

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE CHEZ L'ENFANT ET LE JEUNE ADULTE

O.S. DESCAMPS¹,
X. STÉPHENNE², E. SOKAL²,
V. BEAULOYE³

Correspondance :
Dr. Olivier Descamps
Hôpital de Jolimont, 159, rue Ferrer,
7100 Haine Saint-Paul
E-mail : descaoli@skynet.be,
Tel: 064/233167
Fax : 064/233842

ABSTRACT

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disease, leading to lifetime severe hypercholesterolemia and to the early development of atherosclerosis and an increased risk of cardiovascular diseases. The benefit of statins is well known in adults but there is no consensus in Belgium regarding the management of children having FH. We will first evaluate state of recommendation HF diagnosis in children and adolescents. Then, therapeutic means (alimentation-food supplement and hypolipidic drugs) and their interest, available in 2009, will be debated. Thereafter, we will try to determine, based on literature, therapeutic goals of hypolipidic treatment in children and adolescents. Finally, we will enter the problem of reimbursement of hypolipidic drugs for children in Belgium.

1. Centre de Recherche Médicale de Jolimont et Département de Médecine Interne (Clinique de Prévention Cardiovasculaire), Hôpital de Jolimont, Haine Saint-Paul
2. Service de pédiatrie générale, Unité de gastroentérologie pédiatrique.
3. Unité d'endocrinologie pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles



L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique autosomique dominante exposant l'individu, dès la naissance, à une hypercholestérolémie sévère, et conduisant au développement précoce de l'athérosclérose avec ses complications cardiovasculaires. Si le bénéfice, les objectifs et le traitement de l'HF sont bien définis chez l'adulte, il n'existe pas de *consensus* clair en Belgique pour la prise en charge d'un enfant ou adolescent présentant une HF.

Dans un premier temps, nous évaluerons l'état des recommandations pour le diagnostic de l'HF chez l'enfant et l'adolescent. Ensuite, les moyens thérapeutiques (alimentation-compléments alimentaires et médicaments hypolipémiants) et leur intérêt, à disposition en 2009, seront débattus. Par après, nous déterminerons sur base de la littérature les objectifs thérapeutiques du traitement hypolipémiant chez l'enfant et l'adolescent. Enfin, nous aborderons le problème de l'enregistrement et du remboursement des traitements hypolipémiants pour les enfants en Belgique.

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est présente à la fréquence d'une naissance sur cinq cent. Parce que le phénotype se transmet selon un mode autosomique dominant, un père ou une mère présentant une HF peut transmettre la maladie chez 50% de ses enfants. Les causes moléculaires et la physiopathologie de la maladie sont rappelées dans un article précédent (1). Face à une hypercholestérolémie chez l'enfant, les causes secondaires doivent être, dans un premier temps, exclues. Les principales causes d'hypercholestérolémie secondaire chez l'enfant sont l'obésité, le syndrome néphrotique, les cholestases ou encore l'hypothyroïdie. L'HF pose de nombreuses questions aux praticiens : quand faut-il dépister et suspecter une HF chez un enfant ou un adolescent ? Quand faut-il commencer un traitement ? Quel type de régime ou de traitement médicamenteux faut-il instaurer et pour quelle cible de taux de cholestérol LDL ? En l'absence d'« Evidence-based medicine », le débat reste important autour de ces questions. Il existe pourtant un besoin urgent de se mettre d'accord sur une attitude commune entre pédiatres, médecins généralistes et internistes, car le patient passera d'une main à l'autre

au cours de sa vie. La cohérence entre nos attitudes est déterminante pour assurer l'observance au traitement à long terme de ces patients.

1. ATTITUDE DANS LE PASSÉ

Jusqu'à la fin des années 1990 (2, 3, 4), la prévention cardiovasculaire chez les enfants n'était pas conseillée (à l'exception des hypercholestérolémies homozygotes) en raison des arguments suivants. D'abord, les enfants avec une HF sont asymptomatiques et ne risquent pas de complications cardiovasculaires avant l'âge de 30 ans ou plus. Ensuite, un traitement médicamenteux hypocholestérolémiant apparaissait inconcevable étant donné l'absence de bénéfice prouvé sur les maladies cardiovasculaires (à cette époque, il n'existait pas plus de données scientifiques claires chez l'adulte). De plus, certains opposaient le fait que le cholestérol, servant à la synthèse des hormones corticosurrénales et sexuelles, sa réduction risquait d'entraîner des déséquilibres hormonaux. Les seuls médicaments prescrits aux enfants étaient les chélateurs des acides biliaires (QUESTRAN® ou COLESTID®) qui n'entraînaient qu'une réduction modérée du cholestérol LDL. On manquait d'une expérience à long terme avec les statines. Finalement, certains mettaient en garde contre l'anxiété que pourrait produire un tel diagnostic chez les enfants et leurs parents. Donc, à l'époque, on estimait que le coût psychosocial produit par l'étiquette « hypercholestérolémie génétique » est supérieur au bénéfice que l'on pouvait attendre d'un régime ou d'un traitement médicamenteux précoce.

Cette attitude d'expectative ne repose en fait sur aucun argument scientifique mais principalement sur l'absence de démonstration claire du bénéfice d'un traitement hypolipémiant chez l'enfant atteint d'une HF et peut-être sur les difficultés de mise en pratique des mesures de prévention cardiovasculaire déjà expérimentées chez l'adulte.

2. QUELQUES NOUVEAUX ARGUMENTS POUR TRAITER PRÉCOCEMENT

Ces dernières années, des études d'intervention chez l'enfant nous ont fourni des éléments nouveaux susceptibles d'alimenter le débat concernant l'opportunité d'un traitement chez les enfants atteints d'une HF (5,6). Premièrement, dès l'âge de 5 ans, on peut observer chez ces enfants porteurs d'une HF, un déficit de la fonction endothéliale (mesurée par la

dilatation artérielle brachiale associée à un flux artériel intense post-ischémique) (7) ainsi qu'une épaisseur accrue du complexe intima-média à l'échographie carotidienne (8,9,10), deux marqueurs précoces de l'athérosclérose. Deuxièmement, un taux élevé de cholestérol dans l'enfance apparaît de plus en plus comme un bon prédicteur du risque cardiovasculaire plus tard dans la vie (11,12). Troisièmement, les compléments alimentaires de stérols/stanols d'origine végétale (qui permettent une réduction du LDL cholestérol de 10 à 15%) sont apparus sur le marché (13) offrant une possibilité complémentaire à la restriction diététique. Quatrièmement, des études d'interventions avec des statines chez les enfants ont montré une bonne tolérance (pas d'effet secondaire, pas de problème de croissance, pas de toxicité musculaire ou hépatique) (14,15), une bonne efficacité en terme de réduction du LDL cholestérol (-30 à -40 %, pour des durées d'études de deux ans), mais surtout une efficacité bien démontrée pour ralentir l'évolution de l'athérosclérose : amélioration de la fonction endothéliale après un traitement de 28 semaines) (16) et réduction de l'épaisseur du complexe intima-média après deux ans du traitement (17,18). Finalement, la *Food and Drugs Administration* (FDA) a approuvé le traitement par simvastatine en 1995, l'atorvastatine 10 à 20 mg en 2000 et la pravastatine en 2002.

3. ÉTAT DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES CHEZ LES ENFANTS

Actuellement quelques recommandations existent aux Etats-Unis (19, 20, 21). Bien qu'il n'y ait pas de propositions clairement énoncées dans la dernière version des *guidelines* européens (22), quelques experts européens ont publié des conclusions intéressantes (23,6) dont les plus récentes sont celles du *consensus* anglais « NICE » sur l'hypercholestérolémie familiale (24).

4. ÉTAT DES RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC DE L'HF CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Un cholestérol élevé doit bien entendu toujours être reconstruit après correction des principales erreurs diététiques. Par la même occasion, il convient de rechercher et d'exclure une éventuelle cause secondaire d'hypercholestérolémie (tableau I). Une fois l'hyperlipémie primaire confirmée, il sera nécessaire de vérifier l'existence d'une transmission verticale

TABLEAU I

<p>Causes secondaires d'hypercholestérolémie chez l'enfant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome néphrotique, insuffisance rénale - Hypothyroïdie, hypopituitarisme, hypercalcémie idiopathique - Hépatite - Arthrite rhumatoïde, maladie de Kawasaki, lupus érythémateux disséminé - Brûlure - Anorexie mentale - Grossesse - Traitements tels que l'isotrétinoïne employée pour le traitement de l'acné ou stéroïdes anabolisants - Transplantation cardiaque
<p>Autres causes génétiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Porphyrie aigue intermittente - Cholestase hépatique (atrésie biliaire congénitale, syndrome d'Alagille, cholestase récurrente intra-hépatique bénigne) - Syndrome de vieillissement précoce : syndrome de Werner, syndrome de Hutchinson-Gilford (progrégie) - Syndrome de Klinefelter - Thésaurismose

d'hypercholestérolémie avec une distribution bimodale¹ de taux de cholestérol dans la famille.

Chez l'enfant, l'hypercholestérolémie est le plus souvent mise en évidence à l'occasion d'un dépistage du taux de cholestérol au sein d'une famille où un des parents est connu pour avoir une HF. Dans ces familles, la question est souvent: « *A partir de quel taux, faut-il craindre un diagnostic d'HF chez un enfant ?* » La majorité des enfants avec HF ont des taux de cholestérol total (CT) bien au dessus de 250 mg/dl avec un taux de cholestérol LDL (LDL-C) au dessus de 200 mg/dl, mais des taux de LDL-C en dessous de 160 mg/dl se rencontrent aussi parfois (a-t-on des percentiles ?, peu scientifique).

Au Pays-Bas, Wiegman *et al.* (25) qui ont étudié 1034 enfants de familles avec HF (diagnostiquée par l'analyse des mutations du LDL récepteur) notaient qu'un taux de LDL-C de 135 mg/dl prédisait la présence d'une HF avec une probabilité post-test de 0.98 pour différencier les enfants affectés des enfants non affectés. C'est pour cette raison que l'on propose de sélectionner les patients sur base d'un taux de LDL-C au dessus de 135 mg/dl (des taux en dessous sont seulement trouvés chez moins de 5% des enfants avec une mutation du LDL-R).

¹ Une partie des membres de la famille ont des taux très élevés tandis que l'autre partie présente des taux franchement normaux avec une distinction souvent facile entre ces deux groupes d'individus. Ceci est différent dans les hypercholestérolémies dites polygéniques où la distribution du cholestérol dans la famille est continue avec des enfants qui ont des taux de cholestérol intermédiaires par rapport à ceux des parents.

Ce critère de diagnostic intéresse les enfants de parents chez lesquels un diagnostic d'HF a été posé par test génétique. En l'absence de test génétique positif chez les parents, un diagnostic clinique d'HF reste possible, mais nécessite d'augmenter le seuil du taux de cholestérol LDL au dessus du 95^e percentile pour l'âge et le sexe et la conjonction d'une histoire familiale de maladies cardiovasculaires précoces et de xanthes tendineux.

Dans la plupart des cas, il sera préférable de confirmer le diagnostic clinique d'HF par une analyse génétique (en général la recherche de la même mutation que celle portée par l'un des parents).

5. ÉTAT DES RECOMMANDATIONS POUR L'ALIMENTATION ET LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT AVEC HF

Les recommandations diététiques peuvent commencer après l'âge de 2-3 ans. Avant cela, il ne faut absolument rien changer parce que le développement du cerveau requiert un apport en acides gras essentiels (26).

Après 3 ans, la composition en acides gras et en cholestérol est un aspect important des recommandations diététiques du jeune patient HF (27) et peut se moduler sur celle des adultes. Les acides gras saturés (AGS) (surtout l'acide palmitique, le plus commun des AGS, présent dans les produits laitiers) réduisent l'expression du LDL-R et augmentent la synthèse des VLDL. Au contraire, les acides gras insaturés comme l'acide linoléique (présent dans les huiles de tournesol, de maïs, de pépins de raisin, mais aussi dans les œufs, les laitages et le foie) et oléique (présent dans l'huile d'olive ou de colza) réduisent le LDL-C quand ils remplacent les AGS. La réduction de graisses saturées et de cholestérol dans l'alimentation de l'enfant n'altère ni l'état nutritionnel, ni la croissance, ni la maturation sexuelle (28).

Les esters de phytostérol (sitostérol et campestérol) et ester de stanol (sitostanol et campestanol) d'origine végétale inhibent l'absorption intestinale de cholestérol, même en présence d'un régime pauvre en cholestérol et réduisent ainsi le taux de LDL-C d'environ 15% chez les enfants avec une HF (29, 30). Ils réduisent aussi malheureusement le taux de vitamines liposolubles (31) parmi lesquelles la vitamine A (si utilisés, ils devraient donc être associés à des complexes multivitaminés) et pourraient remplacer le cholestérol au niveau des

plaques (32). Leur bénéfice au niveau risque cardiovasculaire (33) n'est pas clairement établis, ce qui incite donc à la prudence dans leur utilisation. Les autres aliments potentiellement intéressants comme les protéines de soja, les céréales, le psyllium, la gomme de Guar n'ont pas vraiment fait l'objet d'études randomisées chez l'enfant.

6. ÉTAT DES RECOMMANDATIONS POUR LES MÉDICAMENTS HYPOLIPÉMIANTS CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT AVEC HF

Les recommandations du « National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Blood Cholesterol in Children and Adolescents » suggèrent de ne considérer un traitement médicamenteux que chez les enfants de plus de 10 ans (ou après la ménarche chez les filles) et après six à douze mois de traitement diététique (restriction en graisse et cholestérol), si le taux de cholestérol LDL reste au dessus de 190 mg/dL ou au dessus de 160 mg/dL avec présence d'antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces ou avec au moins deux autres facteurs de risque malgré une vigoureuse tentative de contrôle de ceux-ci (tableau II). Un enfant portant une mutation sur le LDL-récepteur (et donc ayant une HF), mais ayant des taux de cholestérol en dessous du taux acceptable de 160 mg/dL en l'absence d'autres facteurs de risque, ne nécessitera donc pas de

traitement médicamenteux. Par contre, la présence de facteurs multiples de risque pourrait amener à considérer de commencer le traitement plus tôt et/ou en présence de taux plus bas de LDL-C.

Le traitement de première ligne est actuellement la statine dont l'efficacité et le profil de sécurité est semblable chez l'enfant et chez l'adulte. Même si, chez l'enfant, les essais cliniques ne durent en général pas plus de deux ans, l'expérience pratique qui dépasse maintenant plus de quinze ans n'a pas reporté d'effets indésirables à long terme, en particulier pas d'effet sur le développement pubertaire, intellectuel ou physique. Un *monitoring* des taux de créatine kinase reste nécessaire mais toute augmentation des enzymes ne doit pas être attribuée de prime abord aux statines car la cause la plus fréquente à cet âge sera une activité physique vigoureuse (spécialement des sports de contact, body building, athlétisme, football...). Il faudra prendre les mesures nécessaires pour éviter la prise de statine en début de grossesse (conseil, prescription d'une contraception). Toutefois, en cas de grossesse sous statine, aucune mesure autre que la simple surveillance habituelle ne doit être prise. En effet, les dernières publications semblent réfuter l'hypothèse que les statines entraînent des malformations neurologiques (34, 35).

Les fibrates ne sont pratiquement pas utilisés chez les enfants avec une HF et les dérivés de l'acide nicotinique sont associés à des effets secondaires rendant la prise difficile (fréquentes bouffées de chaleur, rarement, hépatite et acanthosis nigricans). L'ezetimibe est enregistré pour les enfants âgés de plus de 10 ans avec une HF, mais les seules études réalisées chez l'enfant ne l'ont été que dans le cadre d'HF homozygotes ou de sitostérolémie. La seule étude de l'effet de l'ézetimibe associé à une statine au niveau du complexe *intima-média* chez les adultes avec une HF n'a pas pu montré de bénéfice (36), mais cette absence d'effet est plus vraisemblablement causée par une population moins à risque qu'estimé au départ en raison notamment de traitement préalable intensif de leur cholestérol (37). Une étude plus récente avec l'ézetimibe chez des adultes plus âgés souffrant de maladies valvulaires a fait craindre aussi des effets négatifs en terme d'apparition des cancers (38) mais les analyses d'autres études ne montre pas un tel effet de l'ézetimibe (39) et suggère plutôt un profil de sécurité assez satisfaisant. L'indication de l'ézetimibe chez les enfants avec une HF doit donc rester limitée à quelques cas particuliers (homozygotes ou intolérance aux statines).

TABLEAU II

UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX EST SOUHAITABLE

- | |
|--|
| <p>– Chez les enfants de plus de 10 ans (après la ménarche chez la fille) et après 6 à 12 mois de tentative motivée d'alimentation restreinte en graisse et cholestérol,</p> |
| <p>– Si LDL-C > 190 mg/dL
Ou LDL-C au dessus de 160 mg/dL avec présence d'antécédents familiaux précoces de maladies cardiovasculaires ou avec au moins 2 autres facteurs de risque* malgré une vigoureuse tentative de contrôle de ceux-ci.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • sexe mâle, • excès de poids ou obésité avec syndrome métabolique, • tabagisme actif, • hypertension, • diabètes, • infection HIV, • lupus érythémateux systémique, • transplantation d'organe, • survivant de cancer de l'enfance, • facteurs ou marqueurs de risque « émergents » (lipoprotéine(a), homocystéine, CRP) |

7. OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES DU TRAITEMENT HYPOLIPÉMIANT CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT

Chez l'enfant, on ne peut pas à proprement parler de « cible thérapeutique » puisque aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer le seuil de LDL-C au delà duquel l'athérosclérose ne progresse pas. Toutefois, le NCEP (20) recommande de ramener le LDL-C en dessous de 130 mg/dL avec un idéal en dessous de 110 mg/dL selon certaines conditions (tableau III). Ces cibles seront à nuancer selon la présence d'autres facteurs de risque classiques (tableau II), mais pensons aussi aux diverses conditions associées à un risque augmenté d'athérosclérose telles qu'une infection à HIV, un lupus érythémateux systémique, une transplantation d'organe ou des antécédents de cancer dans l'enfance.

TABLEAU III CIBLES DE LDL-CHOLESTÉROL CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT AVEC UNE HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE
LDL < 130 mg/dL au minimum
LDL < 110 mg/dL si présence d'autres facteurs de risque

8. L'ENREGISTREMENT ET LE REMBOURSEMENT DES TRAITEMENTS HYPOLIPÉMIANTS POUR LES ENFANTS EN BELGIQUE

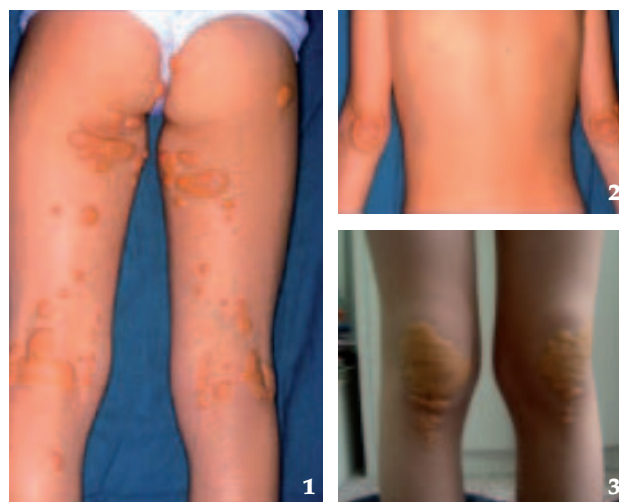
A ce jour, l'atorvastatine est le seul médicament hypolipémiant enregistré pour les enfants en Belgique mais tous peuvent être prescrits, surtout la pravastatine qui a été le plus largement étudiée chez l'enfant. Le problème critique est celui du remboursement des statines chez les enfants. D'une part, aucun patient de moins de 35 ans n'a les conditions cliniques nécessaires à l'obtention d'un remboursement en catégorie B puisque le calcul du risque cardiovasculaire selon « SCORE » (40) n'est envisageable qu'après la quarantaine. D'autre part, rares aussi sont les jeunes patients qui remplissent les conditions « cliniques » nécessaires pour avoir le remboursement en catégorie A, à savoir *un taux de cholestérol sérique total supérieur ou égal à 300 mg/dl (à au moins deux reprises avec 1 à 8 semaines d'intervalle et sous régime approprié) et l'existence d'au moins un apparenté du premier degré (donc le père ou la mère) ayant présenté une manifestation clinique d'une atteinte artérielle précoce (avant l'âge de 55*

ans pour le père, ou avant l'âge de 65 ans pour la maman). Rares sont les enfants de 10 à 17 ans dont un parent du premier degré (père, mère, frère ou soeur) a déjà présenté une maladie cardiovasculaire. Lorsque la condition clinique est absente, la seule alternative pour obtenir le remboursement en catégorie A sera de mettre en évidence une mutation du LDL-récepteur, tout en sachant que les techniques de détection ne sont pas sensibles à 100% et que certaines HF sont dues à d'autres gènes que le LDL récepteur, connus tels que le PCSK9 et le gène de l'apolipoprotéine B (APOB) (1), ou encore inconnus.

9. LDL-C > 500MG/DL AVEC OU SANS XANTHOME CUTANE = PATIENT HOMOZYGOTE !!!

Ces cas sont extrêmement rares (1/1.000.000) et peuvent survenir chez un enfant sur quatre de parents qui ont tous les deux une hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Il est important de les détecter à la naissance. Les quelques rares cas connus en Belgique n'ont été diagnostiqués que tardivement. Ils étaient pourtant porteurs d'anomalies cutanées caractéristiques, les xanthomes cutanés plans ou tubéreux: tâches ou petites élévations jaunâtres présentes dès la naissance et siégeant en n'importe quel point du revêtement cutané mais surtout au niveau des espaces intercommisuraux des mains et des faces d'extension des articulations (coudes, genoux) (figure 1). Les autres dépôts extra-vasculaires de cholestérol (arc cornéen, xanthélasma, xanthomes tendineux) apparaissent en général

Figure 1 – Xanthomes cutanés sur le genoux, plis fessiers, coude, chez un enfant avec une HF homozygote. Les images 1 et 2 ont été reprises de Iughetti *et al.* (J. Endocrinol. Invest. 2007) avec l'autorisation de l'auteur.



plus tard, rarement avant l'âge de 8 ou 10 ans. Le cholestérol total est > 600mg/dl avant l'âge de 10 ans, du LDL-C à plus de 500mg/dl avec des triglycérides normaux (souvent aussi, diminution du HDL-C). Le risque athérogène chez ces enfants est extrêmement élevé avec des complications coronariennes à des âges incroyablement jeunes (5, 10 ou 15 ans). L'espérance de vie, en l'absence de traitement efficace, ne dépasse pas 20 ans. Il est donc important de les dépister chez tous les couples de parents qui sont eux-mêmes porteurs d'HF hétérozygotes (le risque est donc de ¼). Outre les traitements habituels (statines dès le plus jeune âge), ils peuvent bénéficier d'options thérapeutiques exceptionnelles tels que greffe hépatique, voire même greffes cellulaires hépatiques (41, 42) ou thérapie génique (43).

10. CONCLUSIONS

Alors que le traitement des adultes avec une hypercholestérolémie familiale est bien établi, le traitement des enfants et des adolescents porteurs de la même maladie reste débattu. Les mesures diététiques constituent un élément fondamental de la stratégie thérapeutique chez l'enfant atteint d'une HF. Les statines semblent bien acceptées, efficaces et sûres. Cependant, il n'est pas encore clair à quel âge et à quelle dose il faut les prescrire. Pour l'instant, il est prudent de réserver les statines aux enfants avec des taux de LDL-C extrêmement élevés ou en association avec d'autres facteurs de risque tels qu'une histoire familiale très précoce (avant 45 ans) ou l'addition de plusieurs autres facteurs de risque non maîtrisables. Il est certainement important de discuter le traitement avec la famille avant de commencer.

Des études supplémentaires de longue durée seront nécessaires chez les enfants et les adolescents pour pouvoir réellement mieux apprécier l'efficacité et la sécurité à long terme des différents traitements. Il est important aussi d'identifier et de prendre en charge les problèmes psychologiques qui seraient liés au diagnostic et au traitement d'une hypercholestérolémie familiale chez l'enfant.

Dans notre pays, il devient important d'établir des recommandations sur certains de ces aspects si on veut promouvoir une attitude cohérente entre pédiatre et médecin de l'adulte.



RÉFÉRENCES

1. Descamps O : Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med.* 2008; **127**(1) : 3-11.
2. Newman TB *et al.*: The case against childhood cholesterol screening. *JAMA.* 1990; **264** : 3039-3043.
3. Holtzman NA *et al.*: The great god cholesterol. *Pediatrics.* 1991; **87** : 943-945.
4. Hulley SB *et al.*: Position statement: cholesterol screening in children is not indicated, even with positive family history. *J Am Coll Nutr.* 1992; **11** : 205-225.
5. Tsimikas S, Witztum JL : Shifting the diagnosis and treatment of atherosclerosis to children and young adults: a new paradigm for the 21st century. *J Am Coll Cardiol.* 2002; **40** : 2122-2124.
6. Iughetti L, Predieri B, Balli F, Calandra S : Rational approach to the treatment for heterozygous familial hypercholesterolemia in childhood and adolescence: a review. *J Endocrinol Invest.* 2007; **30**(8) : 700-19.
7. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE : Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest.* 1994; **93**(1) : 50-5.
8. Lavrencic A, Kosmina B, Keber I, Videcnik V, Keber D : Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 1996; **76**(4) : 321-5.
9. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D *et al.*: Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; **16**(8) : 984-91.
10. Raitakari O.T, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N *et al.*: Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA.* 2003; **290** : 2277-2283.
11. Shengxu L, Wei Ch, Srinivasan SR, Bond G, Tang R, Urbina EM, Berenson GS : Childhood Cardiovascular Risk Factors and Carotid Vascular Changes in Adulthood. The Bogalusa Heart Study. *JAMA.* 2003; **290** : 2271-2276.
12. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM : Carotid Intimal-Medial Thickness Is Related to Cardiovascular Risk Factors Measured From Childhood Through Middle Age. The Muscatine Study. *Circulation.* 2001; **104** : 2815.
13. Williams CL, Bollella MC, Strobino BA, Boccia L, Campanaro L : Plant stanol ester and bran fiber in childhood: effects on lipids, stool weight and stool frequency in preschool children. *J Am Coll Nutr.* 1999; **18**(6) : 572-81.
14. Rodenburg *et al.*: Familial hypercholesterolemia in children. *Curr Opin Lipidology.* 2004; **15** : 405-412.
15. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, Hutten BA : A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; **27**(8) : 1803-10.
16. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ : Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002; **40**(12) : 2117-21.
17. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR *et al.*: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; **292**(3) : 331-7.
18. Koeijvoets KC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJ, Sijbrands EJ : Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation.* 2005; **112**(20) : 3168-73.
19. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, Bazzarre T : Cardiovascular health in childhood: statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 2002; **106** : 143-160.
20. Hayman LL, Williams CL, Daniels SR, Steinberger J, Paridon S, Dennison BA *et al.*: Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth (AHOY) of the Council

- on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association : Cardiovascular Health Promotion in the Schools: A Statement for Health and Education Professionals and Child Health. *Circulation*. 2004; **110** : 2266-2275.
21. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP *et al.*: Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2007; **115**(14) : 1948-67.
 22. Graham I *et al.*: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Journal of cardiovascular prevention and rehabilitation* 2007; **14** (suppl 2) : S1-S112.
 23. Civeira F; International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia : Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004; **173**(1) : 55-68.
 24. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R; Guideline Development Group. Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008; **337** : a1095.
 25. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, Defesche JC, Bakker HD, Kastelein JJ, Sijbrands EJ : Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation*. 2003; **107** : 1473-1478.
 26. Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM : Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; **92** (8) : 3025-32.
 27. Poustie VJ, Rutherford P : Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 2 : CD001918.
 28. Sánchez-Bayle M, Soriano-Guillén L : Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr*. 2003; **92** : 1043-6.
 29. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY : Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr*. 2002; **76**(2) : 338-44.
 30. Gylling H, Siimes MA, Miettinen TA : Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1995; **36** (8) : 1807-12.
 31. Amundsen AL, Ntanios F, Put N, Ose L : Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *Eur J Clin Nutr*. 2004; **58** : 1612-20.
 32. Descamps OS, Piérard L, Herman A, Persu A, Materne P, De Backer G *et al.* : Au sujet de l'étude ENHANCE : interprétations et implications thérapeutiques. *Louvain Med*. 2008. **127** (5) : 143-152.
 33. Ketomaki A, Gylling H, Miettinen TA : Effects of plant stanol and sterol esters on serum phytosterols in a family with familial hypercholesterolemia including a homozygous subject. *J Lab Clin Med*. 2004; **143** (4) : 255-62.
 34. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, Choi J, Ying AY, Moretti ME *et al.*: Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol*. 2008; **26** (2) : 175-7.
 35. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G : Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007; **29** (11) : 906-8.
 36. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF *et al.*; ENHANCE Investigators : Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008; **358** (14) : 1431-43.
 37. Descamps OS, Piérard L, Herman A, Persu A, Materne P, De Backer G *et al.*: Au sujet de l'étude ENHANCE : interprétations et implications thérapeutiques. *Louvain Med*. 2008. **127** (5) : 143-152.
 38. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K *et al.*; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008; **359**(13) : 1343-56.
 39. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R : Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008; **359** (13) : 1357-66.
 40. Descamps OS : Nouvelles recommandations 2007 en matière de prévention cardiovasculaire. Aspects lipidiques. *Louvain Med*. 2007 ; **126** (10) : S196-S206.
 41. Sokal EM, Ulla L, Harvengt C, Otte JB : Liver transplantation for familial hypercholesterolemia before the onset of cardiovascular complications. *Transplantation*. 1993; **55**(2) : 432-3.
 42. Smets F, Najimi M, Sokal EM : Cell transplantation in the treatment of liver diseases. *Pediatr Transplant*. 2008; **12** (1) : 6-13.
 43. Akdim F, Stroes ES, Kastelein JJ : Antisense apolipoprotein B therapy: where do we stand? *Curr Opin Lipidol*. 2007; **18** (4) : 397-400.