaire) avait été diminuée de 22%, les évènements coronaires majeurs de 23%, le décès par maladie coronaire de 20%, d' AVC de 20% et la mortalité globale de 10% sur 5 ans (37,38).
Les recommandations préconisent un traitement par statine chez tout patient suspect d'atteinte d'HF, en association aux modifications du style de vie.

Figure 9 : Estimation de la courbe Kaplan-Meier de la survie cumulative sans maladie coronarienne chez les patients atteints d'HF hétérozygote (n=2146) sous statines (77).

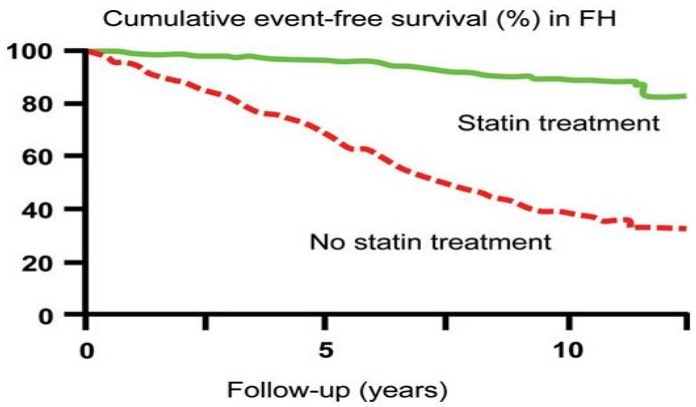
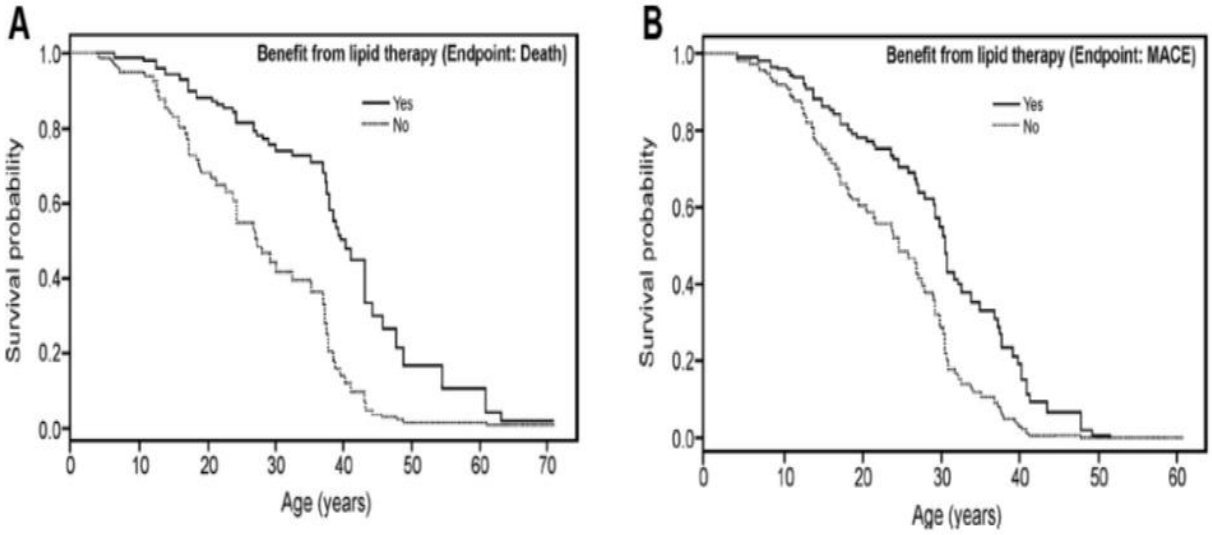


Figure 10 : Modèle de risques proportionnels de Cox avec les bénéfices dans le temps du traitement par statine chez les patients traités ou non pour la survie (A) et les décès cardiovasculaire, IDM non fatals ou AVC (MACE) (B)(78)



Les effets indésirables sont rares mais comprennent une élévation des enzymes hépatiques (la toxicité hépatique grave est extrêmement rare), une myosite, des douleurs musculaires (de l'ordre de 5 à 20% des cas), avec un lien causal souvent mal défini et dose dépendant, et exceptionnellement (de l'ordre de moins de 1%) une rhabdomyolyse (39).

Une surveillance biologique est recommandée avec un dosage des transaminases avant traitement puis 6 à 8 semaines après, puis 1 fois par an ou de façon plus rapprochée s'il y a une augmentation des transaminases de moins de 3 fois la normale (39).

En cas d'élévation > 3 fois la normale, un arrêt du traitement ou une diminution de la posologie est nécessaire avec un recontrôle biologique, et si l'élévation persiste, il faut rechercher une étiologie par l'anamnèse, un bilan sanguin (sérologies virales, auto-immunes) et une imagerie hépatique.

Un dosage sanguin de la créatine phosphokinase (CPK) est recommandé en cas de myalgies ou dans des situations à risque (interactions médicamenteuses, insuffisant rénal chronique, âge > 70 ans, association statine-fibrate, hypothyroïdie).

En cas d'une élévation des CPK > 5 fois la normale : un arrêt du traitement est préconisé jusqu'à sa normalisation ; si les CPK sont < 5 fois la normale, un contrôle biologique à 1 semaine est à réaliser avec l'arrêt de toute activité sportive. Le traitement peut être poursuivi en l'absence de myalgies.

En cas de myalgies sévères avec CPK normales ou < 5 fois la normale, l'arrêt du traitement est recommandé jusqu'à la normalisation des CPK puis une réintroduction à dose réduite ou un changement de molécule est préconisé.

Lorsqu'une mauvaise tolérance d'une statine est suspectée, les alternatives envisageables sont tout d'abord d'essayer une autre statine, puis si nécessaire de prendre par exemple le traitement en séquentiel (1 jour sur 2, ou 3 fois par semaine) en utilisant une statine à demi-vie longue type atorvastatine ou rosuvastatine, ou d'utiliser une faible dose en association avec d'autres hypocholestérolémiant.

La grande majorité des patients ayant eu un effet indésirable avec une statine ont pu tolérer une statine différente par la suite (40).

Le traitement par statine est souvent insuffisant chez cette population de patients pour atteindre l'objectif de LDL-c. En cas d'objectif non atteint malgré une statine de forte intensité et à dose maximale tolérée, l'association à un autre traitement hypocholestérolémiant est recommandée après un avis spécialisé.

Cas particulier de la « levure rouge de riz », champignon microscopique cultivé sur du riz utilisé comme complément alimentaire revendiquant une baisse de LDL-c, avec pour substance active la monacoline K capable d'inhiber l'HMG-CoA réductase, commercialisée en tant que médicament sous la dénomination commune internationale « lovastatine » dans plusieurs pays (41). L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a publié en 2017 des recommandations concernant la levure rouge de riz, en rappelant qu'elle n'était pas une alternative à un traitement médicamenteux hypocholestérolémiant et conseillant aux patients de consulter leur médecin avant de consommer des compléments alimentaires à base de levure rouge de riz du fait de nombreuses interactions médicamenteuses et effets indésirables (42).

Ezétimibe

L'Ezétimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols en ciblant la Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1). Validé par des essais randomisés en deuxième intention en association avec une statine (43,44). Il peut induire une diminution du LDL-c jusqu'à 15-20% et une diminution moindre du taux de triglycérides avec une légère augmentation du HDL-c.

Commercialisé seul ou en association avec différentes statines à la dose de 10 mg.

En monothérapie, l'ézétimibe est généralement bien toléré. Il existe peu d'effets indésirables avec essentiellement des troubles digestifs, une augmentation des transaminases hépatique et des douleurs musculaires nécessitant une surveillance clinique et biologique semblable aux statines. L'association à une statine potentialise les effets indésirables retrouvés avec celles-ci.

Inhibiteurs de PCSK9

Ce sont des anticorps humanisés qui agissent en inhibant la PCSK9 et entrainent une augmentation de la disponibilité des récepteurs au LDL-c au niveau du foie et donc de la diminution du taux de LDL-c sanguin circulant (45).

Plusieurs études ont également montré une réduction significative du taux de Lp(a) de façon dose dépendante et corrélée au pourcentage de réduction de LDL-c, proportionnelle au taux de Lp(a) de base (46). Les inhibiteurs ont un effet synergique en association aux statines.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) ont autorisé la mise sur la marché en 2015 de l'Alirocumab (PRALUENT) à 75

mg, 150 mg et 300 mg par voie sous cutanée et de l'Evolocumab (REPATHA) à 140 mg par voie sous cutanée toutes les deux semaines ou 420 mg une fois par mois.

Une des barrières d'accès à ces nouveaux traitements est le prix, avec un prix d'environ 236 euros pour un stylo de PRALUENT et 218 euros pour le REPATHA avec une prise en charge par la sécurité sociale de 65%.

Depuis le 15 décembre 2020, la prise en charge par l'assurance maladie des inhibiteurs de PCSK9 est subordonnée à un accord préalable pour toute initiation annuelle par un médecin spécialiste en endocrinologie-diabète-maladies métaboliques, cardiologie ou médecine interne ; le renouvellement de traitement infra-annuel n'est pas restreint et est donc ouvert aux médecins généralistes.

Les indications de remboursement en France sont (tableau 3) :

En cas d'HF :

- L'Alirocumab est recommandé chez les patients âgés de plus de 18 ans avec une HFhe et avec une indication de LDL-aphérèse (régime hygiéno-diététique et un traitement hypocholestérolémiant maximal toléré avec LDL-c > 3 g/l en prévention primaire ou LDL-c > 2 g/l en prévention secondaire)
- L'Evolocumab est recommandé chez les patients âgés de plus de 12 ans avec une HFho en association à d'autres traitements hypocholestérolémiants, et chez les patients adultes présentant une HFhe insuffisamment contrôlée par un traitement optimal et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse

Ils sont également récemment remboursés :

- Chez les patients avec antécédent de syndrome coronarien aigu récent de moins d'un an et insuffisamment contrôlés (LDL-c ≥ 0,7g/l) malgré un traitement hypocholestérolémiant optimal comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée pour l'Alirocumab
- En association à un traitement hypocholestérolémiant optimal chez les patients adultes avec une HF ou dyslipidémie mixte, en prévention secondaire chez les patients à très haut risque CV (antécédent d'IDM, AVC non hémorragique, AOMI symptomatique) et non contrôlé (LDL-c ≥ 0,7g/l) malgré un traitement optimal comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée pour l'Evolocumab.

Tableau 3 : Indications des inhibiteurs PCSK9 (Société Française de Cardiologie)

Indication	Alirocumab	Evolocumab
Antécédent de SCA récent (moins d'1 an) *	✓	
Très haut RCV avec antécédent d'IDM *		✓
Très haut RCV avec antécédent d'AVC non hémorragique *		✓
Très haut RCV avec AOMI symptomatique *		✓
HF homozygote adulte et adolescent > 12 ans		✓
HFHe de l'adulte éligible à la LDL aphérèse	✓	✓

*LDL-c non contrôlé (≥ 0,70 g/L), en association au traitement hypolipémiant optimal (comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée. Association à l'ézétimibe nécessaire.

Selon plusieurs études, les inhibiteurs de PCSK9 ont montré une réduction du taux de LDL-c de 40 à 60% chez les patients atteints d'HFhe et d'environ 30% chez les patients atteints d'HFho (lorsqu'il existe une activité résiduelle du LDLR) avec une réduction de la mortalité totale, CV et des IDM chez les patients avec une hypercholestérolémie primaire, une dyslipidémie mixte, ou chez les patients intolérants aux statines ; la réduction est d'autant plus importante que le taux de LDL-c de base est élevé (47–50). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions allergiques, des douleurs au site d'injection et des infections respiratoires hautes.

LDL-aphérèse

La LDL-aphérèse est une technique développée dans les années 1980, utilisant un système de circulation extra-corporelle de mécanisme identique à une dialyse, permettant l'extraction des lipoprotéines porteuses de l'apoB athérogènes telles que les LDL-c, very low-density lipoprotein-cholesterol (VLDL-c) mais aussi de Lp(a) induisant une baisse significative de leurs taux plasmatiques (51).

La LDL aphérèse est indiquée :

- Chez les patients atteint d'HFho, en première ligne en prévention CV primaire et secondaire
- Chez les patients atteints d'HFhe, sous règles hygiéno-diététiques et avec un traitement hypocholestérolémiant maximal toléré (ou avec une intolérance aux médicaments) :
    - Prévention primaire lorsque les valeurs de LDL-c > 3 g/l
    - Prévention secondaire lorsque les valeurs de LDL-c > 2 g/l

C'est une méthode thérapeutique longue et couteuse qui peut être perçue comme contraignante par les patients du fait de la fréquence des séances, avec une séance toutes les 1 à 3 semaines en fonction de la sévérité du taux de LDL-c et d'une durée d'environ 2 à 3 heures. Elle peut faire diminuer le taux de LDL-c de 55 à 70% mais s'en suit une ré-augmentation rapide du taux de LDL-c puis une augmentation progressive sur 1 à 2 semaines (52).

Colestyramine

La Colestyramine est commercialisée en France depuis les années 80, elle fait partie de la famille des chélateurs des acides biliaires, formant un complexe insoluble avec les sels biliaires ce qui entraine une inhibition du cycle entéro-hépatique par la diminution de leur réabsorption et l'augmentation de l'élimination fécale des acides biliaires. Elle diminue le CT et le LDL-c de 15 à 20% mais majore le taux de triglycérides. Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont des troubles digestifs importants.

La colestyramine n'est pas indiquée en première intention devant la disponibilité d'autres traitements plus efficaces et mieux tolérés.

Autres traitements :

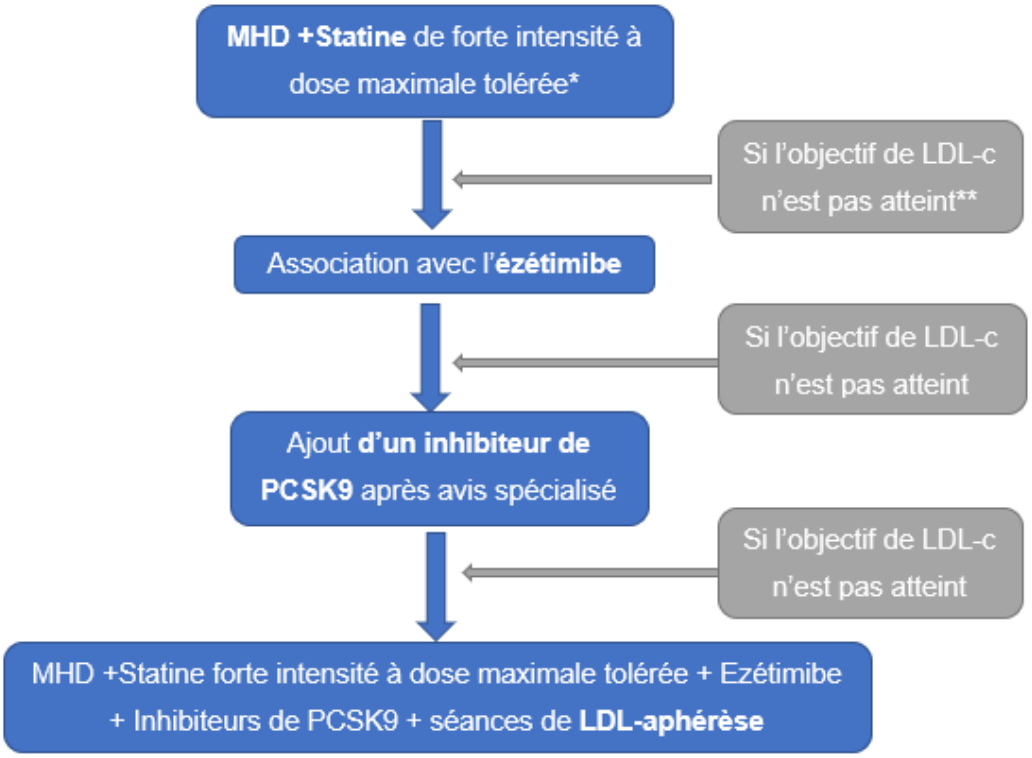
- Les fibrates : agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes alpha qui agit sur des facteurs régulant différentes étapes du métabolisme lipoprotéique, recommandés dans certaines hypertriglycéridémies, parfois utilisés dans de très rares cas pour la baisse de 0 à 15% du taux de LDL-c
- Le lomitapide : inhibiteur de la protéine de transfert des triglycérides microsomaux utilisé dans l'HFho avec des effets CV non/peu déterminés et une mauvaise tolérance gastro-intestinale
- Le mipomersen : oligonucléotide anti-sens qui se lie à l'ARN messager de l'ApoB100 ce qui provoque sa dégradation ; utilisé comme adjuvant au traitement hypocholestérolémiant dans les HFho. Non commercialisé en Europe.

Nouvelles thérapies et cibles émergentes (53)

- L'Inclisiran (ALN-PCSsc) est un ARN d'interférence synthétique qui se lie à des récepteurs spécifiques au niveau du foie et inhibe la synthèse de PCSK9 (54)

- L'angiopoïetine-like 3 est une protéine hépatique qui joue un rôle dans le métabolisme lipoprotéique en inhibant la lipoprotéine lipase et la lipase endothéliale
- L'acide bempédoïque est un inhibiteur de l'ATP citrase lyase qui réduit la synthèse du cholestérol hépatique en régulant à la hausse les LDLR
- Le gemcabène, molécule régulatrice des lipides qui améliore l'élimination des VLDL

Figure 11 : Schéma simplifié de la stratégie thérapeutique des patients atteints d'HF



*En cas de mauvaise tolérance avec une faible dose, l'essai d'une autre statine est recommandé, un traitement séquentiel peut être envisagé avec une statine ayant une demi-vie longue.

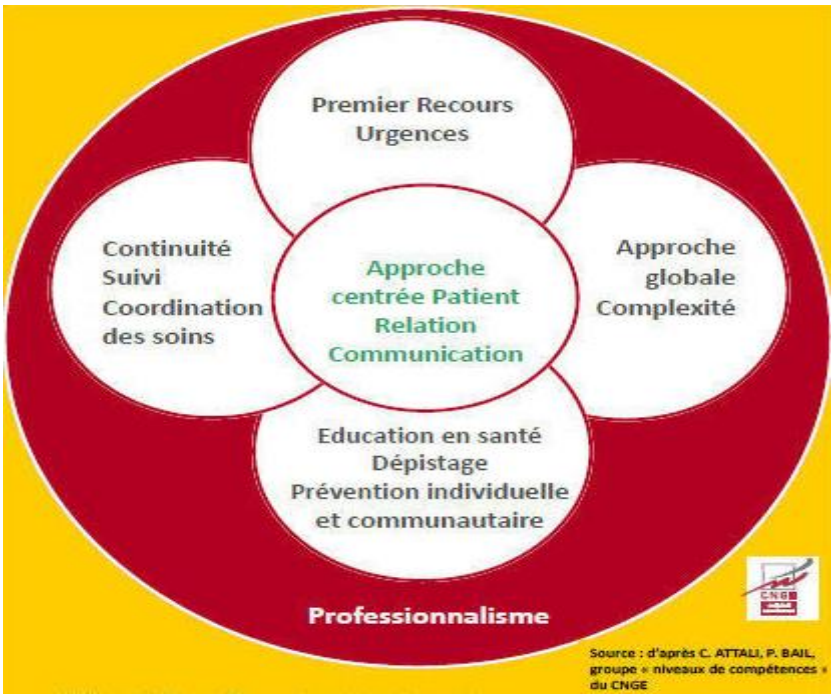
**Selon recommandations et après au moins trois mois de traitement avec une bonne observance et une bonne tolérance du traitement.

4. Stratégies de dépistage et de soins

Médecins généralistes et soins primaires

Le système de santé actuel est basé sur des soins primaires au centre desquels se trouve la discipline de la médecine générale. La Wonca Europe (Société Européenne de Médecine générale) a défini la spécialité en 2002 comme étant « une spécialité clinique orientée vers les soins primaires ».

En France, un document officiel (associant la majorité des organisations professionnelles de la médecine générale) élaboré au sein de la mission interministérielle « Évaluation des compétences professionnelles des métiers de la santé » a défini les compétences que chaque futur médecin généraliste se doit d'acquérir, schématisé sous forme d'une marguerite des compétences (55).



Un axe est consacré au dépistage et à la prévention individuelle et communautaire. Issue de l'analyse d'une quinzaine de référentiels (métiers ou compétences) nationaux ou internationaux existant en médecine générale, la compétence liée à la prévention et au dépistage, en lien avec la réalisation d'objectifs de santé publique, était systématiquement retrouvée. Le médecin généraliste se trouve au cœur de la prévention et du dépistage des maladies, il est un pivot central pour l'amélioration de la santé des patients dans le système de soins (56). La relation entre le médecin généraliste et le patient permet de renforcer la prévention du développement des facteurs de risque évitables et l'information sur les facteurs de risque inévitables/acquis avec la promotion des facteurs protecteurs (57). La participation active du médecin généraliste renforce l'adhésion et la participation des patients à leur santé et peut jouer le rôle d'informateur, d'acteur et de relais auprès des autres professionnels de santé. Il connaît le patient dans sa globalité bio-psycho-sociale ce qui lui donne un avantage important pour l'accompagner dans la prévention et le dépistage de ses facteurs de

risque. La communication avec les autres professionnels de la santé est un outil essentiel dans l'organisation des soins et la prise en charge optimale du le patient.

Stratégies de dépistage

L'identification efficace de l'HF nécessite la coordination de plusieurs stratégies de dépistage. Le renforcement de la détection précoce est un rôle central pour les soins primaires. Des modèles de soins efficaces nécessitent des équipes multidisciplinaires avec des réseaux de patients, des registres recueillant et centralisant les données des patients et des programmes de recherche (58–60).

Le plus grand registre français de personnes atteintes d'HF est le registre REFERCHOL mis en place en 2015 comptant environ 20 centres avec plus de 6000 patients. Plusieurs pays ont également mis en place des registres nationaux (tel que l'Australie, la Norvège…), l'objectif étant de créer un environnement de recherche collaboratif sur la pathologie.

Afin d'améliorer le dépistage de l'HF, plusieurs modèles de parcours de soins et de lignes directrices ont été proposés pour sensibiliser et guider les praticiens (29,61–63).

Plusieurs approches de dépistage en soins primaires ont été décrites (64) :

- Le dépistage systématique ou universel : la population est non sélectionnée, le dépistage est considéré comme généralisé à l'ensemble de la tranche d'âge considérée (par exemple le dépistage néonatal obligatoire)
- Le dépistage opportuniste : la population est recrutée lors d'un recours aux soins (hospitalisation, médecine du travail, visite médicale…)
- Le dépistage en cascade : dépistage des membres de la famille d'un cas connu (ou index)
- Le dépistage ciblé ou sélectif : dépistage génétique des patients à haut risque CV

Le dépistage en cascade parait être le plus rentable d'un point de vue bénéfices/coûts (65) mais l'utilisation de stratégies mixte semble être nécessaire (66).

Peu importe l'approche de dépistage à adopter, la sensibilisation de la population générale et des professionnels de santé reste une étape essentielle.

b) Parcours de soins : DECHOL13

L'amélioration de la qualité de la prise en charge de patients atteints d'une maladie chronique telle que l'HF, passe par de bonnes pratiques professionnelles, une promotion du parcours de soins comprenant différentes compétences professionnelles, un développement d'une meilleure coordination d'interventions professionnelles et d'actions de prévention et d'échanges d'informations entre tous les acteurs impliqués.

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), le service de Nutrition, Maladies métaboliques, Endocrinologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Marseille, l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) libéraux de Provence Alpes Côte d'Azur (PACA), l'Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales (ANHET) et les URPS Infirmiers, Biologistes et Pharmaciens PACA, en collaboration avec la NSFA, ont mis en place au cours de l'année 2017 dans les Bouches du Rhône, un programme de structuration du parcours de patients atteints d'HF. L'objectif est d'améliorer le dépistage des patients, le traitement et le suivi, dès le diagnostic avec une coordination interprofessionnelle ville-hôpital.

Le programme a été structuré autour des actions de :

- Formation des médecins libéraux et hospitaliers, biologistes, infirmiers et pharmaciens
- Mise en place d'alertes liées aux résultats biologiques des patients
- Facilitation de l'adressage du médecin traitant vers le spécialiste hospitalier référent
- Réalisation des examens des patients en ville ou à l'hôpital de jour spécialisé du CHU la Conception
- Réalisation d'un diagnostic génétique, puis information des patients et des familles par un conseiller en génétique dans le but de favoriser le dépistage et le diagnostic de leurs proches
- Suivi commun des patients entre les praticiens concernés grâce au déploiement de fiches de liaisons et de fiches retours après les recommandations de prise en charge issues des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Ce parcours de soins s'est articulé autour de réunions de formations afin de sensibiliser les professionnels de santé avant la mise en place du programme. Des

documents d'information sur la pathologie et le parcours au décours des réunions ont été distribués à l'ensemble des médecins de l'URPS ; ils étaient également téléchargeables sur le site des URPS.

Dans la période de décembre 2016 à février 2017, six réunions de sensibilisations et de formation pluriprofessionnelles (Médecins, pharmaciens, biologistes, infirmières) ont été réalisées dans 3 villes différentes (Aix en Provence, Marseille, Martigues).

Les biologistes devaient alerter les prescripteurs lorsqu'un taux de LDL-c était supérieur à 1,9 g/L et un message d'alerte figurait sur les résultats de biologie du patient : « une hypercholestérolémie familiale génétique est possible : il est important de montrer ce bilan à votre médecin ».

Les pharmaciens pouvaient questionner les patients sur leur traitement et leur remettre une brochure sur l'HF.

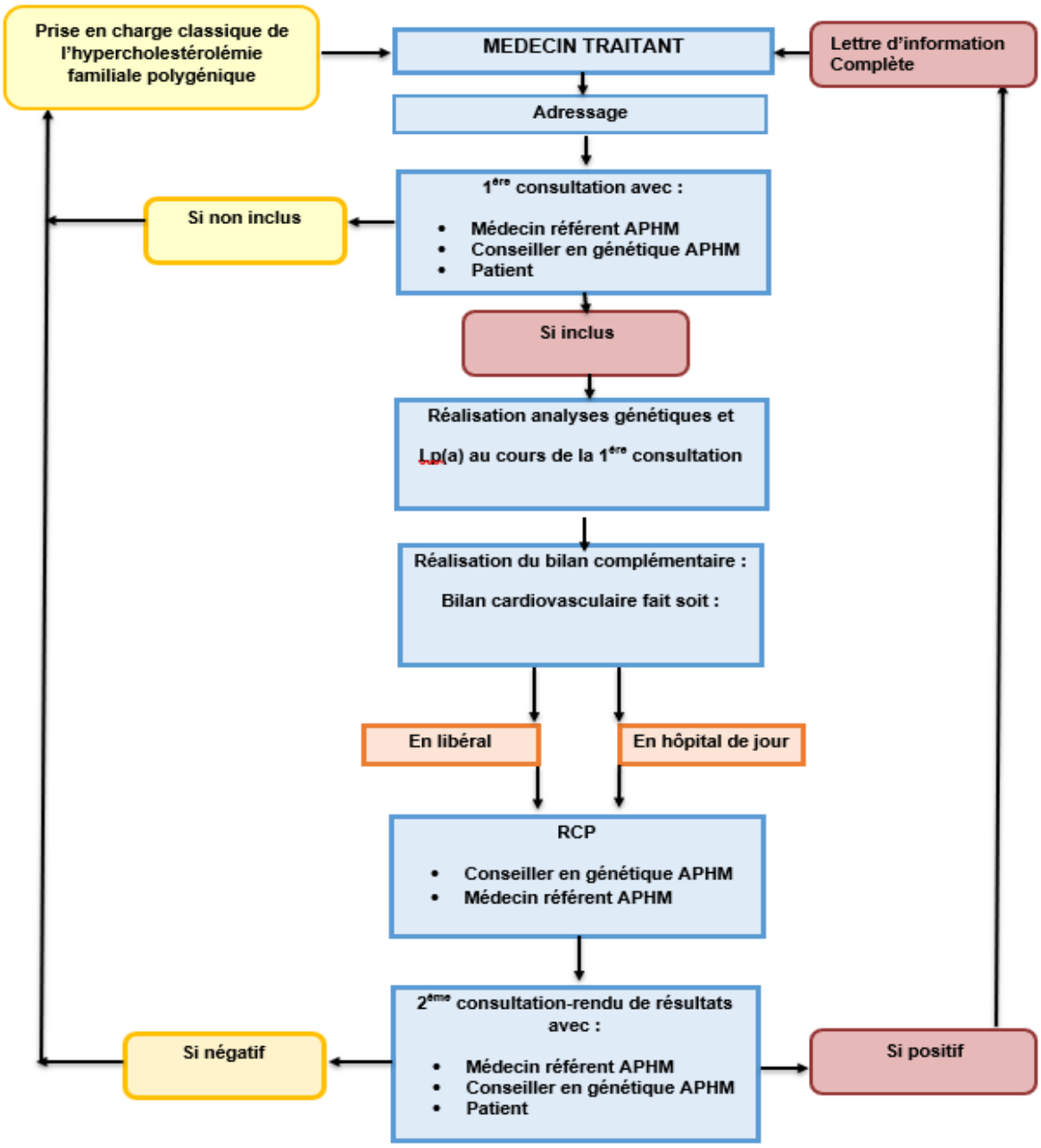
Les infirmières pouvaient être sollicités pour accompagner le patient, aider à la lecture de l'analyse du bilan biologique et réorienter vers le médecin traitant s'il y avait une anomalie.

Lorsqu'un médecin suspectait un patient d'être atteint d'HF, une fiche de liaison était à remplir avec l'adressage en consultation spécialisée à un médecin référent à l'hôpital la Conception dans le service de Nutrition, Maladies métaboliques, Endocrinologie. Si le patient était suspect d'avoir une HF, la réalisation de l'analyse génétique (envoyée à Paris dans le laboratoire de génétique de l'hôpital La Pitié Salpêtrière) et le dosage de la Lp(a) étaient réalisés au décours de la première consultation en fonction de la décision du médecin spécialiste. Les examens complémentaires dont le bilan CV étaient soit réalisés en ville, soit organisés en hôpital de jour. Une fois les résultats des analyses génétiques obtenus et les examens complémentaires réalisés, une RCP était organisée pour discuter du dossier de chaque patient, incluant un médecin référent AP-HM, un conseiller en génétique et d'autres médecins spécialistes du parcours de soins.

Le conseiller en génétique collabore avec un médecin généticien, jouant un rôle d'intermédiaire et apporte une information aux patients et à leur famille à la fois sur la maladie et sur les parcours de soins. Il intervient autant dans le dépistage des cas index que dans le dépistage au sein des familles.

Les résultats avec les recommandations de prise en charge et de suivi étaient rendus lors d'une deuxième consultation au patient et un compte rendu était envoyé au médecin ayant adressé le patient dans le parcours de soins (Figure 12).

Figure 12 : Parcours du patient prévu par le parcours de soins DECHOL13 au sein du service spécialisé à l'AP-HM.



Depuis sa création jusqu'en août 2021 :

- 645 patients ont consulté dans le cadre du parcours de soins DECHOL13 en 46 mois soit une moyenne de 14 patients par mois
- 605 patients ont bénéficié d'un dépistage génétique soit 93% des patients.
- Le diagnostic génétique a été établi pour 41% des patients (n= 226) sur les 605 patients dépistés.

- 27 RCP ont été réalisées et 284 dossiers traités pour une moyenne de 10,5 dossiers par RCP.

Selon une enquête auprès des patients du service d'endocrinologie du CHU la Conception de l'AP-HM :

- Le délai moyen entre le diagnostic de dyslipidémie et celui d'HF était de 19 ans
- Le délai moyen entre la première visite dans le service et le prélèvement génétique était de 1,8 mois avec un délai de remise des résultats génétiques de 6 mois
- 62% des patients affirmaient avoir eu une alerte sur leur bilan lipidique
- 82% des patients rapportaient avoir eu le bilan CV en hôpital de jour

La relation ville-hôpital est la pierre angulaire de l'optimisation du dépistage, du diagnostic et de la prise en charge de l'HF.

c) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la satisfaction des médecins ayant adressé des patients dans le parcours de soins DECHOL13.

Les objectifs secondaires étaient de :

1) Comparer la population des médecins participants et non participants
2) Evaluer les recommandations des RCP
3) Analyser les modifications du bilan lipidique avant et après les RCP
4) Etudier le taux de dépistage en cascade et la réalisation de bilan lipidique familial par les médecins du parcours de soins.

II. Matériel et méthodes

a) Type de l'étude

Nous avons mis en œuvre une étude observationnelle descriptive et transversale, basée sur un auto-questionnaire Google Forms.
L'étude a été complétée secondairement par une analyse rétrospective des données des patients du registre du parcours de soins DECHOL13, recueillies dans leur dossier informatique et les comptes rendus des RCP.

b) Population de l'étude

Nous avons choisi d'inclure les médecins généralistes et autres spécialistes (libéraux et hospitaliers) et leurs patients suivis dans le parcours de soins DECHOL13 pour lesquels un compte rendu de la RCP avait été établi.
Pour ce travail ont été extraits les dossiers informatiques des patients inclus dans le parcours de soins DECHOL13 comprenant un compte rendu de RCP réalisé entre mai 2018 et septembre 2020. Les patients du parcours étaient enregistrés sur une base de données, gérée par un médecin référent et un conseiller en génétique.
Les données des médecins généralistes et autres spécialistes ont été extraites à partir des fiches d'adressage et des dossiers informatisés des patients inclus.

c) Questionnaire

L'étude était réalisée par le biais d'un auto-questionnaire informatisé à l'aide de Google Forms.
Nous avons organisé un questionnaire de 21 questions en trois parties :

- La première partie consacrée aux caractéristiques des médecins : sexe, tranche d'âge, milieu d'activité, type d'activité, lieu d'activité
- Une deuxième partie sur le retour des médecins concernant le parcours de soins : la découverte du parcours, l'accessibilité à une consultation spécialisée, la satisfaction de la fiche d'adressage, la réception de la fiche RCP et la satisfaction de cette fiche, l'amélioration des connaissances sur l'HF, l'amélioration de la pratique, le suivi des recommandations préconisées
- La dernière partie était consacrée aux données de leur(s) patient(s) inclus dans l'étude : date du bilan lipidique le plus récent, le taux de cholestérol total en g/l, du LDL-c en g/l, des triglycérides en g/l, la totalité du traitement

hypocholestérolémiant avec sa posologie, la sensibilisation à l'HF et la réalisation d'un bilan lipidique à l'entourage familial. Cette partie était répétée si le médecin suivait un autre patient inclus dans l'étude.

Un commentaire libre était proposé à la fin du questionnaire afin d'exprimer d'éventuelles remarques.

Le milieu d'activité était préalablement défini comme étant rural s'il y avait moins de 1800 habitants, semi-rural s'il y avait entre 1800 et 8000 habitants et urbain s'il y avait au moins 8000 habitants.

Le questionnaire contenait essentiellement des questions fermées avec une ou plusieurs réponses possibles. Les précisions des questions fermées étaient demandées sous forme de réponses courtes. Le questionnaire a été rédigé de manière que la réponse soit la plus simple et la plus rapide possible pour maximiser nos chances de taux de réponses possibles.

d) Recueil des données

L'utilisation des données est conforme aux règles vis-à-vis du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD), inscrite au registre RGPD, le questionnaire était anonyme. Les patients avaient autorisé l'utilisation de leurs données personnelles en participants au parcours de soins DECHOL13.

Les questionnaires ont été recueillis d'octobre 2020 à mars 2021. Ils étaient destinés aux 101 médecins ayant adressé un patient dans le parcours DECHOL13. Les patients pour lesquels un compte-rendu de RCP n'avait pas encore été établi étaient exclus.

Le questionnaire a été envoyé par e-mail aux médecins ; en cas de non-réponse, un deuxième envoi a été effectué un mois après afin de relancer les médecins.

Nous avons utilisé secondairement des données biologiques (LDL-c, TG, CT avant et après la RCP) plus récentes que celles données par les médecins participants si elles étaient disponibles dans le dossier médical informatisé des patients, pour avoir une meilleure précision sur l'évolution du bilan lipidique.

Les caractéristiques manquantes des médecins non participants (sexe, le lieu d'activité, le milieu d'activité et la spécialité) étaient récupérées à l'aide de sites internet.

Le taux de CT maximum, LDL-c maximum, LDL-c à l'entrée dans le parcours de soins, le DLCS, le traitement avant la RCP et le traitement recommandé par la RCP ont été extraits du dossier médical informatisé et de leur fiche RCP. Le taux « max » était

défini comme le taux du paramètre biologique le plus élevé que le patient avait présenté sans traitement ou, le taux estimé sans traitement hypocholestérolémiant en fonction du type, de l'intensité et de la dose du traitement du patient.

e) Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentages. Les analyses statistiques ont été réalisées par un test du Chi-2 et un test exact de Fisher (lorsqu'au moins une valeur à comparer était < 5) pour les variables qualitatives et un test de Student a été utilisé pour une comparaison de moyennes. Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$ et le site utilisé était BiostaTGV.
Les moyennes, les pourcentages, les écarts types et les coefficients de variation ont été calculés avec Microsoft® Excel. Les réponses aux questions ouvertes étaient analysées afin d'en recenser les principaux thèmes.

III. Résultats

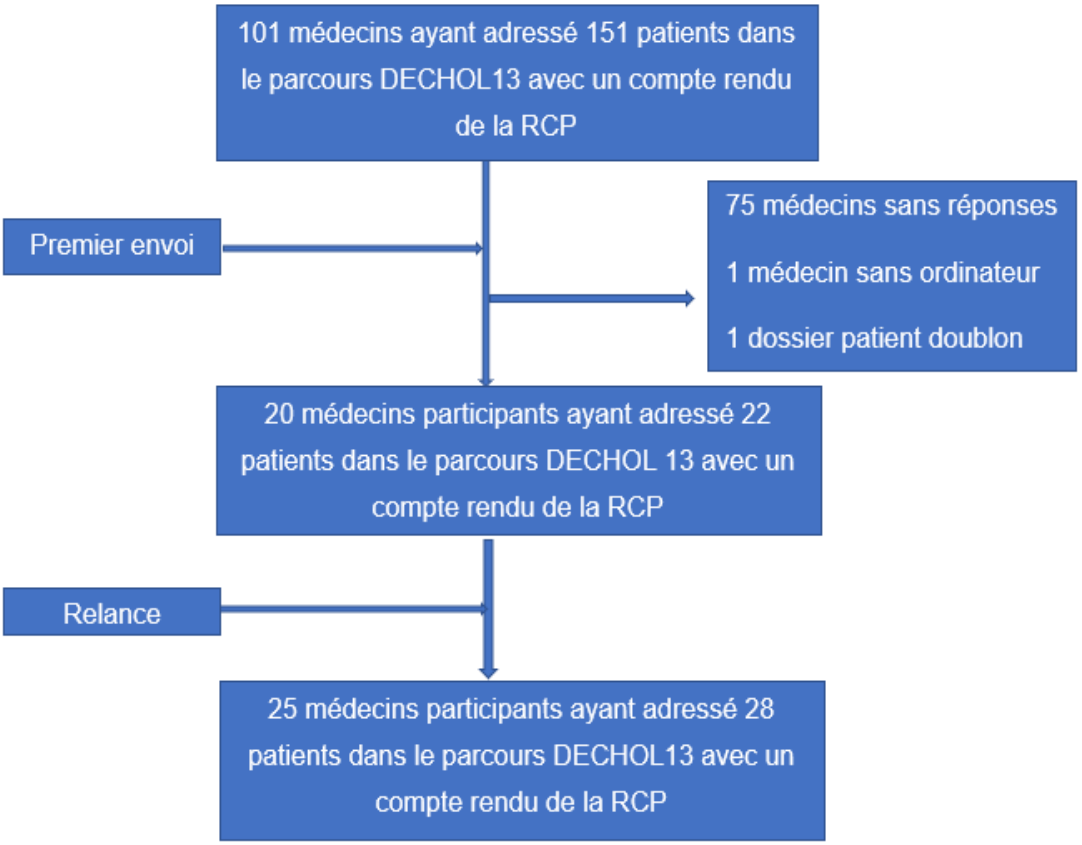
a) Diagramme de flux

Le registre du parcours de soins DECHOL13 comprenait 151 patients avec un compte rendu de la RCP au cours de la période entre mai 2018 et septembre 2020. Au total, 101 médecins avaient adressé les 151 patients inclus.

Après le premier envoi, nous avons obtenu une réponse de la part de 20 médecins ayant adressé 22 patients (un dossier a été exclu de l'étude devant la présence d'un dossier doublon).

Après la relance, 25 médecins au total ont participé aux questionnaires informatisés concernant 30 patients. Deux patients ont été exclus car ils ne faisaient pas parti du registre du parcours.

La figure suivante représente le diagramme de flux de notre étude :



b) Objectif primaire

Sur les 101 médecins de l'étude, 25% soit 25 médecins ont répondu au questionnaire incluant 30 soit 20% des patients dont 2 patients qui ont été exclus de l'étude.

Un résumé des caractéristiques des médecins ayant adressé au moins un patient dans le parcours DECHOL13 est présenté dans le tableau 4.

1. Description de la population des médecins

Sexe

Les médecins participants comptaient 56% (n=14) de femmes et 44% (n=11) d'hommes.

Dans le groupe médecins non participants, les médecins comptaient 50% (n=38) de femmes et 50% (n=38) d'hommes. La population totale était constituée de 51% de femmes et 49% d'hommes.

Âge

Dans le groupe médecins participants, 12% (n=3) des médecins étaient âgés de moins de 40 ans, 60% (n=15) âgés entre 40 et 55 ans et 28% (n=7) âgés de plus de 55 ans. Les données des médecins non participants n'ont pas été recueillies et donc non inclues dans l'étude.

Lieu d'activité

Parmi les médecins participants, les médecins travaillaient à 48% (n=12) dans le libéral, 28% (n=7) à l'hôpital et 24% (n=6) à la fois en libéral et à l'hôpital (mixte).

Parmi les médecins non participants, les médecins travaillaient à 68,4% (n=52) en libéral, 26,3% (n=20) à l'hôpital et 5,3% (n=4) dans un lieu mixte. La population totale était constituée de 63% (n=64) de médecins libéraux, 27% (n=27) de médecins hospitaliers et de 10% (n=10) de médecins travaillant dans un lieu mixte.

Milieu d'activité

Les médecins participants travaillaient dans un milieu urbain pour 88% (n=22) des médecins, semi-rural pour 12% (n=3) des médecins et aucun médecin ne travaillait dans un milieu rural.

Les médecins non participants travaillaient pour 82% (n=62) dans un milieu urbain, 18% (n=14) dans un milieu semi-rural et aucun dans un milieu rural.

La population totale était constituée de 83% (n=84) de médecins urbains et 17% (n=17) de médecins semi-ruraux.

Spécialité

Les médecins participants étaient composés de 24% (n=6) de cardiologues, 36% (n=9) d'endocrinologues, 40% (n=10) de médecins généralistes.

Dans le groupe de médecins non participants, les médecins étaient à 29% (n=22) des cardiologues, 18% (n=14) endocrinologues, 50% (n=38) médecins généralistes ainsi qu'un neurologue et un pédiatre.

Au total, la population de médecins du parcours DECHOL13 comprenait majoritairement des médecins généralistes à 48% (n=48), des cardiologues à 28% (n=28), des endocrinologues à 23% (n=23), un pédiatre et un neurologue.

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques des médecins du parcours DECHOL13.

Caractéristique	Médecins participants n=25 (%)	Médecins Non-participants n=76 (%)	Total n=101 (%)	p-value
Sexe				0,65
Homme	11 (44%)	38 (50%)	49 (49%)	
Femme	14 (56%)	38 (50%)	52 (51%)	
Age				
<40 ans	3 (12%)	-	-	
40-55 ans	15 (60%)	-	-	
>55 ans	7 (28%)	-	-	
Lieu d'activité				**0,023**
Libéral	12 (48%)	52 (68,4%)	64 (63%)	
Hospitalier	7 (28%)	20 (26,3%)	27(27%)	
Mixte	6 (24%)	4 (5,3%)	10 (10%)	
Milieu d'activité				0,55
Rural (<1800 habitants)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Semi-Rural (1800-8000 habitants)	3 (12%)	14 (18%)	17 (17%)	
Urbain (>8000 habitants)	22 (88%)	62 (82%)	84 (83%)	
Spécialité				0,45
Médecine générale	10 (40%)	38 (50%)	48 (48%)	
Cardiologie	6 (24%)	22 (29%)	28 (28%)	
Endocrinologie	9 (36%)	14 (18%)	23 (23%)	
Neurologie	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	
Pédiatrie	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	

2. Description des patients

Patients du registre DECHOL13 passés en RCP

Au total, sur les 150 patients, 14% (n=21) des patients étaient issus d'un dépistage familial (en cascade).

La majorité des patients (52%) avaient une mutation génétique retrouvée. Pour 96% (n=75) des patients, une mutation sur le gène du LDLR a été retrouvée, dont 1 patient

muté à la fois sur le LDLR et sur le gène PCSK9, donc au total 3% (n=2) des patients avaient une mutation sur le gène PCSK9 et un patient sur le gène ApoB. Pour 3% (n=4) des patients, une variation de gène de signification indéterminée a été retrouvée. Le DLCS moyen était de 11 (± 7,21), compris entre 2 et 26 avec une médiane à 10. Le DLCS n'était pas applicable pour 7 patients mineurs. Le DLCS le plus bas (2) était le cas d'une patiente issue du dépistage en cascade à partir d'un cas index familial. Le diagnostic d'HF était probable (DLCS entre 6 et 8) pour 13% (n=19) des patients et certain (DLCS > 8) dans 54% (n=76) des patients.

Le LDL-c moyen avant les RCP était de 1,86 (± 0,74) g/L, compris entre 0,6 et 5,68 g/l avec une médiane à 1,79 g/l. Le LDL-c max moyen avant la RCP était de 2,77 (± 0,95) g/l, compris entre 0,6 et 5,66 g/L avec une médiane à 2,45 g/l.

Le CT max moyen avant les RCP était de 3,55 (± 1,05) g/l, compris entre 1,6 et 10 g/l et une médiane à 3,29 g/l.

Patients des médecins participants

Après analyse des données, 28 patients ont été adressés par 25 médecins participants à l'étude.

Un patient était issu d'un dépistage familial (à partir d'un cas index). Sur les 15 patients avec un diagnostic génétique, tous avaient au moins une mutation sur le LDLR, dont 4% (n=1) avait une mutation à la fois sur le gène du LDLR et à la fois sur le gène PCSK9, aucun des patients n'avaient de mutation de l'ApoB.

Le DLCS moyen était de 12 (± 6,14) avec un DLCS maximum de 25 et minimum de 4, la médiane du DLCS était de 10.

Le LDL-c moyen des patients avant les RCP était de 1,92 (± 0,73) g/l, compris entre 0,68 et 3,88 g/l avec une médiane à 1,88 g/l.

Le LDL-c max moyen avant les RCP était de 3,12 (± 0,95) g/l, compris entre 2,03 et 5.6 g/l avec une médiane à 2,9 g/l.

Le CT maximum moyen avant les RCP était de 3,74 (± 0,84) g/l, compris entre 2,5 et 6 g/l avec une médiane à 3,72 g/l.

Tableau 5 : Résumé de la description des patients du parcours de soins DECHOL13

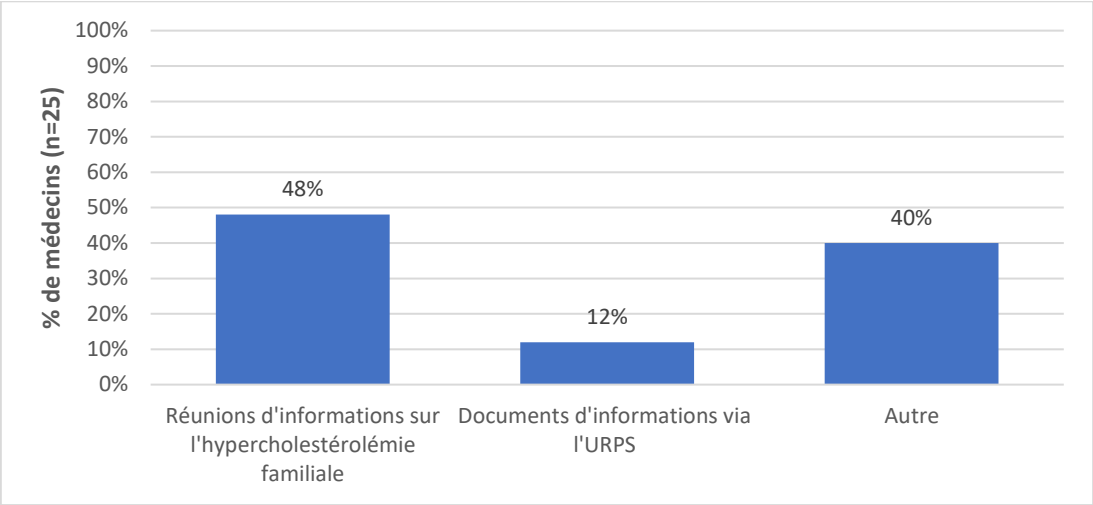
	Patients MP (n= 28)	Patients médecins NP (n= 122)	Total (n = 150)	p-value
Issus du dépistage familial	1 (4%)	20 (16%)	21 (14%)	0,13
Mutation/VSI	15 (54%) / 0 VSI	62 (49%) /4 (3%) VSI	77 (52%) /4 (3%) VSI	NS
Localisation de la mutation	15(100%) LDLR 1 (4%) PCSK9 0 (0%) ApoB	60 (96%) LDLR 1 (2%) PCSK9 1 (2%) ApoB	75 (97%) LDLR 2 (2%) PCSK9 1 (1%) ApoB	NS
DLCS	Moy: 11 (±5,91) Médiane : 10 IQ : 9 Max 25 / min: 4	Moy: 11 (±7,21) Médiane 10 IQ : 10 Max 26 / min 2	Moy :11 (±7,21) Médiane : 10 IQ : 10 Max 26 / min 2	0,87
LDL-c max (g/l)	Moy : 3,12 (± 0,95) Mediane : 2,9 IQ 1.49 Max 5,6 /min 2,03	Moy:2,70 (±0,93) Mediane : 2.4 IQ 0.95 Max 5,67/ min 0.66	Moy 2,77 (±0,95) Médiane : 2,44 Max 5,66 / min 0,6	NS
CT max (g/l)	Moy : 3,74 (±0,84) Médiane 3,72 IQ : 1,12 Max 6 /min 2.5	Moy 3,51 (±1,08) Médiane 3,25 IQ : 0,95 Max 10 / min 1.6	Moy 3,55 (±1,05) Médiane 3,27 Max 10 / min 1.6	NS
LDL-c avant RCP (g/l)	Moy :1,92 (± 0.73) Médiane : 1,88 Max 3,88 /min 0,68	Moy :1,84 (± 0,74) Médiane : 1,78 Max 5,68 /min 0,66	Moy :1,86 (± 0,74) Médiane : 1,79 Max 5,68/ min 0,6	0,43

MP : Médecins Participants ; NP : Non participants ; VSI : Variants de signification indéterminée ; Ecart type : (±X) ; Moy : moyenne ; IQ : intervalle interquartile ; max : maximum ; min : minimum ; NS : Non significatif

3. Découverte du parcours de soins DECHOL13

Parmi les médecins participants, 48% (n=12) ont découvert le parcours de soins par les réunions d'informations sur l'HF, 12% (n=3) par les documents d'informations par l'intermédiaire des URPS et 40% (n=10) par d'autres moyens (5 médecins par un confrère, 2 par la famille du patient, 1 lors d'un congrès, 1 par sa recherche personnelle et 1 sans précision).

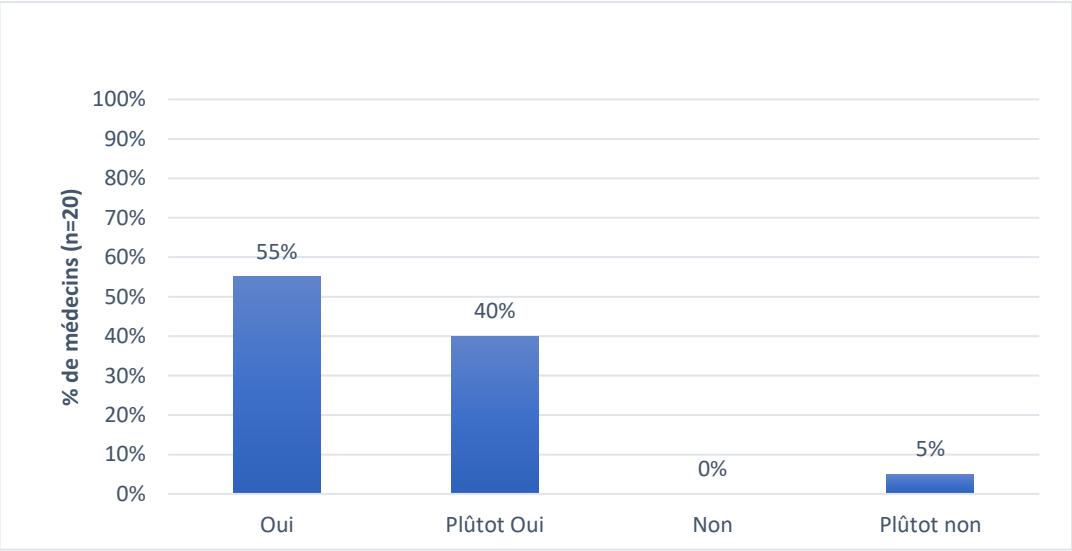
Figure 13 : Découverte de DECHOL13



4. Satisfaction de la fiche d'adressage

Les médecins participants ayant répondu (n=20) étaient satisfaits de la fiche d'adressage à 95% (n=19), seul 5% (n=1) étaient plutôt insatisfaits.

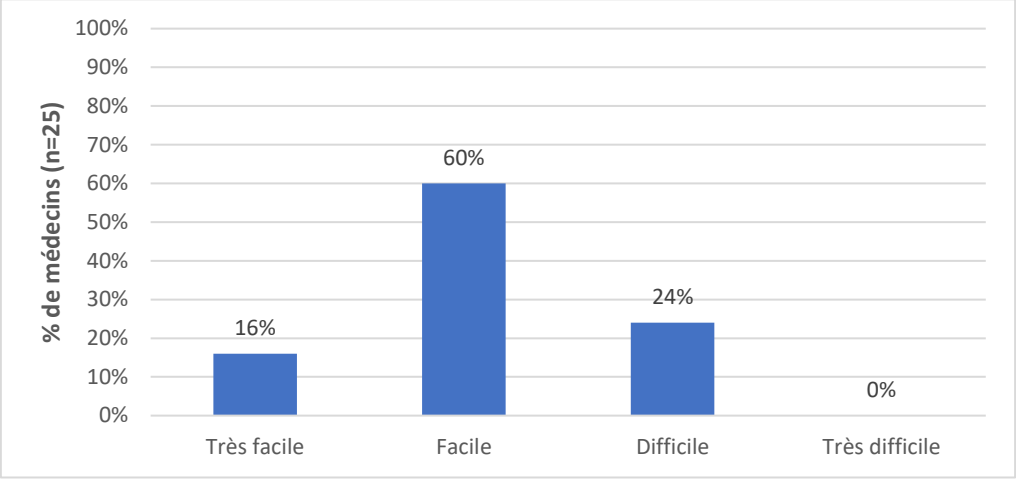
Figure 14 : Satisfaction de la fiche d'adressage



5. Accessibilité à une consultation spécialisée DECHOL13

Une accessibilité à une consultation spécialisée dans le cadre du parcours DECHOL13 paraissait satisfaisante pour 76% (n=19) des médecins participants alors que 24% (n=6) des médecins trouvaient difficile l'accès à une consultation à cause d'un délai trop long.

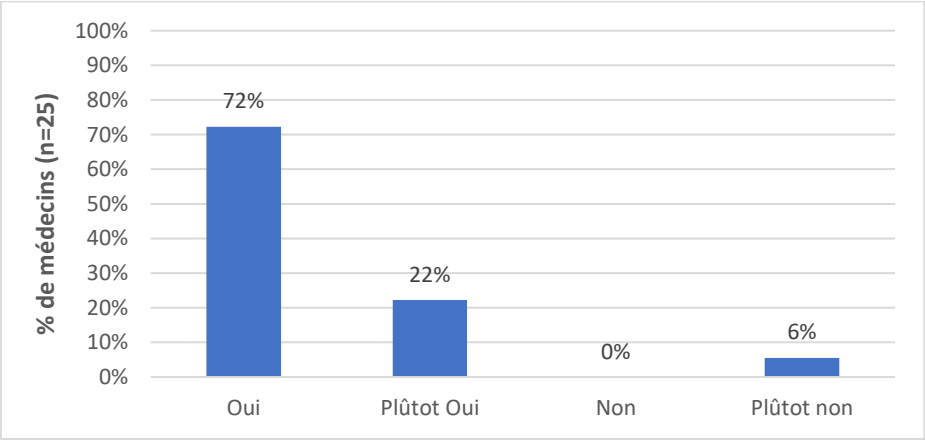
Figure 15 : L'accessibilité à une consultation spécialisée DECHOL13



6. Réception et satisfaction du contenu de la fiche RCP

La fiche RCP avait été reçue pour 72% (n=18) des médecins participants et 28% (n=7) ne l'avaient pas reçu. Parmi les médecins ayant reçu la fiche de la RCP, 94% (n=17) étaient satisfaits de son contenu.

Figure 16 : Satisfaction de la fiche RCP

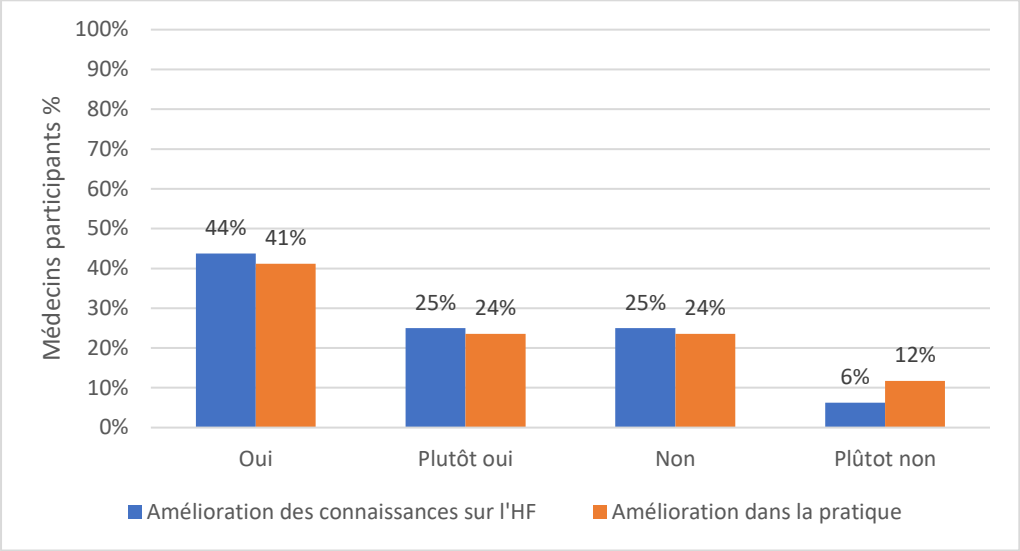


7. Amélioration des connaissances et de la pratique

Parmi 16 réponses de médecins ayant répondu à cette question, 69% (n=11), dont 6 médecins généralistes, avaient estimé que la fiche RCP leur avaient permis d'améliorer leurs connaissances sur l'HF, contrairement à 31% (n=5) des médecins.

La fiche de RCP a permis à 65% (n=11), des médecins dont 5 médecins généralistes, d'améliorer leur pratique concernant l'HF parmi les 17 réponses de médecins participants alors que ce n'était pas le cas pour 36% (n=6) des médecins.

Figure 17 : Amélioration des connaissances et de la pratique



c) Objectifs secondaires

1. Comparaison des médecins participants et non participants

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (médecins participants et non participants) concernant le sexe, la tranche d'âge, le milieu d'activité et la spécialité. Cependant, il existait une différence significative (p=0,023) concernant le lieu d'activité avec plus de médecins participants exerçant en milieu hospitalier que chez les médecins non participants.

2. Evaluation des recommandations des RCP

Traitements avant les RCP

Patients du registre DECHOL13 passés en RCP

Au total, parmi les 150 patients du registre du parcours DECHOL13 inclus avec 4 données manquantes concernant le traitement avant et après la RCP, 50% (n=74) des patients étaient sous statines dont 26% (n=39) sous statines de forte intensité. Nous avons retrouvé 27% (n=40) des patients qui étaient sous ézétimibe, 4% soit 6 patients étaient sous un autre traitement hypocholestérolémiant (fénofibrate, levure rouge de riz et cholestyramine) et aucun patient n'était sous inhibiteurs de PCSK9 avant la RCP.

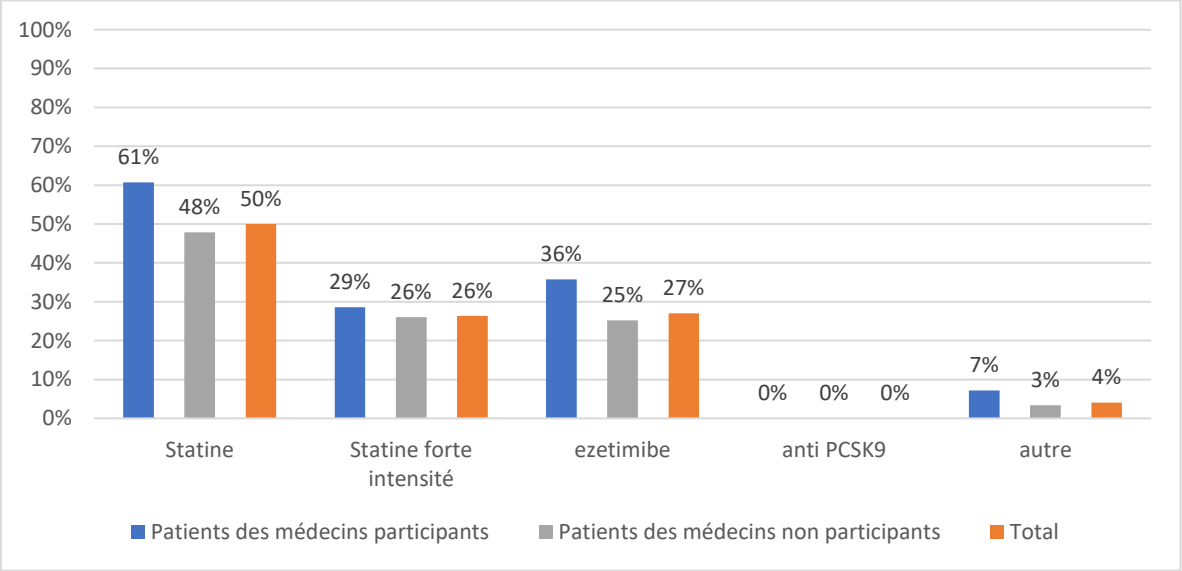
Il y avait 43% (n=64) des patients qui n'étaient sous aucun traitement avant la RCP, avec 20% (n=30) des patients se disant être intolérants à au moins une statine.

Patients des médecins participants

A l'entrée dans le parcours DECHOL13, 61% (n=17) des patients prenaient des statines dont 29% (n=8) des statines de forte intensité, 36% (n=10) des patients étaient sous ézétimibe dont 9 patients sous l'association statine et ézétimibe, 7% (n=2) des patients prenaient un autre type d'hypolipémiant (colestyramine et fénofibrate) et aucun n'était sous inhibiteurs de PCSK9. Il y avait 32% (n=9) des patients qui ne prenaient aucun traitement hypocholestérolémiant. A noter que 5 patients se disaient être intolérants à une statine.

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients des médecins participants et les patients des médecins non participants concernant les traitements avant les RCP.

Figure 18 : Traitements des patients avant les RCP



Classes thérapeutiques recommandées par les RCP

Patients du registre DECHOL13 passés en RCP

Les statines ont été recommandées dans 83% (n=120) des cas dont 44% (n=64) des statines de forte intensité, l'ézétimibe a été recommandé dans 41% (n=60), les inhibiteurs de PCSK9 dans 14% (n=20) et dans 3% (n=5) des cas d'autres traitements (séances de LDL-aphérèse ont été recommandées pour 3 patients, la poursuite de la

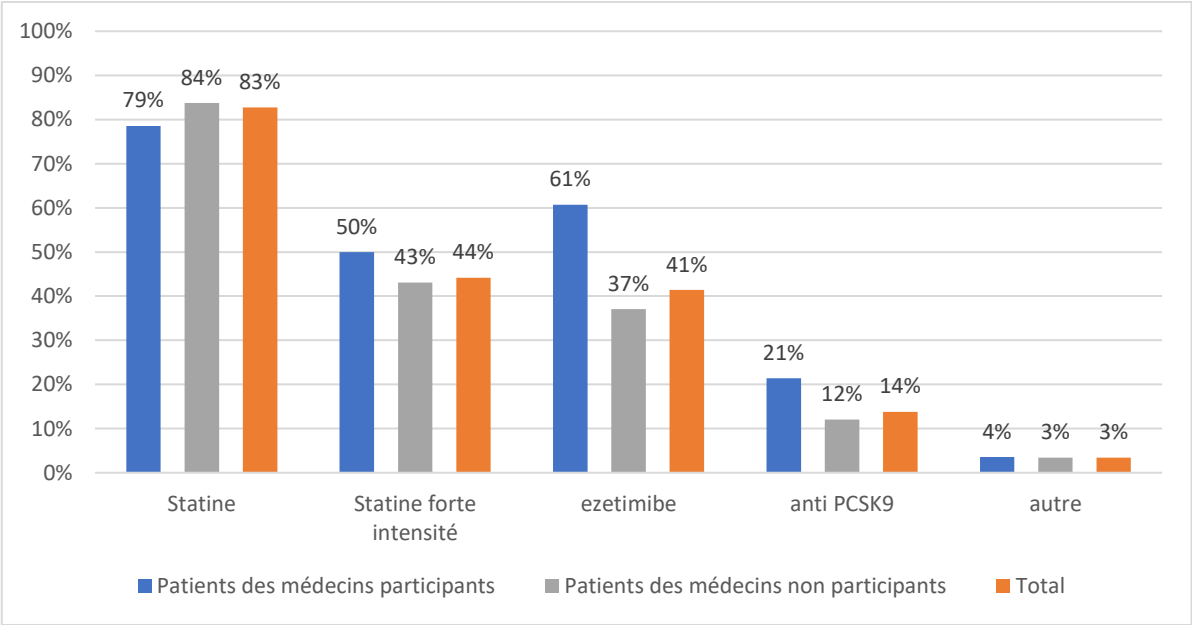
colestyramine pour 1 patient et la poursuite du traitement par fénofibrates pour 1 patient).

Patients des médecins participants

Parmi les classes thérapeutiques recommandées par les RCP, il y avait 79% (n=22) de statines dont 50% (n=14) de statines de forte intensité. L'ézétimibe avait été recommandé dans 61% (n=17) des cas et un inhibiteur de PCSK9 dans 21% (n=6) des cas.

Concernant les traitements recommandés par les RCP, il n'y avait pas de différence significative avec les classes thérapeutiques recommandées entre les patients des médecins participants et les patients des médecins non participants à l'exception de l'ézétimibe (p=0,03).

Figure 19 : Classes thérapeutiques recommandées par les RCP



Type de modifications recommandé par les RCP

Patients du registre DECHOL13 passés en RCP

Au total, les RCP ont recommandé une introduction de traitement hypocholestérolémiant pour 17% (n=25) des patients naïfs de traitement, une diminution de traitement pour 1 patient, une réintroduction de traitement (chez les patients ayant déjà eu un traitement hypocholestérolémiant mais avec une suspicion d'intolérance ou de non-observance) pour 16% (n=24) des patients, un maintien de traitement pour 21% (n=30) des patients et une majoration de traitement

hypocholestérolémiant (par augmentation de l'intensité de la statine ou l'ajout d'un autre traitement) pour 45% (n=66) des patients.

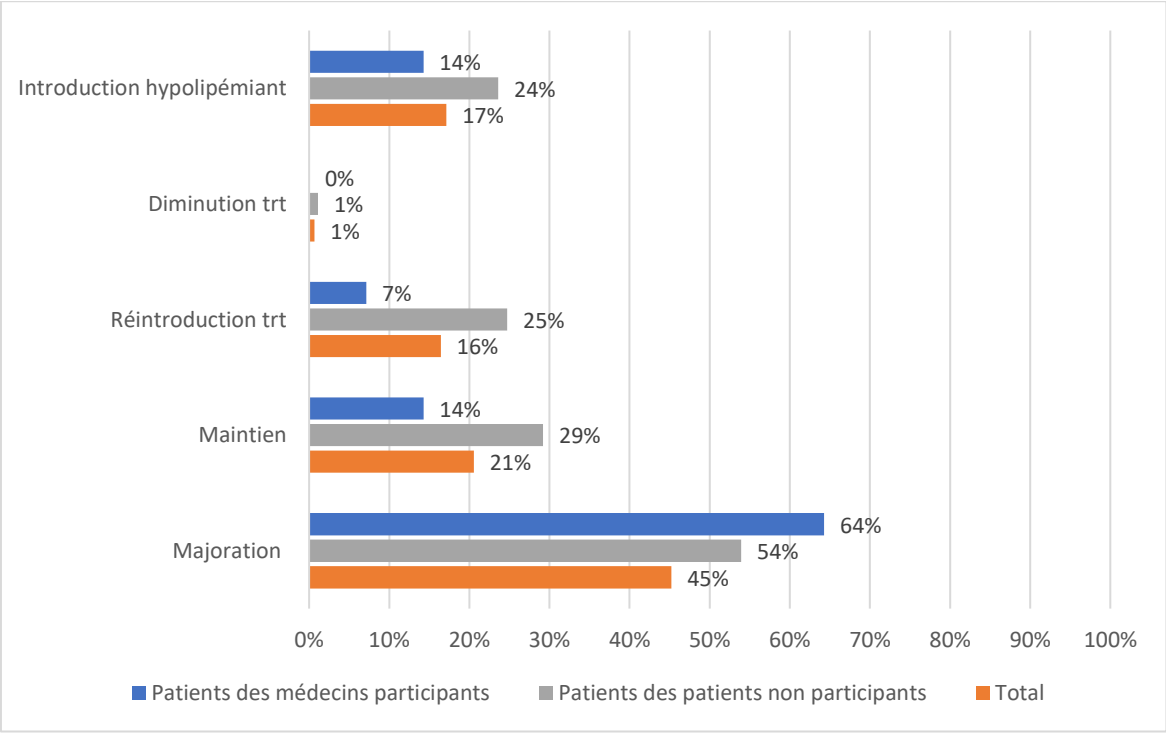
Patients des médecins participants

La RCP a proposé des modifications de traitement adaptées à chaque patient. Parmi les patients de médecins participants, la RCP avait recommandé une introduction de traitement hypocholestérolémiant pour 14% (n=4) des patients, un maintien du traitement pour 14% (n=4) des patients, une majoration du traitement hypocholestérolémiant pour 64% (n=18) des patients et aucune diminution de traitement n'a été proposée. Une réintroduction de traitement hypocholestérolémiant était recommandée pour 7% soit 2 patients.

Il y avait statistiquement plus de recommandations concernant une majoration de traitement chez les patients des médecins participants que chez les médecins non participants (p=0,03). Il n'y avait pas différence statistiquement significative pour les autres types de modifications de traitement proposées par les RCP.

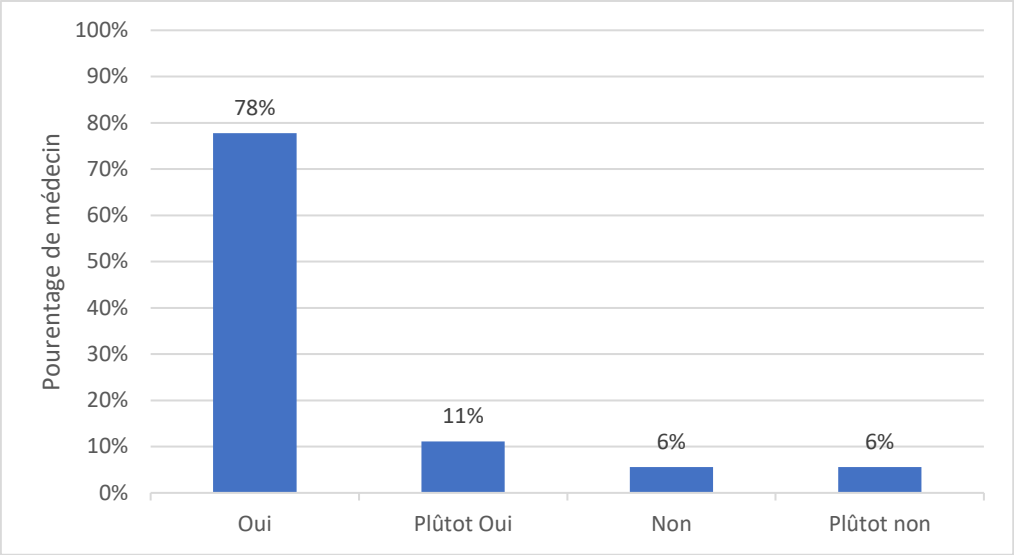
Mais une tendance à recommander d'avantage d'introduire et de réintroduire un traitement chez les patients de médecins non participants par rapport aux médecins non participants.

Figure 20 : Type de modifications du traitement recommandé par les RCP



Selon l'enquête auprès des médecins participants, 89% (n=14) des médecins avaient appliqué les recommandations de la RCP pour leurs patients du parcours de soins.

Figure 21 : Application des recommandations de la RCP



3. Modifications du bilan lipidique

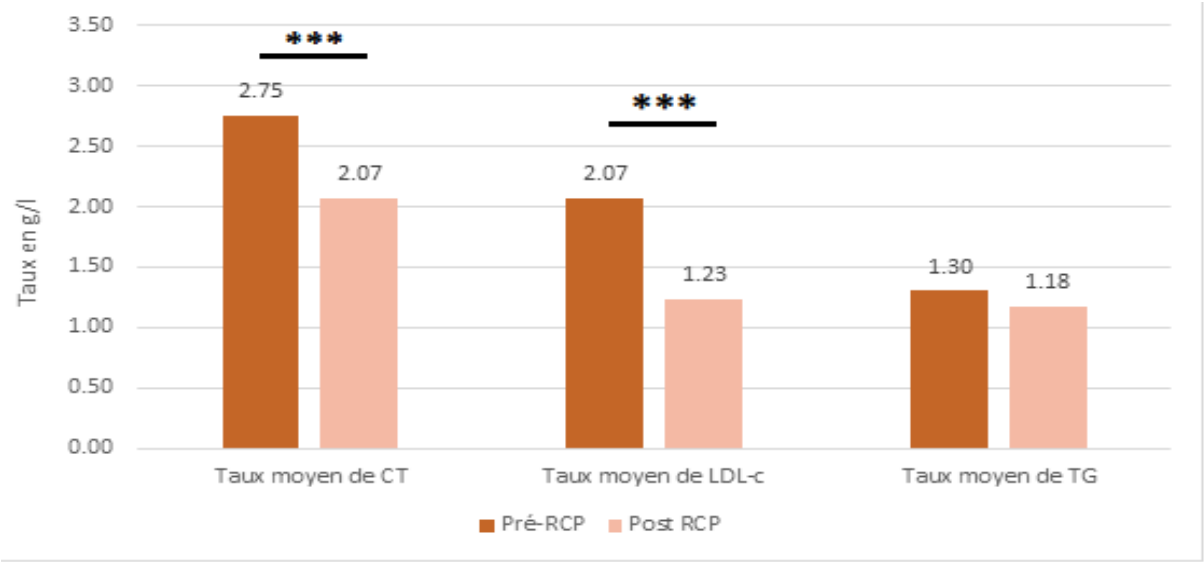
Patients du registre DECHOL13 passés en RCP

Avec les données disponibles de taux de LDL-c avant et après les RCP recueillies pour 56 patients de médecins non participants, il a été observé une diminution significative du taux de LDL-c de 0,84 g/L (p<0,0001) après les RCP. Et pour 34 patients, une diminution significative du taux de cholestérol total de 0,68 g/L (p< 0,001), et pas de différence significative pour le taux de TG.

Le taux de LDL-c moyen chez ces patients était de 2,07 g/l à l'entrée dans le parcours, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'échantillon du taux de LDL-c pré RCP et l'ensemble des taux de LDL-c pré RCP disponibles.

L'objectif de LDL-c était atteint chez 11% des 150 patients du registre DECHOL13 avant leur RCP tandis qu'après la RCP, l'objectif de LDL-c était atteint pour 36% (n=69) des patients du registre pour lesquels un taux de LDL-c récent était disponible.

Figure 22 : Evolution du bilan lipidique avant et après les RCP chez les patients du registre DECHOL13 avec un bilan lipidique récent disponible



*p < 0.05, *** p < 0.001, test de Student.

Patients des médecins participants

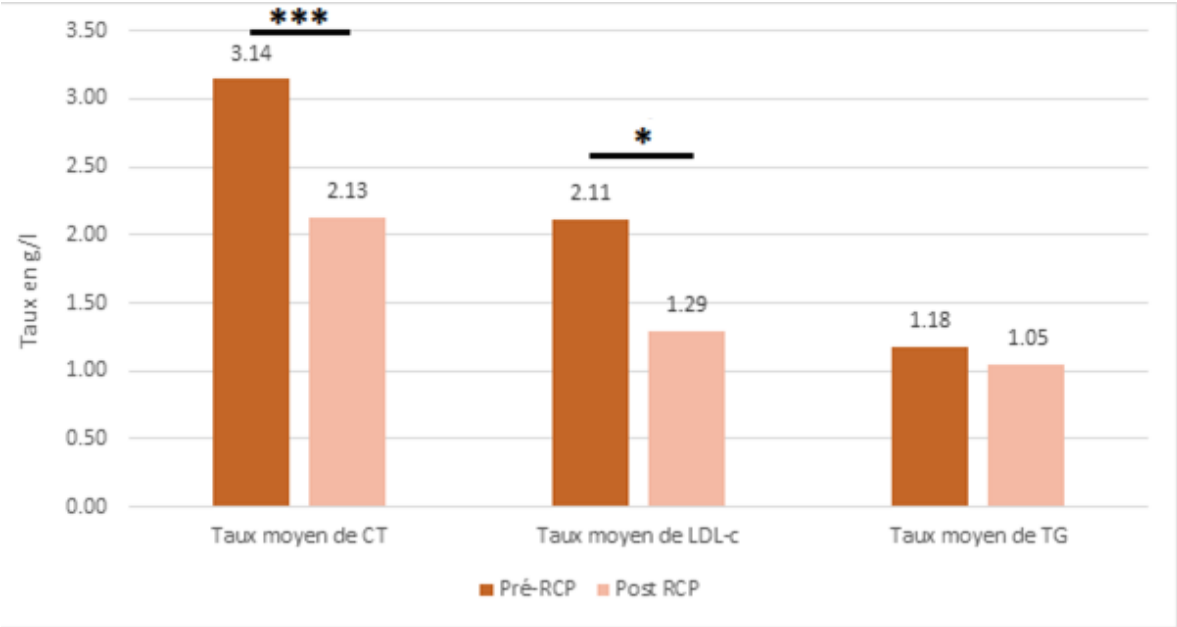
A partir des réponses du questionnaire « date du bilan lipidique le plus récent, taux de CT en g/l, LDL-c en g/l, TG en g/l » disponibles chez 26 patients des médecins participants, il n'y avait pas de différence significative (p=0,08) pour le taux de LDL-c, les TG et le CT après les recommandations des RCP.

Cependant, avec un taux de LDL-c récent disponible pour 12 patients de médecins participants et un taux de CT et de TG disponible pour 8 patients, il a été observé une diminution significative du LDL-c de 0,82 g/l (p<0,0001) et du CT de 1,01 g/l (p<0,029) après la consultation en RCP.

Il n'y avait pas de différence significative pour les TG (p=0,56) (Figure 24). Le taux de LDL-c moyen à l'entrée dans le parcours était de 2,11 g/l pour ces patients.

L'objectif de LDL-c avant la RCP était atteint pour 7% (n=2) des patients des médecins participants ; après la RCP l'objectif de LDL-c était atteint pour 20% (n=5) des patients pour lequel un taux de LDL-c était disponible (n=25). Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux de LDL-c avant et après la RCP entre les patients de médecins participants et non participants.

Figure 23 : Evolution du bilan lipidique avant et après les RCP chez les patients de médecins participants avec un bilan lipidique récent disponible.



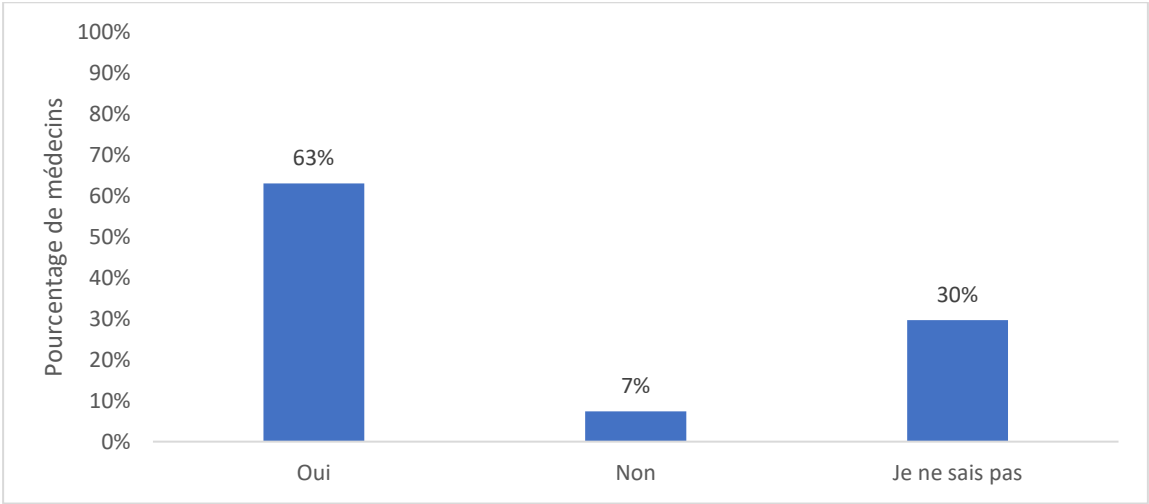
*p < 0.05, *** p < 0.001, test de Student.

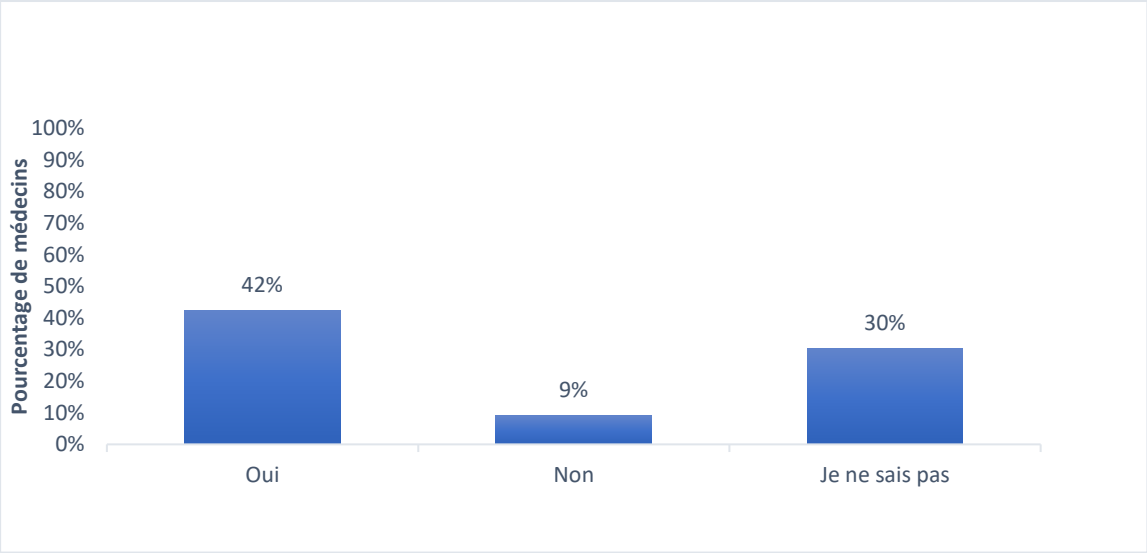
4. Dépistage en cascade

Les médecins participants ont sensibilisé à l'HF pour 63% soit 17 familles de patient, un bilan lipidique familial a été réalisé chez 42% (n=14) des patients. Un tiers des médecins ne savaient pas si la famille des patients avait été sensibilisée et si un bilan lipidique avait été réalisé.

Figure 24 : Sensibilisation familial à l'HF (A) et bilan lipidique réalisé (B)

A.



B. 

Les principales remarques libres des médecins participants étaient : « Plusieurs demandes de consultations spécialisées en cours de prise en charge », « Ne sait pas tous ses patients atteints d'HF ont été adressé au parcours », « Parcours très utile, très bons retours des patients, la mise en place d'un formulaire intra-hospitalier pourrait faciliter la prise de rendez-vous », « certains patients perdus de vus », « équipe très sérieuse permettant d'améliorer la sensibilisation à l'HF ».

IV. Discussion

L'HF, par sa prévalence élevée estimée à 1/250 personnes dans la population française et son pronostic CV défavorable, nécessite une amélioration du dépistage précoce, du traitement et du suivi des patients dès le diagnostic, en coordination avec les médecins libéraux et hospitaliers et une structure spécialisée. Il nous a paru intéressant d'évaluer le parcours de soins DECHOL13 et d'étudier le retour des médecins sur ce parcours.

a) Limites de l'étude

L'utilisation d'un auto-questionnaire informatisé expose à plusieurs biais :

- L'auto-évaluation de la pratique des médecins et la difficulté d'accès à des données de leurs patients a pu entrainer un biais d'interprétation ou conduire à une perte de précision ou d'information
- Il a probablement été difficile pour les médecins de recueillir les taux les plus récents de LDL-c, de TG, et de CT des patients afin de répondre aux questions, ce qui a pu entrainer un biais de déclaration
- Le questionnaire ne s'appuyait pas sur des critères scientifiquement validés mais sur l'expérience de médecins spécialistes référents pour recueillir les principales informations utiles à l'étude

Un auto-questionnaire internet pouvait exclure les médecines moins à l'aise avec cet outil technologique.

Certaines données du questionnaire étaient manquantes ce qui a pu entrainer une perte d'information et une diminution de puissance des résultats.

La période d'étude se déroulait dans un contexte de vague d'épidémie de COVID19, ce qui a potentiellement limité le nombre de réponses.

b) Forces de l'étude

L'utilisation de questions à réponses fermées a probablement rendu le questionnaire moins fastidieux à remplir, le format internet a permis une diffusion plus rapide et d'atteindre un maximum de médecins.

Avec 25% des réponses obtenues dans une population de 101 médecins, le taux de réponses peut par ailleurs être considéré comment correct.

Dans cette étude, ont été prises en considération de nombreuses informations médicales concernant les patients et le parcours de soins. Les dossiers des patients

tenus à jour dans le cadre de leur suivi a permis de pallier le manque de données récentes. Une autre force dans cette étude réside dans l'originalité du sujet.
Peu d'indicateurs de qualité existent pour évaluer un parcours de soins (67), si plusieurs études ont évalué les caractéristiques d'un registre de patients atteints d'HF, peu de travaux ont porté sur l'évaluation d'un parcours de soins sur l'HF et notamment sur le retour des médecins dans un tel parcours de soins.

c) Analyse des résultats

D'après les résultats de notre étude, le profil type d'un patient adressé dans le parcours de soins DECHOL13 semble être un patient non issu d'un dépistage familial, avec une mutation génétique pathogène sur le gène du LDLR et un DLCS de 11, qui présente un taux de LDL-c max à 2,77 g/L sans traitement et un taux de LDL-c moyen de 1,79 g/l sous traitement par statine de faible intensité ; adressé par un médecin généraliste libéral âgé de 50 à 55 ans exerçant en milieu urbain.
Dans l'étude, il n'y avait aucun médecin qui provenait du milieu rural. Même s'il existe peu de villes rurales dans les Bouches du Rhône, le parcours de soins doit permettre l'accessibilité à une consultation spécialisée pour tous les patients sans distinction de leur milieu car cela pourrait entrainer une perte de chance pour ces patients. Des programmes et des réunions d'informations devraient également se tenir dans des villes rurales des bouches du Rhône ou en e-learning afin de faciliter l'accès à l'information pour ces médecins. Dans notre étude, nous avons retrouvé plus de médecins participants qui exerçaient dans un milieu hospitalier par rapport aux médecins non participants ; la proximité du milieu hospitalier avec le service spécialisé a pu jouer un rôle dans le taux de participation dans l'étude.
D'après nos résultats, les médecins participants étaient globalement satisfaits du parcours de soins DECHOL13 avec une accessibilité à une consultation spécialisée considérée comme au moins facile pour 76% des médecins (16% « très facile », 60% « facile »). Le délai de consultation dans le cadre du parcours était le principal motif d'une accessibilité difficile à une consultation spécialisée. Cela pourrait entrainer une perte de chance pour les patients et également une perte d'informations entre les professionnels jusqu'à une perte de vue du patient pour le médecin. Selon l'étude de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques publiée en 2018, les délais d'attente pour une consultation médicale diffèrent selon la spécialité, du lieu de vie et de la nature de la consultation (exemple : en cas d'urgence)

(68). Avec plus de 645 patients ayant consulté dans le cadre du parcours de soins DECHOL13 en 46 mois, soit une moyenne de 14 patients par mois, le délai de consultation pourrait être amélioré en formant et recrutant plus de spécialistes dans le parcours de soins DECHOL13, avec éventuellement, la possibilité de réaliser des consultations initiales par d'autres médecins spécialistes formés dans le service. Cependant l'épidémie de COVID19 a probablement eu un impact défavorable concernant le délai de consultation.

Les résultats de notre étude ont montré que les médecins participants ayant reçu les fiches des RCP étaient globalement satisfaits du contenu de la fiche RCP (72% de « oui », 22% de « plutôt oui ») et qu'elle leur avait permis d'améliorer leur connaissance sur l'HF et d'améliorer leur pratique. Il serait intéressant d'étudier les attentes des médecins insatisfaits afin de l'optimiser. La fiche RCP n'a pas été reçue par tous les médecins participants. L'utilisation d'adresses e-mail sécurisées avec accusé de réception accompagné éventuellement d'informations sur des formations réalisées ainsi que la transmission du compte rendu directement aux patients afin qu'ils puissent également le communiquer à leur médecin, pourrait être une solution à envisager pour y pallier. La quasi-totalité des médecins participants (95% dont 55% de « oui » et 40% de « plutôt oui ») étaient satisfaits de la fiche d'adressage.

Une communication de qualité entre les médecins de villes et hospitaliers est indispensable à l'optimisation de la prise en charge des patients et au fonctionnement du parcours de soins. Parmi les travaux de thèse réalisés concernant le lien entre la médecine de ville et l'hôpital dans différents départements, les résultats s'accordent sur le fait que les outils de communications ont besoin d'être perfectionnés avec une communication plus directe et plus humaine dans la relation avec l'hôpital ; qu'un compte rendu de qualité est nécessaire pour une bonne transmission des informations afin d'avoir des consignes de suivi et les traitements proposés par l'hôpital. Il est à noter que ces études n'incluent pas de médecins spécialistes libéraux (69–71).

Une étude a été menée à partir d'un état des lieux déclaratif des actions de coopération entre les services de l'assistance publique des hôpitaux de Paris et les professionnels de ville avec une classification et une description des types de coopération rencontrés entre un CHU et les professionnels de ville. Les actions recensées relevaient majoritairement de l'accès aux soins hospitaliers (37%), on retrouvait ensuite la formation (25%), la continuité des soins (22%), le suivi partagé (13%), la santé publique (3%) et la recherche (une seule action recensée) (72). Le parcours

DECHOL13 regroupe toutes ces actions de coopération avec les médecins libéraux et montre la volonté de l'équipe spécialisée de réaliser un parcours de soins de qualité pour les patients atteint d'HF.

Les commentaires libres du questionnaire tendent à promouvoir le parcours de soins sur l'HF et les recommandations proposées au cours des RCP ont été appliquées selon la grande majorité des médecins participants. Notre étude ne permettait pas de connaitre les raisons de la « non-application » des recommandations.

Un consensus de l'EAS a déclaré que malgré le risque CV élevé, les patients atteints d'HF sont traités de façon sous optimale et que le traitement chez ces patients doit être précoce et plus agressif (73). Ces résultats ont également été retrouvés dans une enquête réalisée auprès d'un échantillon représentatif de 495 médecins français (74). Ce résultat peut être expliqué en partie par le fait que pour les médecins, les patients atteints d'HF sont considérés comme n'ayant qu'un seul facteur de risque CV (hypercholestérolémie ou antécédents familiaux) mais aussi par l'utilisation d'outils standards d'évaluation de risque CV qui sous estiment le risque chez cette population (75). Ces études sont concordantes avec nos résultats, puisque les patients avaient un traitement hypocholestérolémiant insuffisant avec des comptes rendus de RCP proposant de majorer le traitement, d'introduire ou de réintroduire un traitement hypocholestérolémiant dans 78% des cas.

Dans notre étude, l'objectif de LDL-c avant l'entrée dans le parcours de soins était atteint pour seulement 11% des patients, avec un taux semblable retrouvé dans une étude de cohorte rétrospective française de patients atteint d'HF (76). Selon une enquête effectuée auprès de 200 médecins généralistes, il existe une forte inertie thérapeutique dans la prise en charge de l'HF, secondaire à une sous-estimation du risque CV, de la méconnaissance des objectifs de LDL-c et de la crainte des effets secondaires associés aux statines (73). Ces résultats sont en accord avec une autre étude réalisée auprès des médecins généralistes dans les Pays de la Loire (77), et laissent donc penser qu'avec plus de médecins hospitaliers spécialistes dans notre étude par rapport aux médecins non participants, les patients aient nécessité majoritairement moins d'introduction et de réintroduction de traitement. Les patients de médecins participants nécessitaient néanmoins d'avantage de majoration de traitement par l'ajout d'ézétimibe que les patients des médecins non participants. Les praticiens hospitaliers, par leur proximité et leur accessibilité au service spécialisé du

parcours de soins, ont probablement adressé plus précocement leurs patients suspects d'HF.

Les recommandations de prise en charge par les RCP du parcours de soins ont permis, grâce à la collaboration des médecins, une diminution significative du taux de LDL-c et du CT (respectivement p<0,0001 et p<0,05). En moyenne pour chaque patient du parcours passé en RCP, une diminution de 0,84 g/L soit 2,2 mmol/L de LDL-c a été observée, soit une réduction du risque relatif des évènements CV majeurs estimée de 48%, des évènements coronariens de 50%, des décès CV de 44%, des AVC de 37% et de la mortalité totale de 22% sur 5 ans (37). Notre étude a mis en évidence que l'objectif de LDL-c avait été atteint pour 36% des patients du parcours de soins passés en RCP pour lesquels un bilan biologique était disponible. Les lignes directrices de l'ESC et l'EAS préconisent des objectifs de taux de LDL-c plus bas (réduction d'au moins 50% de LDL-c ou un LDL-c < 0,70 g/L chez les patients atteints d'HF en prévention primaire et un LDL-c < 0,55 g/L en prévention secondaire) que ceux appliqués au cours des RCP du le parcours DECHOL13 durant la période étudiée (16). Il y a une donc une amélioration de la prise en charge des patients avec une réduction de leur risque CV mais des efforts supplémentaires sont nécessaires afin d'augmenter le taux d'objectif de LDL-c atteint. Seuls 69 bilans sur les 150 patients étaient disponibles dans les dossiers informatiques des patients ; une grande majorité de dossiers patients n'avaient pas de bilan récent ce qui peut sous-estimer le nombre de patients à l'objectif de LDL-c.

Le dépistage génétique a permis à 52% soit 77 patients d'établir un diagnostic génétique d'HF et d'identifier pour 3% soit 4 patients des variants de significations indéterminées ce qui permet probablement de renforcer l'adhésion thérapeutique et d'instaurer un traitement intensif adéquate. Le taux d'absence de mutation génétique est comparable à celui retrouvé chez les patients du registre national français REFERCHOL (79). Selon les études, environ 20% des patients atteint d'HF ont une absence de mutation retrouvée mais toutes les mutations ne sont pas encore connues ce qui explique que des patients aient le phénotype d'HF mais sans mutation causale retrouvée à ce jour. Un des objectifs du parcours DECHOL13 était d'augmenter également le dépistage en cascade à partir de cas index afin d'optimiser le taux de diagnostic de patients atteints d'HF (80,81).

Même si une majorité des médecins a sensibilisé la famille des patients sur l'HF, la réalisation d'un bilan lipidique dans l'entourage familial était insuffisante puisque dans

notre étude les médecins participants ont réalisé un bilan lipidique familial dans seulement 42% des cas, probablement secondaire à un manque de connaissance sur le diagnostic familial en cascade de l'HF.

d) Perspectives

Des travaux de thèse ont montré que malgré la connaissance globale des médecins généralistes sur l'HF et leur motivation à améliorer leurs connaissances, la grande majorité sous-estimait la prévalence ainsi que l'héritabilité de la maladie et avaient des lacunes sur l'algorithme des recommandations des sociétés savantes ainsi que sur la connaissance de centre de références dédiés (74). Il serait intéressant d'utiliser l'auto-questionnaire validé auprès des médecins généralistes français réalisé dans le cadre du travail de thèse de Lionel Bert afin de tester l'effet du parcours DECHOL13 sur l'évolution de la connaissance de l'HF des médecins généralistes du parcours (77).
La majorité des médecins participants ont découvert le parcours de soins par les réunions d'informations sur l'HF. Il est probablement intéressant de réaliser d'autres réunions d'informations sur le département mais également dans une zone plus large ou en e-learning afin de sensibiliser plus de médecins et notamment des médecins de milieux ruraux, de mettre à disposition des formulaires intra et inter hospitalier pour faciliter l'accessibilité au parcours de soins et également de proposer des formations pendant les congrès de spécialité. L'élaboration d'un outil numérique d'aide à la décision thérapeutique (exemple des outils numériques largement utilisés par les médecins généralistes tels que « antibioclic », « gestaclic », « diabétoclic » etc.) peut avoir un intérêt pour orienter spécifiquement le praticien dans l'interrogatoire, l'examen clinique et paraclinique et de rappeler les recommandations en cas de suspicion d'HF avec la communication des coordonnées du parcours de soins DECHOL13 (73,83). En Angleterre, un modèle de prédiction « FAMCAT » a été étudié en utilisant les données des dossiers informatisés des cabinets. Cette approche offre la possibilité d'améliorer la détection de l'HF dans les soins primaires (84). Un outil semblable le « TARB-Ex » a été créé en Australie (85) et en Italie par l'utilisation de données sur le LDL-c depuis une base de données de médecine générale (86).
Une partie des patients ont pu bénéficier grâce au parcours de soins d'un traitement par de nouvelles thérapies telles que les inhibiteurs de PCSK9. Les indications de remboursement des inhibiteurs PCSK9 ont été élargies mi-décembre 2020. Les RCP du parcours de soins DECHOL13 des patients inclus dans le registre s'étant effectuées

jusqu’en septembre 2020, il est probable qu’une amélioration du bilan lipidique serait plus importante avec plus de cibles de LDL-c atteintes pour les patients entrant dans ces nouvelles indications.

Avec ses nombreux tests génétiques réalisés et la mise en place d’un registre de patients, le parcours de soins permet une meilleure compréhension de la maladie, de l’évaluation du risque CV et est essentielle pour un dépistage en cascade efficace comme montré dans différents pays tels que les Pays-Bas ou la Norvège (87). L’utilisation par le parcours de soins d’une base de données reste une source d’informations importante pour l’intégration de la recherche clinique, la traduction en solutions thérapeutiques et l’amélioration des connaissances sur l’HF (88).

V. Conclusion

L'évaluation de la satisfaction des médecins impliqués dans le parcours de soins DECHOL13 est essentielle pour optimiser la prise en charge de patients atteins d'HF. Les médecins du parcours étaient majoritairement des médecins généralistes libéraux âgés entre 50 et 55 ans exerçant en milieu urbain.

Notre étude a mis en évidence une satisfaction des médecins concernant le parcours de soins (DECHOL13) avec une consultation spécialisée qui semble accessible à la majorité des médecins, l'utilisation de fiches d'adressage et de compte rendu de RCP qui sont approuvés par les médecins.

Notre étude a également montré que le parcours de soins DECHOL13 a permis aux médecins de développer leurs connaissances et leur pratique sur l'HF et surtout, d'améliorer la prise en charge des patients à travers les recommandations des RCP avec une diminution du risque CV par une réduction du taux de LDL-c.

Une coopération ville-hôpital et interdisciplinaire coordonnée par un parcours de soins tel que DECHOL13 permet d'améliorer la prise en charge de patients atteints d'HF, maladie qui reste sous diagnostiquée et sous traitée malgré un risque CV élevé. Par conséquent, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour mettre en place des programmes de sensibilisation et de formation pour les praticiens notamment en médecine générale.

VI. Références bibliographiques

1. Turgeon RD, Barry AR, Pearson GJ. Hypercholestérolémie familiale. Can Fam Physician. janv 2016;62(1):e4-10.

2. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia. Cardiol Clin. mai 2015;33(2):169-79.

3. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. Int J Mol Sci [Internet]. 1 nov 2018 [cité 15 juill 2020];19(11). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6275065/

4. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000297

5. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. J Am Coll Cardiol. 26 mai 2020;75(20):2553-66.

6. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2 juin 2020;141(22):1742-59.

7. Watts GF, Gidding SS, Mata P, Pang J, Sullivan DR, Yamashita S, et al. Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. Nat Rev Cardiol. juin 2020;17(6):360-77.

8. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in Coronary Heart Disease II. GENETIC ANALYSIS OF LIPID LEVELS IN 176 FAMILIES AND DELINEATION OF A NEW INHERITED DISORDER, COMBINED HYPERLIPIDEMIA. J Clin Invest. 1 juill 1973;52(7):1544-68.

9. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. Eur Heart J. 1 mars 2015;36(9):560-5.

10. Hypercholestérolémie familiale homozygote - The Lancet [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)61476-1/fulltext

11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary

heart disease : Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 1 déc 2013;34(45):3478-90.

12. Ferrières J, Bruckert É, Béliard S, Rabès J-P, Farnier M, Krempf M, et al. [Familial hypercholesterolemia: A largely underestimated cardiovascular risk]. Ann Cardiol Angeiol (Paris). févr 2018;67(1):1-8.

13. Bérard E, Bongard V, Haas B, Dallongeville J, Moitry M, Cottel D, et al. Prevalence and Treatment of Familial Hypercholesterolemia in France. Can J Cardiol. juin 2019;35(6):744-52.

14. Mortalité dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote traitée : implications pour la prise en charge clinique - Athérosclérose [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(98)00200-7/fulltext

15. Béliard S, Boccara F, Cariou B, Carrié A, Collet X, Farnier M, et al. High burden of recurrent cardiovascular events in heterozygous familial hypercholesterolemia: The French Familial Hypercholesterolemia Registry. Atherosclerosis. oct 2018;277:334-40.

16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 1 janv 2020;41(1):111-88.

17. Séguro F, Bongard V, Bérard E, Taraszkiewicz D, Ruidavets J-B, Ferrières J. Dutch Lipid Clinic Network low-density lipoprotein cholesterol criteria are associated with long-term mortality in the general population. Arch Cardiovasc Dis. 1 oct 2015;108(10):511-8.

18. Beeharry D, Coupe B, Benbow E, Morgan J, Kwok S, Charlton-Menys V, et al. Familial hypercholesterolaemia commonly presents with Achilles tenosynovitis. Ann Rheum Dis. 1 mars 2006;65:312-5.

19. Kwiterovich PO. Clinical and laboratory assessment of cardiovascular risk in children: Guidelines for screening, evaluation, and treatment. J Clin Lipidol. 1 août 2008;2(4):248-66.

20. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J. 21 sept 2015;36(36):2425-37.

21. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 7 août 2018;72(6):662-80.

22. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 1 nov 2008;102(9):1187-93, 1193.e1.

23. Khera AV, Won H-H, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 7 juin 2016;67(22):2578-89.

24. Lambert G, Costet P, Krempf M, Lalanne F. PCSK9 : un nouveau gène impliqué dans l'hypercholestérolémie familiale. médecine/sciences. 1 déc 2004;20(12):1068-70.

25. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res. avr 2009;50 Suppl:S172-177.

26. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541

27. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martín E, Martinez A, Tejedor D, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. Atherosclerosis. mars 2012;221(1):137-42.

28. Tests génétiques pour l'hypercholestérolémie familiale : impact sur le diagnostic, le traitement et le risque cardiovasculaire | Journal Européen de Cardiologie Préventive | Académique d'Oxford [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://academic.oup.com/eurjpc/article/26/12/1262/5925804

29. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. J Clin Lipidol. avr 2014;8(2):148-72.

30. La santé vient en mangeant - Le guide alimentaire pour tous. :65.

31. Amiot-Carlin M-J. Régime méditerranéen et santé cardiovasculaire. Prat En Nutr. juill 2019;15(59):10-3.

32. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 4 avr 2013;368(14):1279-90.

33. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. The BMJ [Internet]. 11 nov 2008 [cité 7 févr 2021];337. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2583391/

34. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 15 mars 2016;133(11):1073-80.

35. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 22 déc 1999;282(24):2340-6.

36. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 17 oct 2019;381(16):1547-56.

37. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet Lond Engl. 11 avr 2015;385(9976):1397-405.

38. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet Lond Engl. 13 nov 2010;376(9753):1670-81.

39. Pour un bon usage des statines [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360516/fr/pour-un-bon-usage-des-statines

40. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings. Ann Intern Med. 2 avr 2013;158(7):526-34.

41. Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M, et al. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. EFSA J. 3 août 2018;16(8):e05368.

42. Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-%C3%A0-base-de-levure-de-riz-rouge-0

43. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 18 juin 2015;372(25):2387-97.

44. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, et al. Efficacy and Safety of Adding Ezetimibe to Statin Therapy Among Women and Men: Insight From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis. 18 nov 2017;6(11):e006901.

45. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Baccara-Dinet MT, Lorenzato C, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and LDL-C of 160 mg/dl or Higher. Cardiovasc Drugs Ther. 2016;30(5):473-83.

46. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. J Am Coll Cardiol. 8 avr 2014;63(13):1278-88.

47. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 4 mai 2017;376(18):1713-22.

48. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J. 14 nov 2015;36(43):2996-3003.

49. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 16 avr 2015;372(16):1489-99.

50. Amgen. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Assessing the Impact of Additional LDL-Cholesterol Reduction on Major Cardiovascular Events When Evolocumab (AMG 145) is Used in Combination With Statin Therapy In Patients With Clinically Evident Cardiovascular Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 août [cité 1 sept 2021]. Report No.: NCT01764633. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633

51. Saheb S. La LDL-aphérèse : principes et indications. Transfus Clin Biol. sept 2015;22(4):198.

52. Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, Ogura M, Matsuki K, Hosoda K, et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis. J Atheroscler Thromb. 1 août 2019;26(8):679-87.

53. Nurmohamed NS, Navar AM, Kastelein JJP. New and Emerging Therapies for Reduction of LDL-Cholesterol and Apolipoprotein B: JACC Focus Seminar 1/4. J Am Coll Cardiol. 30 mars 2021;77(12):1564-75.

54. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. N Engl J Med. 5 janv 2017;376(1):41-51.

55. Les compétences du médecin généraliste | Département Médecine Générale - Université de Rouen [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://dumg-rouen.fr/p/les-competences-du-medecin-generaliste

56. Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of Primary Care to Health Systems and Health. Milbank Q. 2005;83(3):457-502.

57. Dépistage : principes et méthodes [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-256/depistage-principes-et-methodes

58. Correction: Feasibility of improving identification of familial hypercholesterolaemia in general practice: intervention development study. BMJ Open. 23 juin 2016;6(6):e011734corr1.

59. Brett T, Chan DC, Radford J, Heal C, Gill G, Hespe C, et al. Improving detection and management of familial hypercholesterolaemia in Australian general practice. Heart. août 2021;107(15):1213-9.

60. Qureshi N, Patel RS. Hiding in plain sight: supporting primary care to find familial hypercholesterolaemia and save lives. Heart. août 2021;107(15):1190-2.

61. Groupe d'experts sur les lignes directrices intégrées pour la santé cardiovasculaire et la réduction des risques chez les enfants et les adolescents : rapport sommaire [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4536582/

62. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child–Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. N Engl J Med. 27 oct 2016;375(17):1628-37.

63. Daniels SR, Greer FR. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. Pediatrics. 1 juill 2008;122(1):198-208.

64. Beliard DS. juin 2019 Projet de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale chez l'enfant. 2019;14.

65. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M, et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. Eur Heart J. 14 juin 2017;38(23):1832-9.

66. Dépistage universel à l'âge de 1 à 2 ans en complément du test en cascade de l'hypercholestérolémie familiale au Royaume-Uni : une analyse coût-utilité - Athérosclérose [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(18)30290-9/fulltext

67. Pétrier A. Indicateurs de qualité des parcours de soins en soins primaires: revue systématique de la littérature. :65.

68. L'enquête Délais d'attente | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sources-outils-et-enquetes/lenquete-delais-dattente

69. Lemaire N. Évaluation qualitative de la relation ville-hôpital du point de vue des généralistes: données explicatives et ressenti face aux difficultés de communication. :70.

70. Masson E. Information médicale : de l'hôpital à la ville. Que perçoit le médecin traitant ? [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/227331/information-medicale-de-lhopital-a-la-ville-que-pe

71. GOGEMS - Collège des Généralistes Enseignants et Maîtres de Stage du Poitou-Charentes, Faculté de médecine de Poitiers [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: http://www.cogemspc.fr/theses/liste_these/these_jourdain_jeremie.html

72. Cossec CL, Giacopelli M, Chambine S de. Coopération des équipes hospitalières avec les médecins et paramédicaux de ville. Sante Publique (Bucur). 7 août 2018;Vol. 30(2):213-24.

73. Béliard S, Rabès J-P, Cariou B, Farnier M, Krempf M, Ferrières J, et al. [Familial hypercholesterolemia: An under-diagnosed and under-treated disease. Survey of 495 physicians]. Presse Medicale Paris Fr 1983. sept 2018;47(9):e159-67.

74. Ferrières J, Bruckert É, Béliard S, Rabès J-P, Farnier M, Krempf M, et al. Hypercholestérolémie familiale : un risque cardiovasculaire largement sous-estimé. Ann Cardiol Angéiologie. 1 févr 2018;67(1):1-8.

75. Qureshi N, Humphries SE, Seed M, Rowlands P, Minhas R. Identification and management of familial hypercholesterolaemia: what does it mean to primary care? Br J Gen Pract. 1 oct 2009;59(567):773-8.

76. Ferrières J, Banks V, Pillas D, Giorgianni F, Gantzer L, Lekens B, et al. Screening and treatment of familial hypercholesterolemia in a French sample of ambulatory care patients: A retrospective longitudinal cohort study. PloS One. 2021;16(8):e0255345.

77. Bert L. Développement et validation d'un questionnaire destiné aux Médecins Généralistes français sur la connaissance de l'hypercholestérolémie familiale. 18 juin 2021;100.

78. Loire O (Observatoire régional de la santé) P de la, ORS (Observatoire régional de la santé) Pays de la Loire. Connaissance et prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale par les médecins généralistes des Pays de la Loire. Exploitation du Panel médecins généralistes dans le cadre du Projet FH. Panel 3 en médecine générale, vague d'enquête 3. Diaporama [Internet]. Nantes: Observatoire régional de la santé des Pays de la Loire; 2016. 21 p. Disponible sur: https://www.orspaysdelaloire.com/sites/default/files/pages/pdf/2016_PDF/2016_diaporama_hypercholesterolemie_p3mgpdl.pdf

79. Registre national de l'hypercholestérolémie familiale : pourquoi et comment ? Médecine Mal Métaboliques. 1 oct 2020;14(6):518-23.

80. Ademi Z, Watts GF, Pang J, Sijbrands EJG, van Bockxmeer FM, O'Leary P, et al. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: Evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. juill 2014;8(4):390-400.

81. Louter L, Defesche J, Roeters van Lennep J. Cascade screening for familial hypercholesterolemia: Practical consequences. Atheroscler Suppl. 1 nov 2017;30:77-85.

82. Dupouy C. Motivations et freins des Médecins Généralistes à participer à un parcours de soins sur l'Hypercholestérolémie Familiale. 13 juin 2018;58.

83. Faucal S de. Évaluation d'un programme de Développement Professionnel Continu traitant de la rationalisation de l'antibiothérapie en soins primaires : promotion et évaluation de l'outil d'aide à la prescription d'une antibiothérapie en soins primaires, Antibioclic©. 23 mai 2017;95.

84. Weng SF, Kai J, Neil HA, Humphries SE, Qureshi N. Improving identification of familial hypercholesterolaemia in primary care: Derivation and validation of the familial hypercholesterolaemia case ascertainment tool (FAMCAT). Atherosclerosis. 1 févr 2015;238(2):336-43.

85. Troeung L, Arnold-Reed D, Chan She Ping-Delfos W, Watts GF, Pang J, Lugonja M, et al. A new electronic screening tool for identifying risk of familial hypercholesterolaemia in general practice. Heart Br Card Soc. 1 juin 2016;102(11):855-61.

86. Casula M, Catapano AL, Rossi Bernardi L, Visconti M, Aronica A. Detection of familial hypercholesterolemia in patients from a general practice database. Atheroscler Suppl. oct 2017;29:25-30.

87. Nordestgaard BG, Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? Eur Heart J. 21 mai 2017;38(20):1580-3.

88. Bellgard MI, Walker CE, Napier KR, Lamont L, Hunter AA, Render L, et al. Design of the Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Registry: Creating Opportunities for Greater International Collaboration. J Atheroscler Thromb. 1 oct 2017;24(10):1075-84.

VII. Table des illustrations

Figure 1: Transmission autosomique dominante 3
Figure 2: Transmission de la forme homozygote 4
Figure 3: Pourcentage estimé d'individus diagnostiqués avec une HF dans différents... 5
Figure 4: Signes cliniques de dépôts extravasculaires de cholestérols : xanthomes tendineux du tendon d'Achille (A) et de la face externe des mains (B), xanthélasmas (C), xanthomes tubéreux (D). (Amgen.fr, Webeye.opht.uiowa.edu) 9
Figure 5: Arc cornéen (medical-actu.com) 10
Figure 6: Mutations responsables de l'HF (A : sans mutation ; B : LDLR ; C : ApoB ; D : PCSK9) (CCF2020/ hypercholesterolemie.fr) 11
Figure 7: Risque cardiovasculaire en fonction du taux de LDLc, du phénotype clinique et génétique chez les patients avec hypercholestérolémie. (67) 12
Figure 8: Taux de LDLc chez les patients avec ou sans HF en fonction de l'âge de début du traitement par statine. 16
Figure 9 : Estimation de la courbe Kaplan-Meier de la survie cumulative sans maladie coronarienne chez les patients atteints d'HF hétérozygote (n=2146) sous statines (77). 17
Figure 10 : Modèle de risques proportionnels de Cox avec les bénéfices dans le temps du traitement par statine chez les patients traités ou non pour la survie (A) et les décès cardiovasculaire, IDM non fatals ou AVC (MACE) (B)(78) 17
Figure 11 : Schéma simplifié de la stratégie thérapeutique des patients atteints d'HF 23
Figure 12 : Parcours du patient prévu par le parcours de soins DECHOL13 au sein du service spécialisé à l'AP-HM. 28
Figure 13 : Découverte de DECHOL13 38
Figure 14 : Satisfaction de la fiche d'adressage (liaison) 38
Figure 15: L'accessibilité à une consultation spécialisée DECHOL13 39
Figure 16: Satisfaction de la fiche RCP 39
Figure 17: Amélioration des connaissances et de la pratique 40
Figure 18 : Traitements des patients avant les RCP 41
Figure 19 : Classes thérapeutiques recommandées par les RCP 42
Figure 20: Type de modifications du traitement recommandé par les RCP 43
Figure 21: Application des recommandations de la RCP 44
Figure 22 : Evolution du bilan lipidique avant et après les RCP chez les patients du registre DECHOL13 avec un bilan lipidique récent disponible 45
Figure 23 : Evolution du bilan lipidique avant et après les RCP chez les patients de médecins participants avec un bilan lipidique récent disponible. 46
Figure 24: Sensibilisation familial à l'HF (A) et bilan lipidique réalisé (B) 46

VIII. Annexes

DECHOL13 : retour du parcours de soins

Questionnaire de suivi de patient dans le cadre du parcours DECHOL13

*Obligatoire

1. Adresse e-mail *

2. Quel est votre sexe ? *

Une seule réponse possible.

- Homme
- Femme

3. Quelle est votre tranche d'âge ? *

Une seule réponse possible.

- <40 ans
- 40-55 ans
- >55 ans

4. Dans quel milieu d'activité exercez vous ? *

Une seule réponse possible.

- Rural (<1800 habitants)
- Semi-Rural (1800-8000 habitants)
- Urbain (>8000 habitants)

5. Quel type d'activité exercez vous ? *

Une seule réponse possible.

- Médecine générale
- Médecine spécialisée

6. Si Médecine spécialisée, précisez :

7. Dans quel lieu d'activité exercez vous ? *

Une seule réponse possible.

- Hospitalier
- Libéral
- Mixte

Parcours de soins DECHOL13

8. Comment avez vous connu le parcours de soin DECHOL13 ?

Une seule réponse possible.

- Réunions d'informations sur l'hypercholestérolémie familiale?
- Documents d'informations via l'URPS ?
- Autre

9. Si autre, précisez :

10. L'accessibilité à une consultation spécialisée dans le cadre du parcours DECHOL13 vous parait :

Une seule réponse possible.

- ( ) Très facile
- ( ) Facile
- ( ) Difficile
- ( ) Très difficile

11. Si difficile/très difficile , pour quel(s) motif(s) ?

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Délais de consultation
- [ ] Adressage de la fiche
- [ ] Autre

12. Si autre , précisez :

13. Etes vous satisfait de la fiche d'adressage ?

Une seule réponse possible.

- ( ) Oui
- ( ) Plûtot Oui
- ( ) Non
- ( ) Plûtot non

14. Avez- vous reçu la fiche retour de votre patient à la suite de la RCP ?

Une seule réponse possible.

- ( ) Oui
- ( ) Non

15. Etes vous satisfait du contenu de la fiche RCP ? (Si non reçue , ne pas répondre)

Une seule réponse possible.

- ( ) Oui
- ( ) Plutôt oui
- ( ) Non
- ( ) Plûtot non

16. La fiche RCP vous a t'elle permis d'améliorer vos connaissances sur l'hypercholestérolémie familiale ? (Si non reçue , ne pas répondre)

Une seule réponse possible.

- ( ) Oui
- ( ) Plutôt oui
- ( ) Non
- ( ) Plûtot non

17. La fiche RCP vous a t'elle permis d'améliorer votre pratique ? (Si non reçue , ne pas répondre)

Une seule réponse possible.

- ( ) Oui
- ( ) Plûtot oui
- ( ) Non
- ( ) Plûtot non

18. Avez vous suivi les recommandations de la fiche RCP ? (Si non reçue , ne pas répondre)

Une seule réponse possible.

- ( ) Oui
- ( ) Plûtot oui
- ( ) Non
- ( ) Plûtot non

20. Date du bilan lipidique le plus récent (jj/mm/aaaa):

21. Taux de cholestérol total (CT) (g/L) ?

22. Taux de LDL-cholestérol (g/L) ?

23. Taux de triglycérides (g/L) ?

24. Pouvez vous nous communiquer la totalité du traitement hypolipémiant avec la posologie actuelle du patient ?

25. L'entourage familial a t'il été sensibilisé à l'hypercholestérolémie ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

26. Un bilan lipidique a t'il été réalisé à certains membres de la famille ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

27. Suivez vous un autre patient dans le cadre du parcours DECHOL13? *

Une seule réponse possible.

- Oui *Passer à la question 28*
- Non *Passer à la question 63*

Merci de vos réponses

Remarque(s) concernant le parcours DECHOL13 :

LDL-cholestérol élevé, et si c'était **génétique?**

- **Vous avez un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1,9 g/l ?**
- **Vous avez un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1,6 g/l malgré un traitement ?**
- **Votre enfant à un taux de LDL-cholestérol supérieur à 1,6 g/l ?**
- **Vous avez des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiovasculaire précoce ou d'hypercholestérolémie ?**

Parlez-en à votre médecin !

- **L'Hypercholestérolémie Familiale Génétique est une maladie répandue mais sous diagnostiquée !**
- **9 patients sur 10 s'ignorent.**
- **50% de risque de transmission aux enfants*.**
- **Un risque élevé de maladie cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angine de poitrine, attaque cérébrale…).**

Un diagnostic clinique et une confirmation génétique existent !

Des traitements sont disponibles

DéChOL13

Hypercholestérolémie familiale génétique : Quand y penser ?

LDL- c >1,9 g/l chez l'adulte LDL- c >1,6 g/l chez l'enfant
LDL- c >1,6 g/l chez l'adulte sous traitement hypocholestérolémiant

et

Dépôts visibles de cholestérol

ou

Histoire personnelle ou familiale de maladie cardiovasculaire précoce (< 55 ans chez un homme < 60 ans chez une femme)

ou

Histoire familiale d'hypercholestérolémie

Médecin traitant ou spécialiste libéral

Centre spécialisé

1 - Confirmation du diagnostic (clinique et génétique)
2 - Consultation pluridisciplinaire (médecins experts, conseiller en génétique, psychologue, diététicienne)
3 - Dépistage en cascade
4 - Explorations cardiovasculaires si nécessaire
5 - Détermination des objectifs thérapeutiques

FICHE DE LIAISON

NOM : ..... Prénom : .....

Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Médecin traitant : .....

E-mail Médecin traitant : .....

Antécédents personnels ou familiaux d'évènements cardiovasculaires prématurés (< 55 ans chez l'homme, < 60 ans chez la femme) ☐

Antécédents familiaux d'hypercholestérolémie ☐

Signes cliniques :

Xanthomes ☐

Xanthélasmas ☐

Arc cornéen ☐

Taux de LDL- Cholestérol

Maximal .....

Dernier bilan .....

sous traitement hypocholestérolémiant : ☐ *oui* ☐ *non*

Penser à venir à la consultation au centre spécialisé avec :

- **Bilan lipidique** *(avant la mise sous traitement)*
- **Bilan lipidique le plus récent**
- **Bilan cardiovasculaire (si réalisé)**
- **Ordonnance de tous vos traitements**

CENTRE SPÉCIALISÉ

Service Nutrition, Maladies Métaboliques, Endocrinologie
Hôpital de la Conception
Tél. : 04 91 38 36 50 - **Fax :** 04 91 38 41 32
Email : depistagecholesterol@ap-hm.fr

Service de Pédiatrie, Hôpital de la Timone
Tél. : 04 91 38 80 40 - **Fax :** 04 91 38 67 56
Email : rdv.consult.ped.multidiscip@ap-hm.fr

FICHE RCP 1/2

SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE, MALADIES METABOLIQUES
ET DE LA NUTRITION

Chef de service : Professeur René VALERO

Hypercholestérolémie familiale génétique

Fiche retour

Médecin adressant :

Identité patient :

Histoire de la maladie :

- Cholesterol total maximal (g/L) : LDL-C maximal (g/L) :
- Age du diagnostic de l'hypercholestérolémie :
- **Antécédents cardiovasculaires (CV) personnels : /** **Age : /**

  Familiaux : **Age :** .

  - **Autres facteurs de risques CV :**
- **Antécédent hypercholestérolémie dans la famille (HF) :**
- **Dépôt lipidique extravasculaire :**
  Non ☐ Xanthomes tendineux ☐ Xanthomes tubéreux ☐ Xanthomes plans ☐
  Xanthélasma ☐ Arc cornéen ☐

Score clinico-biologique (Dutch Lipid Clinic Network) :

Probabilité d'un diagnostic d'HF en fonction des données cliniques et l'histoire familiale du patient

Score	Diagnostic
>8 points	*HF avéré*
6-8 points	***HF probable***
3-5 points	*HF possible*
0-2 points	*HF peu probable*

Arbre généalogique ci-joint : ☐ oui ☐ non

Dépistage génétique réalisé : ☐ oui ☐ non **Cas index :** ☐ oui ☐ non

Résultats génétiques :

- **mutation retrouvée** ☐Oui ☐ Non
  ☐ Hétérozygote ☐ Homozygote

FICHE RCP 2/2

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE, MALADIES METABOLIQUES ET DE LA NUTRITION

Chef de service : Professeur René VALERO

Traitements hypolipémiants à l'entrée :

Bilan lipidique dans le service : *g/l*

Date	CT	TG	HDL-C	LDL-C	ApoB	Lp(a)	Homocystéine

Examens paracliniques CV (si réalisés) :

Avis spécialisé

- **Diagnostic HF confirmé :** ☐oui ☐ non Commentaire : génétique identifiée
- **LDL cible :**
- **Diététique et activité physique :**
- **Modifications thérapeutiques préconisées :**
- **Conseils/suivi :**
- **Conseils/dépistage en cascade :**

IX. Liste des abréviations

ANGPTL3	Angiopoïetine-like 3
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
Apo	Apolipoprotéine
CPK	Créatine Phospho-Kinase
CT	Cholestérol total
CV	Cardio-vasculaire
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
EAL	Exploration d'une Anomalie Lipidique
EAS	European Atherosclerosis Society
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	High Density Lipoprotein
HFhé	Hypercholestérolémie Familiale hétérozygote
HFho	Hypercholestérolémie Familiale Homozygote
HMG-CoA	Hydroxy-Méthy-lGlutaryl-Coenzyme A
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IDM	Infarctus Du Myocarde
LDL	Low Density Lipoprotein
LDLR	LDL Récepteur
Lp(a)	Lipoprotéine a
MEDPED	Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths
NPC1L1	Niemann-Pick C1-like Protein
NSFA	Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin de type 9
REFERCHOL	REgistre Français de l'hyperCHOLestérolémie familiale
TG	Triglycérides
URPS	Union Régionale des Professionnels de Santé
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein
WONCA	World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Prationners/ Family Physicians

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.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

RESUME

Introduction : L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie monogénique fréquente qui se traduit par un taux élevé de low density lipoprotein-cholesterol (LDL-c) sanguin responsable d'un sur-risque de maladie cardiovasculaire par rapport à la population générale. Le développement d'un parcours de soins (DECHOL13) des patients atteints d'HF a été mis en place dans les Bouches du Rhône, destiné à l'optimisation du dépistage, du diagnostic et du traitement de l'HF.

Objectifs : L'objectif de l'étude était d'évaluer la satisfaction des médecins ayant adressé des patients dans le parcours de soins DECHOL13 et d'observer l'impact du parcours sur la prise en charge de ces patients.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive et transversale basée sur un auto-questionnaire destiné aux 101 médecins du parcours de soins (DECHOL13) ayant adressé 150 patients pour lesquels un compte rendu de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avait été établi entre mai 2018 et septembre 2020. Nous avons complété cette étude par un recueil dans les dossiers-patients, du traitement, du bilan lipidique avant et après les RCP, du Dutch Lipid Clinic Score ainsi que les recommandations des RCP pour ces patients.

Résultats : Sur les 25 médecins ayant répondu au questionnaire, 19 soit 95% des médecins étaient satisfaits de la fiche d'adressage. La consultation était accessible pour 76% des médecins participants. La fiche RCP a été reçue pour 18 soit 72% des médecins dont 94% qui étaient satisfaits de son contenu. Le parcours a permis aux médecins d'améliorer leur pratique et leur connaissance sur l'HF. Un diagnostic génétique a été établi chez 52% des patients. Une diminution moyenne de 0,84 g/L du taux de LDL-c ($p < 0,0001$) ainsi qu'une augmentation de cibles de LDL-c atteintes ont été observées chez ces patients après l'application des recommandations des RCP.

Conclusion : Notre étude a montré que les médecins sont satisfaits du parcours de soins sur l'HF et que ce parcours semble permettre une amélioration de la prise en charge des patients. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour améliorer le parcours de soins.

Mots clés : Hypercholestérolémie familiale- Low density lipoprotein-cholesterol - Parcours de soins- Satisfaction– Réunion de concertation pluridisciplinaire.