

Décision n°2023.0121/DC/SEU du 23 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé relative au droit d'alerte des associations Alliance Maladies Rares et Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales concernant la demande d'un dépistage précoce de l'hypercholestérolémie familiale

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 23 mars 2023,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment son article L.161-37 ;

Vu la saisine conjointe de l'Alliance Maladies Rares (AMR) et de l'Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales (ANHET.f) ;

Considérant les éléments suivants :

- **Sur la recevabilité de la demande :**

L'Alliance Maladies Rares étant une association agréée au sens de l'article L. 1114-1 du code de la santé publique, la demande est recevable au titre du droit d'alerte ;

- **Sur le fond de la demande :**

La demande :

1. **porte sur la mise en place d'un « dépistage précoce » de l'hypercholestérolémie familiale.**
A l'appui, l'association fait initialement valoir des arguments liés à la gravité de la maladie :
 - la rareté de la forme homozygote (1 cas/300 000) de la maladie et en contrepoint, la fréquence de sa forme hétérozygote (1 cas/250) ;
 - la maladie est potentiellement la plus mortelle à un âge précoce ;
 - la population concernée se situe entre 225 000 et 270 000 personnes, dont 50 000 enfants porteurs de la forme hétérozygote et 50 enfants porteurs de la forme homozygote ;
 - les facteurs de risques : 50 % des hommes et 30 % des femmes subissent un infarctus du myocarde respectivement avant 50 et 60 ans. Dans sa forme rare (HfHO), ce risque apparaît dès 12 ans.
2. **développe ensuite un comparatif des politiques publiques de dépistage et des recommandations internationales, des arguments économiques et médico-économiques :**
 - les pays suivants ont engagé des politiques de dépistage précoces : Pays-Bas, Slovénie et plus récemment Espagne et Royaume Uni ;
 - l'OMS préconise le dépistage depuis 1998 ;
 - un dépistage précoce permettrait d'éviter 6 500 syndromes coronariens aigus, ainsi qu'un coût annuel de 78 M€. Sur la base du rapport CNAM Charges et Produits 2023, ce chiffre s'intègre au coût global des maladies cardiovasculaires de 17,8 Mds € soit 10,6 % des dépenses de l'assurance maladie ;
 - une position commune de l'OMS, de l'Union Européenne, des experts scientifiques et des sociétés savantes favorable au dépistage de la maladie entre 2 et 8 ans.

Le collège de la HAS après instruction de la demande confirme :

1. L'importance de mieux reconnaître la fréquence et les conséquences de l'hypercholestérolémie familiale, en termes de risque cardiovasculaire et de qualité de vie :

○ *Épidémiologie*

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie héréditaire autosomique dominante.

Elle est l'une des plus fréquentes des maladies génétiques héréditaires dans sa forme hétérozygote.

À partir de données européennes, nord-américaines, d'Asie de l'Est et d'Australie, la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale en population générale a été estimée à travers le monde à 0,32 % (1 : 313), IC95% [0,26%-0,39%]¹. La prévalence a été estimée à 1 : 311 (IC95% 1:250-1:397) dans une autre revue systématique de la littérature, similaire chez les enfants et chez les adultes (respectivement [1:364] ; [1:303], p=0,60)².

Elle est rare dans la forme homozygote ; la prévalence est estimée à 1 : 300 000 (registre national des Pays Bas)³.

L'impact de l'hypercholestérolémie familiale sur l'économie ainsi que sur la productivité est notable⁴ selon certains auteurs scientifiques.

○ *Augmentation du risque cardiovasculaire*

L'hypercholestérolémie familiale est associée aux cardiopathies ischémiques (3,2%), aux cardiopathies ischémiques prématurées (6,7%) ou aux hypercholestérolémies sévères (10,78%)⁵.

La mortalité par maladie cardiovasculaire est plus élevée que chez les personnes non atteintes d'hypercholestérolémie familiale. Une étude cas-témoins⁶ (n=813) retrouve un risque 2,85 plus élevé de décéder d'une maladie cardiovasculaire pour les personnes ayant une forme hétérozygote d'hypercholestérolémie familiale comparativement aux contrôles sans hypercholestérolémie familiale ; respectivement, l'âge moyen au décès est de 69,3 ans *versus* 73,5 ans.

¹ Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;75(20):2553-66.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>

² 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* 2020;141(22):1742-59.
<http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.044795>

³ Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, *et al.* Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European heart journal* 2015;36(9):560-5.
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu058>

⁴ Ademi Z, Marquina C, Zomer E, Bailey C, Owen A, Pang J, *et al.* The economic impact of familial hypercholesterolemia on productivity. *Journal of clinical lipidology* 2020;14(6):799-806 e3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.004>

⁵ Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;75(20):2553-66.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>

⁶ Marco-Benedí V, Bea AM, Cenarro A, Jarauta E, Laclaustra M, Civeira F. Current causes of death in familial hypercholesterolemia. *Lipids in health and disease* 2022;21(1):64.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12944-022-01671-5>

Ce risque cardiovasculaire est nettement élevé pour les personnes ayant une forme homozygote d'hypercholestérolémie familiale. Selon une méta-analyse récente⁷, la forme homozygote est associée aux prévalences suivantes, selon l'événement cardiovasculaire considéré :

- infarctus du myocarde : 15,1 % (IC95 % 10,7-20,0), à un âge moyen de 24,5 ans (IC95% 19,2–29,8) ;
- accident vasculaire cérébral : 2,1% (IC95 % 0,1–5,7) à un âge moyen de 43,5 ans (IC95 % 17,0–70,0) ;
- décès d'origine cardiovasculaire : 22,4 % (IC 95% 15,5-29,9), à un âge moyen de 22 ans (IC95 % 17,9-26,2).

○ *Qualité de vie*

Chez les personnes ayant une forme hétérozygote d'hypercholestérolémie familiale :

Une étude croisée cas-témoins⁸ réalisée en Suède auprès de 208 patients adultes suivis en ambulatoire au sein de services spécialisés et de contrôles sélectionnés au hasard a mesuré la qualité de vie à partir de l'Index de qualité de vie et l'anxiété à partir de l'échelle *Hospital Anxiety and Depression Scale*. Cette étude ne met pas en évidence d'impact négatif de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote comparativement aux témoins issus du registre de la population générale suédoise. Toutefois, 86 % des patients expriment être inquiets au regard de la survenue d'événements cardio-vasculaires.

Chez les personnes ayant une forme homozygote de l'hypercholestérolémie familiale :

Une méta-analyse conduite à partir de données publiées jusqu'en 2021⁹ a mis en évidence que, comparativement aux personnes en population générale, celles présentant une forme homozygote d'hypercholestérolémie familiale ont une qualité de vie significativement réduite dans plusieurs dimensions du questionnaire de qualité de vie SF-26 : dimensions physique, sociale, douleur, restriction d'activités liées à la santé physique et l'état général. Il n'y avait pas de différence significative dans les dimensions suivantes : énergie et vitalité, santé mentale et bien-être émotionnel, restriction d'activités liée à des difficultés émotionnelles. Les personnes nécessitant un traitement par aphérese des lipoprotéines rencontraient des difficultés à poursuivre leurs études ou à trouver un emploi.

Une étude qualitative néerlandaise¹⁰ auprès de 20 patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote, suivis par 3 centres spécialisés de traitement de l'hypercholestérolémie familiale, a mis que la qualité de vie, mesurée avec le questionnaire EQ-5D-5L était légèrement inférieure à celle de la population générale des Pays-Bas (baisse de 5% du score d'utilité médian).

2. Le besoin de mieux identifier les personnes présentant une hypercholestérolémie familiale :

Un état des lieux de la connaissance de l'hypercholestérolémie familiale auprès d'un échantillon représentatif 495 médecins en France (cardiologues, endocrinologues/diabétologues, gynécologues,

⁷ Kramer AI, Akioyamen LE, Lee S, Bélanger A, Ruel I, Hales L, *et al.* Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology* 2022;29(5):817-28.

<http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab224>

⁸ Hollman G, Gullberg M, Ek AC, Eriksson M, Olsson AG. Quality of life in patients with familial hypercholesterolaemia. *Journal of internal medicine* 2002;251(4):331-7.

<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.00963.x>

⁹ Allothman L, Bélanger AM, Ruel I, Brunham LR, Hales L, Genest J, *et al.* Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical lipidology* 2022;16(1):52-65.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2021.11.014>

¹⁰ Mulder J, Kranenburg LW, Treling WJ, Hovingh GK, Rutten JHW, Busschbach JJ, *et al.* Quality of life and coping in Dutch homozygous familial hypercholesterolemia patients: A qualitative study. *Atherosclerosis* 2022;348:75-81.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.015>

médecins généralistes) a été réalisé en 2015 par enquête téléphonique et en ligne¹¹. Cet état des lieux mettait en évidence un manque de connaissance de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote et de son risque cardiovasculaire associé. La grande majorité des cardiologues de l'échantillon (83 % IC_{95%} [74.1; 89.7]) a exprimé un besoin d'informations sur cette pathologie. Un dépistage en cascade était effectué de façon systématique par 4 % (IC 95 % [1,1 ; 9,9]) d'entre eux.

Sur le plan international, malgré une prévalence élevée, l'hypercholestérolémie familiale reste sous-diagnostiquée et sous-traitée¹². En l'absence de consensus sur les méthodes de détection ou de dépistage, on estime que moins de 5 % des personnes potentiellement touchées ont été diagnostiquées, les données étant rares dans de nombreuses régions du monde¹³. Le cas échéant, le diagnostic d'hypercholestérolémie est posé tardivement (à 44 ans en moyenne)¹².

3. L'existence de programmes de dépistage spécifique de l'hypercholestérolémie familiale dans plusieurs pays, notamment européens :

Il existe trois principaux types de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale en médecine générale¹⁴:

- **Le dépistage opportuniste** : fondé sur la découverte fortuite d'un cas d'hypercholestérolémie familiale présentant un taux de LDL-C ou de cholestérol total très élevés. Le patient doit alors être examiné pour rechercher des antécédents familiaux et des caractéristiques cliniques de l'hypercholestérolémie familiale ;
- **Le dépistage universel** : qui consiste en la mesure du taux de lipides de tous les enfants d'une classe d'âge ;
- **Le dépistage en cascade** : fondé sur l'identification d'un patient index, diagnostiqué avec hypercholestérolémie familiale. Ce mode de dépistage consiste à réaliser un examen clinique et un bilan lipidique chez les membres de la famille. Un test génétique peut également être proposé.

Il existe en Europe de nombreux programmes pour identifier les jeunes individus atteints d'hypercholestérolémie. Ils sont fondés sur le dépistage en cascade des parents au premier degré des individus affectés, le dépistage universel de l'hypercholestérolémie, le dépistage opportuniste des individus à haut risque, ou une combinaison de ces approches¹².

Il est clairement établi dans la littérature que le dépistage en cascade est l'approche la plus coûteuse^{15,16}. Toutefois, le dépistage génétique en cascade est moins rentable que le dépistage en

¹¹ Ferrières J, Bruckert É, Béliard S, Rabès JP, Farnier M, Krempf M, *et al.* [Familial hypercholesterolemia: A largely underestimated cardiovascular risk]. *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2018;67(1):1-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2017.04.015>

¹² Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, Freiburger T, Peretti N, Dharmayat KI, *et al.* Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *European journal of preventive cardiology* 2022;29(18):2301-11.
<http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwac200>

¹³ European Atherosclerosis Society. Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet (London, England)* 2021;398(10312):1713-25.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01122-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01122-3)

¹⁴ Kirke A, Watts GF, Emery J. Detecting familial hypercholesterolaemia in general practice. *Australian family physician* 2012;41(12):965-8.

¹⁵ Kirke A, Watts GF, Emery J. Detecting familial hypercholesterolaemia in general practice. *Australian family physician* 2012;41(12):965-8.

¹⁶ Jahn B, Santamaria J, Dieplinger H, Binder CJ, Ebenbichler C, Scholl-Bürgi S, *et al.* Familial hypercholesterolemia: A systematic review of modeling studies on screening interventions. *Atherosclerosis* 2022;355:15-29.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1011>

cascade basé sur le dosage des lipides¹⁷. Ce type de dépistage nécessite l'adoption d'une méthode efficace pour détecter les cas index, enjeu majeur pour la suite de la prise en charge.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de données probantes issues d'essais contrôlés randomisés ou d'études non randomisées d'interventions permettant de déterminer la stratégie la plus appropriée pour identifier systématiquement l'hypercholestérolémie familiale clinique probable ou certaine dans le cadre des soins primaires ou d'autres contextes communautaires¹⁸.

Au jour de la saisine, il n'existe pas en France de stratégie nationale de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale. En France, la mise en œuvre d'une stratégie de dépistage organisé relève du ministère de la Santé et de la Prévention.

4. L'existence de travaux en cours au sein de la HAS :

Au jour de la saisine, est en préparation par le service des bonnes pratiques (SBP) de la HAS une recommandation de bonne pratique sur le « risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours », inscrite au programme de travail de l'institution.

Cette recommandation va prendre en considération le dépistage en cascade de l'hypercholestérolémie familiale, en lien avec les questions suivantes de sa note de cadrage Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours accessible en ligne depuis le 13 avril 2021 :

- Chez qui et quand évaluer le risque cardiovasculaire ?
- Comment évaluer le risque cardiovasculaire : bilan clinique, paraclinique, score ?

5. En résumé :

La France compterait un peu plus de 250 000 personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale. Du fait de ses conséquences en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie, l'hypercholestérolémie familiale a un impact de santé publique. La demande de l'Alliance Maladies Rares (AMR) et de l'Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales (ANHET.f) est pertinente du point de vue de la santé publique.

Il résulte de l'instruction de la demande que celle-ci est prise en compte dans les travaux en cours, recommandation de bonne pratique, conduits par l'institution, notamment suite à des échanges préalables entre l'Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales et le service des bonnes pratiques de la HAS.

DÉCIDE :

Article 1^{er}

¹⁷ Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series 2022;22(3):1-155.

¹⁸ Qureshi N, Da Silva MLR, Abdul-Hamid H, Weng SF, Kai J, Leonardi-Bee J. Strategies for screening for familial hypercholesterolaemia in primary care and other community settings. The Cochrane database of systematic reviews 2021;10(10):CD012985.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012985.pub2>

De confirmer l'instruction par la HAS de la question du dépistage en cascade de l'hypercholestérolémie familiale dans la recommandation de bonne pratique sur le « Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours ».

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au *Bulletin officiel* de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 mars 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé