

Hypercholestérolémie familiale

Évaluation de l'opportunité d'un dépistage universel pédiatrique en France

Adoptée par le Collège le 11 mars 2026

Demandeur : Autosaisine HAS

Inscription au programme de travail : 2025

Responsable(s) du projet : SESPEV

1. Objet et périmètre de travail

1.1. Thème et origine du projet

En septembre 2024, treize sociétés savantes et l'Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines (a) (ANHET.f) ont alerté la HAS sur le manque de repérage des taux excessifs de cholestérol chez les jeunes enfants en France, ainsi que sur l'absence de prise en charge de l'hypercholestérolémie dès le plus jeune âge (cf. Annexe 1). Les auteurs demandaient l'avis de la HAS quant à la pertinence d'initier un dépistage universel de l'hypercholestérolémie familiale dès l'âge de deux ans en France.

La HAS s'est autosaisie sur cette question, en inscrivant ce sujet au programme de travail 2025.

1.2. Problématique

1.2.1. Contexte

1.2.1.1. Étiologie

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique multigénique, autosomique dominante, causée par des mutations sur différents gènes, notamment, celles affectant le récepteur de *Low-Density Lipoprotein* (LDL), l'apolipoprotéine B ou les gènes *PCSK9* et *LFLRAP1*, et les gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol entraînant une élimination réduite du LDL-C du sang (1, 2). L'HF est caractérisée par des niveaux significativement élevés de cholestérol sanguin dès la naissance, entraînant un risque accru d'athérosclérose prématurée et de survenue précoce de maladies cardiovasculaires chez les enfants et les adolescents (1, 3).

Il existe deux formes principales de l'HF :

- La forme hétérozygote (HeHF, 1/200 -575 individus) présente des symptômes plus légers que la forme homozygote, apparaissant à un stade plus tardif, et associée à des taux de cholestérol sanguin

compris entre 2 et 6 g/L (4). Il existe un manque de connaissances sur l'HeHF et de son risque cardiovasculaire associé¹.

- La forme homozygote (HoHF), est beaucoup plus rare (environ 1/315 000 individus)² impliquant des taux de cholestérol sanguins très élevés (de l'ordre de 6 à 12 g/L). Elle entraîne un risque cardiovasculaire beaucoup plus sévère et précoce que l'HeHF.

De rares cas d'angine de poitrine, d'infarctus et de décès chez de très jeunes enfants atteints d'HoHF ont été rapportés, bien que ces événements cardiovasculaires majeurs surviennent généralement à l'adolescence. La gravité de la maladie dépend du type de mutations génétiques (1), et le décès peut survenir avant 30 ans (5, 6).

1.2.1.2. Épidémiologie

Au niveau mondial, l'HF est une maladie génétique fréquente : elle affecte environ 5 naissances sur 1000 (1). La prévalence de l'HeHF est estimée entre 1/500 et 1/200, soit environ entre 13,7 et 34,3 millions de personnes atteintes (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). En revanche, la prévalence de l'HoHF reste rare, avec une prévalence évaluée entre 1/160 000 et 1/1 000 000, correspondant à environ une centaine de cas en France.

Selon une étude publiée en 2019, la prévalence de l'HeHF en France serait d'environ 1/120 chez les personnes de 35 à 74 ans (7), sans données spécifiques pour l'HoHF (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). De plus, une étude de 2018 a évalué le fardeau de la maladie en France sur une période de trois ans (2015-2018), en s'appuyant sur le registre national de l'HF (8). Elle a inclus environ 800 personnes après confirmation du diagnostic de l'HeHF. Il est à noter les résultats suivants :

- L'âge médian au **premier événement cardiovasculaire** était de 47 [39 - 55] ans.
- Les événements les plus fréquemment observés étaient une procédure de revascularisation coronarienne (64 %) et un infarctus du myocarde (27 %).
- Le taux de récurrence moyen était de 9/100 années-personnes après le premier événement cardiovasculaire. Les récurrences les plus fréquentes étaient une revascularisation coronarienne (65 %) et une artériopathie périphérique (15 %).
- Environ la moitié des patients ont connu un deuxième événement cardiovasculaire plus de 3 ans après le premier. Leur âge médian à la récurrence était de 49 [42-57] ans.

Une synthèse des données de prévalence en France et à l'étranger est reprise dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Tableau 1 : Prévalence et gravité clinique de l'HF selon le statut génétique

Type	Statut génétique	Prévalence	Vs pour la population générale	Entre les formes d'HF
Hétérozygote (HeFH) (4)	Un allèle muté	Mondiale : 1/200 et 1/575 France : 1/120 (35 à 74 ans) (7), soit près de 550 000 personnes.	Un risque 13 fois plus élevé de coronaropathie précoce , en l'absence de traitement spécifique (9). Un risque 2,85 fois plus élevé de décéder d'une maladie cardiovasculaire (10).	Risque accru de maladie cardiovasculaire, mais selon des formes moins sévères que pour l'HoHF

¹ La HAS a ainsi lancé les travaux d'élaboration d'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 ». Cette recommandation prendra en considération le dépistage en cascade de l'hypercholestérolémie familiale.

² [Orphanet : Hypercholestérolémie familiale homozygote](#)

Type	Statut génétique	Prévalence	Vs pour la population générale	Entre les formes d'HF
Homozygote (HoFH) (11)	Deux allèles identiques mutés	Mondiale : 1/160 000 et 1/1 000 000 France : 1/ 300 000 soit près de 100 personnes (12).	Risque cardiovasculaire nettement plus élevé (aucun chiffre identifié à ce stade) (13).	Maladie cardiovasculaire sévère et précoce (dès l'enfance ou l'adolescence) avec un risque de décès avant l'âge de 20 ans.

Il est à noter que plus de 90 % des personnes atteintes de la HF en France ne seraient pas diagnostiquées, ce qui représente une perte de chance pour ces patients. Le dépistage de l'HF en France serait un levier très important pour détecter la maladie avant l'apparition des symptômes et ainsi agir précocement.

1.2.1.3. Stratégies ou programmes de dépistage de l'HF

Le dépistage de l'HF a été recommandé par plusieurs pays en Europe. Toutefois, il existe une variété de programmes et de stratégies, ce qui entraîne une hétérogénéité dans la définition de la population à dépister, des tests de dépistage utilisés et de la séquence éventuelle de ces tests à effectuer (14). Ainsi, plusieurs stratégies de dépistage ont été identifiées : opportuniste, en cascade et universelle.

- **Dépistage opportuniste** : il est défini comme la découverte fortuite d'un cas d'HF présentant un taux de LDL-C ou de cholestérol total (CT) très élevé (15). Il est souvent associé à une stratégie de dépistage en cascade.
- **Dépistage en cascade** : il est défini comme l'identification d'un patient index, avec la recherche d'une HF dans la parentèle du patient index. Ce mode de dépistage consiste à réaliser un examen clinique et un bilan lipidique ou une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) aux membres de la famille (15). Concernant les enfants, la principale limite du programme est que, sans identification préalable d'un adulte, l'enfant n'est pas repéré (14).
- **Dépistage universel** : Ce dépistage consiste en la recherche systématique d'une anomalie du taux de LDL-C chez tous les enfants d'une classe d'âge (15). Le programme de dépistage universel de l'HF permet également la détection de dyslipidémies rares en tant que troubles secondaires (14).

La **combinaison d'un dépistage universel et d'un dépistage en cascade** permet de détecter précocement la maladie dans l'entourage des patients. À partir des enfants identifiés par le dépistage universel, les membres de la famille de premiers et deuxièmes degrés peuvent également bénéficier d'une recherche d'anomalie du taux de LDL-C (16).

En France, aucun dépistage universel de l'HF n'a été mis en place. Le dépistage opportuniste, suivi le cas échéant d'un dépistage en cascade, est actuellement privilégié.

Il convient de souligner qu'à ce stade du projet, aucune recommandation portant sur le dépistage de l'HF en population générale n'a été identifiée en France³.

→ En cohérence, lors du cadrage de ce projet, les parties prenantes consultées ont retenu d'évaluer le **dépistage universel** en combinaison avec le **dépistage en cascade**.

³ La HAS a ainsi lancé les travaux d'élaboration d'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 ». Cette recommandation prendra en considération le dépistage en cascade de l'hypercholestérolémie familiale.

1.2.1.4. Diagnostic

Une HF peut être diagnostiquée chez un enfant ou adolescent dès lors qu'il présente un seul des critères suivants (14) :

1. **LDL-C supérieure à 190 mg/dL (5 mmol/L)** calculé⁴ sur deux prélèvements distincts, avant et après trois mois de traitement hygiéno-diététique ;
2. **Antécédents familiaux de HF**, combinés à des niveaux de **LDL-C supérieurs à 160 mg/dL (4 mmol/L)** calculés sur deux prélèvements distincts et à distance ;
3. Une **mutation génétique d'un parent** combinée à des niveaux de **LDL-C supérieurs à 130 mg/dL (3,5 mmol/L)** calculés sur deux prélèvements distincts et à distance chez l'enfant.

Les différentes étapes diagnostiques mises en place au niveau européen sont présentées en Annexe 1.

Des grilles d'aide au diagnostic présentant les critères diagnostiques de l'HF ont été identifiées à ce stade de l'analyse. Parmi elles, la grille *Dutch Lipid Clinic Network* n'est pas destinée aux enfants, tandis que les critères *Simon Broome* présentent des seuils spécifiques pour cette population.

- En cohérence, lors du cadrage de ce projet, les parties prenantes consultées ont retenu d'évaluer le **bilan lipidique complet ou exploration d'une anomalie lipidique (EAL)** (cholestérol total, LDL-C, HDL-C, triglycérides) comme test à évaluer dans le cadre d'un dépistage universel pédiatrique en France. En pratique, ce bilan est réalisé à partir d'un prélèvement sanguin veineux.
- À ce jour, le prélèvement **sanguin capillaire recueilli sur papier buvard**, comme test de dépistage de l'HF, avec l'extraction du CT, LDL-c et ApoB, est en cours d'évaluation dans différents pays, notamment aux États-Unis (17, 18). Par ailleurs, le prélèvement sanguin capillaire sur papier buvard n'est pas, à ce jour, opérationnel pour la mesure du LDL-c. D'après les parties prenantes, son utilisation relève encore du champ de la recherche clinique et fait actuellement l'objet d'études en cours en France (19).

1.2.1.5. Traitement

D'après les recommandations établies par la Société européenne de cardiologie et la Société européenne d'athérosclérose, la première ligne de traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques, suivies d'un traitement hypolipémiant, principalement à base de statines, qui peut être initié entre l'âge de six et dix ans. L'objectif du traitement est d'atteindre un LDL-C < 135 mg/dL (3,5 mmol/L) (14).

Différentes prises en charge médicamenteuses sont indiquées :

- **Statines** : pour les formes graves de HF avec un LDL-c supérieur à 1,90 g/l, et après six mois d'adoption de mesures hygiéno-diététiques.
- **Ezetimibe** : médicament de deuxième ligne pour le traitement de l'HF, qui peut être utilisé en association avec des statines.
- **Inhibiteurs de PCSK9 (alirocumab, evolocumab)** : utilisation chez les patients présentant une résistance aux statines.
- **Aphérèse du LDL** : peut être utilisée dans les cas très sévères de HF ou présentant une résistance aux statines.

⁴ LDL-C calculé via la formule de Friedewald **LDLc (g/L)** = [cholestérol total] - [HDL-cho] - ([Triglycérides]/5) ou **LDLc (mmol/L)** = [cholestérol total] - [HDL-cho] - ([Triglycérides]/2,2). La formule devient inexacte quand les triglycérides sont élevés (souvent > 4 g/L), il est alors préférable de réaliser un dosage du LDLc.

- En cohérence, lors du cadrage de ce projet, les parties prenantes consultées ont retenu d'évaluer **la sécurité** de l'ensemble de ces traitements chez les enfants, en particulier pour le traitement de première ligne représenté par les statines. L'évaluation portera uniquement sur la sécurité du traitement de 1^{ère} ligne (statines).

1.2.2. Objectif principal de la production

L'objectif des travaux menés par la HAS est d'évaluer la pertinence d'un dépistage universel de l'HF en France dans la population pédiatrique, afin de réduire les risques cardiovasculaires précoces liés à cette pathologie.

1.2.3. Bénéfices attendus

1.2.3.1. Bénéfice en santé

La détection précoce pourrait entraîner une diminution significative de la **mortalité** causée par des maladies cardiovasculaires, en facilitant un diagnostic et un traitement précoces. D'après un rapport allemand, cette diminution de la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires pourrait être d'environ 44 % (16). Par ailleurs, une augmentation de la **survie sans maladies cardiovasculaires** chez les patients ayant débuté un traitement précoce ou dès l'enfance a également été décrite (20).

1.2.3.2. Bénéfices économiques

La mise en place d'un dépistage universel associé à un dépistage en cascade devrait augmenter le coût de dépistage par rapport à un dépistage opportuniste associé à un dépistage en cascade. La mise en place précoce d'une prise en charge préventive devrait également se traduire par une augmentation des coûts.

D'un point de vue économique, il est attendu que ces coûts additionnels soient contrebalancés par une amélioration de l'espérance de vie, de la qualité de vie, et par un bénéfice sur les recours aux soins cardio-vasculaires, qui pourraient être évités, retardés ou moins lourds lorsqu'ils sont nécessaires.

1.2.4. Enjeux dans le cadre de l'évaluation du programme de dépistage

La mise en place d'un programme de dépistage relève de plusieurs défis, notamment en termes d'organisation et d'éthique :

1.2.4.1. Enjeux organisationnels

Afin de garantir un dépistage efficace, il est essentiel de s'assurer de la cohérence de l'ensemble du parcours de prise en soins. Les enjeux organisationnels reposent notamment sur l'accès à des centres spécialisés par les patients ainsi que sur la coordination entre les différents professionnels impliqués dans le dépistage et le suivi des personnes atteintes de cette pathologie (centres spécialisés, réseaux de soins, médecins généralistes, laboratoires, institutions, etc.). Un autre enjeu consiste à évaluer l'impact organisationnel sur la médecine de ville de la possible intégration du dépistage de l'HF aux examens médicaux programmés pour différentes tranches d'âge, de l'enfance à l'adolescence⁵. Le cas échéant, la recommandation prendra en compte également la capacité du système de santé à déployer, administrer et diffuser correctement le programme de dépistage. Il sera aussi discuté de l'opportunité/nécessité d'une phase de montée en charge progressive du programme de dépistage.

⁵ Les examens médicaux sont proposés : à 6 ans, entre 8 et 9 ans, entre 11 et 13 ans et entre 15 et 16 ans. [20 examens de suivi médical de l'enfant et de l'adolescent | ameli.fr | Assuré](#), [Article R2132-1 - Code de la santé publique - Légifrance](#).

1.2.4.2. Enjeux éthiques

Les enjeux éthiques du dépistage de l'HF doivent être confrontés aux quatre grands principes (21). L'**autonomie** implique de respecter la capacité de chaque personne (des parents ou des titulaires de l'autorité parentale) à prendre des décisions éclairées concernant la santé de son enfant. La **bienfaisance** interroge le bénéfice réel du dépistage pour l'enfant et, au-delà, pour sa famille, dans le cadre d'un dépistage universel et en cascade (22). La **non-malfaisance** conduit à réfléchir aux préjudices possibles, tels que l'inquiétude et l'anxiété des parents, une stigmatisation éventuelle ou les effets indésirables des traitements. Enfin, la **justice** questionne l'équité d'accès aux structures de dépistage et de prise en charge (cf. enjeux organisationnels). Il est essentiel d'identifier les tensions entre ces principes et de déterminer si l'équilibre trouvé justifie la mise en œuvre du dépistage, tout en garantissant que l'intérêt de l'enfant, des parents et de la collectivité soit respecté.

1.2.4.3. Enjeux économiques

Les enjeux économiques portent principalement sur les surcoûts associés à un dépistage universel, en regard des bénéfices attendus.

1.3. Destinataires prioritaires de la production HAS

- Professionnels
- Institutionnels : Décideurs publics pour les politiques de dépistage (ministère de la Santé) et les agences de santé et institutions en charge de l'implémentation et du suivi (CNAM, Santé Publique France, ANSM)
- Usagers :
- Autres :

1.4. Question(s) à traiter

Au regard de la survenue prématurée d'accidents coronariens à l'âge adulte chez les patients HF, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique précoces sont essentiels pour diminuer la morbi-mortalité (23). Le dépistage de l'HF permettrait de proposer précocement des mesures hygiéno-diététiques et un traitement adapté dans le but de prévenir les complications cardiovasculaires.

1.4.1. Questions d'évaluation

La principale question de cette évaluation est :

La mise en place d'un dépistage universel de l'hypercholestérolémie familiale est-elle justifiée en population pédiatrique ? Si oui, selon quelles modalités de réalisation (test et séquence de test) et quel est l'âge optimal pour le dépistage ?

Pour répondre à cette question et sous-question, le cadre fourni par les 10 critères de Wilson et Jungner, établis en 1968 et validés par l'OMS, sera décliné pour un programme de dépistage dans la population pédiatrique (24, 25). Ainsi, le tableau ci-dessous présente les critères et les questions d'évaluation, accompagnés des sous-questions destinées à explorer les leviers d'action possibles dans le cadre de la présente évaluation. Ces éléments serviront de fondement à l'analyse de l'âge et de la population concernée, des examens ou tests à effectuer lors du dépistage, des stratégies de dépistage de la HF, ainsi que de la continuité du parcours de soins après la détection d'un cas suspect de HF.

Les critères et les questions seront déclinés pour chaque forme de l'HF, en fonction de leur pertinence (HeHF et HoHF), notamment pour l'épidémiologie, l'histoire naturelle de la maladie, la prise en soins, etc.

Tableau 2 : Questions d'évaluation et éléments d'analyse

N°	Critères et questions d'évaluation	Sous-questions ou éléments à explorer	Sources à explorer
1.	<p>Problème de santé publique</p> <p>La maladie représente-t-elle une problématique de santé publique en France ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Quelle est l'épidémiologie de la maladie au niveau national et international ? – Quel effet la maladie a-t-elle sur la mortalité, la morbidité cardiovasculaire précoce et la qualité de vie en France ? – Quel est l'effet de la maladie sur la qualité de vie et l'autonomie de la personne ? – Dans quelle mesure la maladie affecte-t-elle la santé physique, mentale et la vie sociale de l'individu ? – Quel est le fardeau économique de la maladie en France ? 	<ul style="list-style-type: none"> – Revues systématiques avec ou sans méta-analyses au niveau international – REFERCHOL : Données observationnelles. – Données issues du GT avec des experts. – BNDMR (maladies rare - HoHF) + cellule en vie réelle (HeHF, distribution et caractérisation des patients, survenue de maladies CV sans détail).
2.	<p>Existence d'un traitement accepté</p> <p>Quelle est la prise en charge après le diagnostic de la maladie ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Quelle est la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse dans le cadre de l'HF dans la population pédiatrique en France ? – Quelle est l'efficacité des mesures hygiéno-diététiques après la confirmation de la maladie. – La sécurité de la prise en charge pharmacologique (statines) dans la population pédiatrique est-elle établie (cf. PICOT Tableau 3) ? – Existe-t-il des enjeux de sécurité liés au traitement s'il est administré à long terme, notamment les statines, qui remettraient en cause le bénéfice-risque ? 	<ul style="list-style-type: none"> – Idem question 1 (RS, REFERCHOL, GT) – Études observationnelles hors REFERCHOL évaluant l'efficacité et la sécurité du traitement (statines, aphérese de lipoprotéines) chez les enfants. – Base de données publiques (SNDS, pharmacovigilance et pharmacoépidémiologie ANSM)
3.	<p>Disponibilité des équipements de diagnostic et de traitement</p> <p>Comment le diagnostic d'une HF est-il effectué en France après suspicion d'une HF dans la population pédiatrique ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Y a-t-il un réseau de centres spécialisés suffisant en France lors de la phase diagnostique ? – Quels examens sont utilisés lors de la phase diagnostique (confirmation du résultat positif ou d'une suspicion de HF) et quelle est leur accessibilité dans le contexte français ? – Existe-t-il une prise en soins de l'HF fondée sur une perspective multidisciplinaire ? – Quels leviers peuvent être mobilisés pour favoriser la collaboration entre les professionnels de santé ? 	<ul style="list-style-type: none"> – Recommandations et guides internationaux et français. – Consensus d'experts (sociétés savantes) – Données issues du GT avec des experts
4.	<p>Phase latente ou symptomatique reconnaissable</p> <p>Le test de dépistage permet-il d'identifier la maladie avant l'apparition des symptômes ou des complications cardiovasculaires ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Une phase de latence clinique est-elle identifiable ? – Existe-t-il des anomalies biologiques détectables avant l'apparition de symptômes ? – À quels moments le dépistage est-il proposé dans le monde ? – La prise en charge thérapeutique au cours de la phase de latence permet-elle d'éviter ou de retarder l'apparition des complications ? 	<ul style="list-style-type: none"> – Revues systématiques avec ou sans méta-analyses – Études d'impact des différentes stratégies ou programmes de dépistage au niveau international. – Études observationnelles de suivi. – Consensus d'experts (sociétés savantes).

N°	Critères et questions d'évaluation	Sous-questions ou éléments à explorer	Sources à explorer
5.	<p>Test ou examen de dépistage approprié</p> <p>Le bilan lipidique (EAL) est-il l'examen à privilégier pour le dépistage universel en France ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Quels sont les indicateurs d'une situation avancée même en l'absence de symptômes ou de complications (seuil de LDL-c, présence d'athérosclérose précoce) ? - Quels examens ou tests (biologie médicale, questionnaires ou confirmation des antécédents familiaux) sont proposés lors du dépistage de l'HF chez les enfants dans le monde ? - Pourquoi l'évaluation du bilan lipidique (EAL) est-elle privilégiée dans le contexte français ? - Quelles sont les performances du bilan lipidique (EAL) dans le dépistage de l'HF au sein de la population pédiatrique ? Cette performance varie-t-elle en fonction de l'âge (cf. PICOT Tableau 4) ? 	<ul style="list-style-type: none"> - Données issues du GT avec des experts. - Revues systématiques avec ou sans méta-analyses - Études évaluant la <i>performance</i> des examens ou des tests de dépistage. - Études observationnelles évaluant la performance de tests/examens ou de protocoles/séquences de tests. - Données issues du GT avec des experts.
6.	<p>Acceptabilité du dépistage</p> <p>Quelle serait l'acceptabilité d'un programme de dépistage de l'HF en France ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Quelle est l'acceptabilité des programmes de dépistage de la HF dans les pays européens et en France ? - Quels sont les éléments susceptibles d'influencer la perception d'un dépistage éventuel en France ? - Quelles sont les conséquences en matière d'anxiété ou de stress parental lors d'un dépistage de la HF en fonction de l'âge des enfants ? - Quels sont les effets attendus chez les familles confrontées à un résultat de suspicion lors du dépistage et leur influence sur l'adhérence au programme de dépistage ? 	<ul style="list-style-type: none"> - Revues systématiques avec ou sans méta-analyses. - Études observationnelles, transversales. - Études descriptives et qualitatives. - Données issues du GT avec des experts.
7.	<p>Histoire naturelle de la maladie connue (stade latent, maladie déclarée)</p> <p>Les modalités d'un programme de dépistage de l'HF permettent-elles d'identifier les personnes malades précocement dans la phase de latence ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Quelle est l'histoire naturelle de la maladie ? - Quelles sont les complications en l'absence de traitement ? - Est-ce que le dépistage universel dans la population pédiatrique permet d'identifier les personnes précocement, en phase de latence (cf. PICOT Tableau 5 Erreur ! Source du renvoi introuvable.) ? - Quels sont les effets d'un programme de dépistage universel au niveau populationnel par rapport au dépistage en cascade (comme celui réalisé en France) ? - Est-il pertinent de prévoir un rattrapage du dépistage universel (pour les classes d'âges n'ayant pas été dépisté) ? 	<ul style="list-style-type: none"> - Revues systématiques avec ou sans méta-analyses. - Études de suivi de programmes de dépistage universel avec ou sans dépistage en cascade - Études descriptives et qualitatives. - Données issues du GT avec des experts.
8.	<p>Existence d'une politique convenue spécifiant les patients à traiter</p> <p>Les indications de traitement sont-elles suffisamment précises, validées et adaptées à la population concernée ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Quelle est la prise en charge médicamenteuse et/ou hygiéno-diététique ? - Quels sont les traitements autorisés et le suivi thérapeutique ? - Les indications précisent-elles la posologie et le mode d'emploi ? - Les indications mentionnent-elles la population cible et les situations particulières ? 	<ul style="list-style-type: none"> - EMA (RCP) - ANSM - Recommandations de bonnes pratiques. - Avis CT (HAS) - Données issues du GT avec des experts.

N°	Critères et questions d'évaluation	Sous-questions ou éléments à explorer	Sources à explorer
9.	<p>Évaluation économique</p> <p>Quel est l'impact économique d'un programme de dépistage universel pédiatrique de l'HF ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Les indications sont-elles validées par les instances officielles garantes de la qualité scientifique et du cadre réglementaire ? – Quel est l'impact financier d'un programme de dépistage universel pédiatrique en fonction de l'âge ? – Quelle est l'efficacité d'un programme de dépistage universel pédiatrique en fonction de l'âge (sous réserve de disponibilité d'un modèle adapté à la France). 	<ul style="list-style-type: none"> – Étude de G. De Pourville (2023) – Prise de contact avec le développeur d'un modèle australien(26) – Recherche documentaire pour mise à jour des données
10	<p>Recherche des cas selon un processus continu</p> <p>Quels systèmes de suivi ou d'évaluation peuvent être déployés dans le dépistage de l'HF ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Quels sont les enjeux organisationnels du dépistage universel (disponibilité des tests, des traitements et la capacité de la filière à assurer le suivi des nouveaux cas d'HF identifiés) ? – Le dépistage pourrait-il être intégré aux consultations de routine ? – Quels systèmes de suivi pourraient être proposés, y compris des indicateurs ? – Comment assurer l'équité d'accès dans le programme de dépistage, la phase diagnostique et la prise en soins ? 	<ul style="list-style-type: none"> – Recommandations internationales – Études de suivi des programmes instaurés. – Avis d'experts. – Avis PP

1.4.1.1. Méthodes d'évaluation

Afin de structurer l'analyse des données pertinentes et d'orienter la sélection des études pertinentes, les questions d'évaluation ont été déclinées en diagramme PICOT (population, intervention, *outcomes* ou critères d'évaluation et type d'études). Dans les situations où le format PICOT ne serait pas faisable, une revue narrative ou un aperçu des données existantes sera réalisé.

Diagramme PICOT

Afin de répondre à la question principale d'évaluation ainsi que de clarifier les éléments clés de chaque critère et question de Wilson et Jungner présentés ci-dessus, une déclinaison sous forme PICOT est présentée. Cela permet également de faciliter l'identification des critères d'inclusion et d'exclusion des études dans le cadre de l'évaluation.

1. La sécurité de la prise en charge pharmacologique dans la population pédiatrique est-elle établie ?

Pour répondre au deuxième critère de Wilson et Jungner, notamment en matière de sécurité de la prise en charge médicamenteuse, la question PICOT ci-dessous est proposée. La tranche d'âge de la population à évaluer correspond à celle indiquée par l'AMM pour l'utilisation de statines, soit à partir de 6 ans. **Ces dernières constituent la première ligne de traitement pharmacologique après un diagnostic confirmé** (cf. 1.2.1.5).

Tableau 3 : PICOT concernant la sécurité de la prise en charge médicamenteuse.

Éléments	Description
P	Population pédiatrique (enfants à partir de 6 ans) ¹
I	Traitement : Statines (Annexe 2)
C	Aucun traitement
O	Critères principaux : – EIG : Rhabdomyolyse, hépatite médicamenteuse. – EI : myalgies/faiblesse, crampes, fatigue, douleurs abdominales, rash, céphalées. Et autre évènement associé à la prise en charge pharmacologique
T	– Revue systématique avec ou sans méta-analyses (y compris en réseau). – Essais randomisés contrôlés. – Études en vie réelle. – Registres nationaux et internationaux de pharmacovigilance.

1. L'âge dépend de l'indication du traitement ou du médicament autorisé en Europe et en France.

2. Quelle est la performance du bilan lipidique (EAL) dans le dépistage de l'HF au sein de la population pédiatrique ?

Pour répondre à la question relative au critère cinq de Wilson et Jungner, notamment en ce qui concerne la performance du bilan lipidique (EAL), la question PICOT est proposée ci-dessous. Le test concerne la tranche d'âge de 1 à 15 ans, sélectionnée en fonction de deux critères : d'une part, la stabilité des taux de LDL-c avant la puberté (27, 28), et d'autre part, l'évolution physiologique ainsi que la variation des paramètres lipidiques au cours des premiers mois de vie, qui sont influencés, par exemple, par le sexe, l'allaitement, et la naissance à terme ou non (3, 29-32).

Tableau 4 : Questions PICOT déclinées en fonction des populations et des examens de dépistage.

Éléments	Description
P	Différentes populations : <ul style="list-style-type: none"> • Enfants entre 1 et 15 ans.
I	Bilan lipidique (EAL) : CT, LDL-c, HDL-c, TG
C	<ul style="list-style-type: none"> • Test génétique, diagnostic clinique
O	Critères principaux : Sensibilité, Spécificité (y compris FP, FN, VP, VN), valeurs prédictives (VPN, VPP), Critères secondaires : Performance globale, Rapports de vraisemblances (RV), Diagnostic Odds Ratio (DOR), ROC/SROC
T	– Revue systématique avec ou sans méta-analyses – Études <i>accuracy</i> de tests/examens de dépistage – Études observationnelles. – Études rétrospectives.

3. Est-ce que le dépistage universel dans la population pédiatrique permet d'identifier précocement les personnes en phase de latence ?

Afin de répondre aux questions relatives à la stratégie de dépistage du critère sept de Wilson et Jungner, la tranche de la population retenue correspond à celle pour laquelle le test de dépistage pourrait présenter de meilleures performances (cf. Tableau 4), en cohérence avec les recommandations internationales (cf. 1.4.3.1), et l'âge auquel différents examens médicaux, dont la vaccination, sont

proposés en France⁶. Il convient également de noter que les statines, traitement de première intention pour l'HF, peuvent être prescrites dès l'âge de 6 ans.

Tableau 5 : PICOT concernant l'âge de mise en place du programme de dépistage

Éléments	Description
P	Différentes populations : Enfants entre 1 et 15 ans.
I	– Dépistage universel + Dépistage en Cascade ⁷
C	– Dépistage en cascade
O	– Critères principaux : Réduction de la mortalité due aux complications cardiovasculaires de l'HF, réduction du taux d'hospitalisations, survie sans maladies cardiovasculaires, – Critères secondaires : qualité de vie (l'anxiété, le stress ou la dépression chez les enfants et les familles, le fonctionnement physique et l'autonomie, ainsi que la perception de la santé globale et du bien-être.).
T	– Revue systématique avec ou sans méta-analyses. – Études observationnelles. – Études rétrospectives. – Études transversales.

1.4.2. Recherche documentaire prévue pour l'évaluation

Cette recherche documentaire portera sur les sujets et les types d'études définis lors de la phase de cadrage, couvrant la période de janvier 2010 à 2025. Pour les questions PICOT, la méthodologie de la revue systématique de la littérature sera appliquée. Elle inclura notamment des études portant sur l'analyse de l'âge de la population cible du dépistage, l'efficacité du programme ou des stratégies de dépistage, ainsi que sur la performance des tests ou examens de dépistage, y compris les séquences de tests. L'évaluation du parcours diagnostique à la suite d'un risque de maladie constatée chez l'enfant, ainsi que la sécurité de la prise en charge médicamenteuse dans la population pédiatrique, seront également abordées, en tenant compte des aspects liés à l'acceptabilité et aux considérations économiques. Les méta-analyses et les revues systématiques seront prioritaires dans la revue de la littérature. Le cas échéant, cette recherche inclura des essais randomisés contrôlés, des études évaluant la performance des examens ou tests de dépistage, ou au défaut, des études observationnelles. Enfin, si la disponibilité et la qualité des données le permettent, une méta-analyse *ad hoc* pourrait être envisagée.

Les sources suivantes seront interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données **MedLine, Embase ; Emcare ;**
 - la **Cochrane Library ;**
 - les **sites internet publiant des recommandations ;**
- les **sites internet des sociétés savantes, agences et ministères** compétents dans le(s) domaine(s) étudié(s).

⁶ Les examens médicaux sont proposés : à 12 mois, entre le 16^{ème} et le 18^{ème} mois, entre le 23^{ème} et 24^{ème} mois, à 6 ans, entre 8 et 9 ans, entre 11 et 13 ans et entre 15 et 16 ans. Sources : [20 examens de suivi médical de l'enfant et de l'adolescent | ameli.fr | Assuré](#) ; [Article R2132-1 - Code de la santé publique - Légifrance](#).

⁷ Le dépistage en cascade est systématiquement proposé en association pour maximiser la détection des cas familiaux dans l'entourage de l'enfant (fratrie, parents). Ainsi, les personnes de l'entourage du patient qui n'auraient pas pu être dépistées durant une période de rattrapage au dépistage universel pourront toujours être détectées par la suite via le dépistage en cascade.

Pour traiter les **considérations éthiques, organisationnelles et l'opportunité d'un rattrapage**, une recherche de la littérature scientifique non systématique sera menée. Elle sera étayée par la consultation auprès des experts du groupe de travail.

Des éléments bibliographiques fournis par les parties prenantes et les experts du groupe de travail pourront compléter le corpus documentaire disponible.

1.4.3. État des lieux de la recherche documentaire préliminaire réalisée pour le cadrage

Une revue exploratoire de la littérature (Annexe 4), menée en France et à l'international, a permis d'identifier plusieurs publications pertinentes en termes de recommandations et pour répondre aux questions PICOT. Une synthèse est présentée ci-dessous :

1.4.3.1. Recommandations internationales

En 2019, la Société européenne de cardiologie et d'athérosclérose rapporte le dépistage en cascade de l'**HeHF** à partir de la détection d'un cas index, ainsi que la nécessité de débiter un traitement par statines dès que possible. Cependant, **aucune recommandation n'est établie pour la population pédiatrique** (6). En 2023, une recommandation de dépistage de l'**HoHF** a été émise, indiquant qu'il est possible de dépister cette maladie chez les enfants de moins de deux ans si des antécédents de HF ou d'accident vasculaire cérébral précoce existent dans la famille, et un dépistage universel est proposé chez les 5 à 11 ans. De plus, il est recommandé de mettre en place un dépistage universel selon les conditions et les ressources de chaque pays afin de détecter et d'améliorer la prise en charge de la HF, notamment l'**HoHF** (33).

Des programmes de dépistage universel de l'HF (dosage du CT et/ou du LDL-C seul puis confirmation par test génétique) sont proposés dans quelques pays d'Europe, tels que la République tchèque, l'Estonie, la Slovénie et la Slovaquie. D'autres, comme l'Allemagne, ont lancé des projets-pilotes régionaux (14). **Les populations ciblées et les modalités de dépistage varient selon les pays, ce qui explique une grande hétérogénéité de l'âge au diagnostic**, allant de 3 ans en Grèce à 11 ans aux Pays-Bas et en Belgique. Aux États-Unis, certaines recommandations préconisent un dépistage universel par bilan lipidique (EAL) entre 9 et 11 ans, puis entre 17 et 21 ans (30). **À ce jour, l'âge optimal du dépistage n'est pas encore déterminé à l'échelle internationale** (3, 22, 30). Efficacité des programmes ou des stratégies de dépistage de l'HF

Une revue de la littérature a évalué l'impact d'un **programme de dépistage** au sein de la population pédiatrique, notamment en Slovénie (3). Deux revues de la littérature comparent les différentes **stratégies de dépistage** (universel, en cascade et opportuniste) à l'échelle internationale (14, 34). Trois études observationnelles évaluent le dépistage universel chez les enfants aux États-Unis, en Slovaquie et en Allemagne (16, 35, 36). Une revue systématique des recommandations évalue le **test génétique** dans le cadre du dépistage, du diagnostic et de la prise en soins de patients avec une HF, afin de résumer les différents parcours de soins existants (37).

Après une revue exploratoire et une consultation des parties prenantes, aucun élément en faveur du dépistage néonatal n'a été identifié à ce stade de l'analyse et notamment en raison de l'immaturation de la technique de dosage sur papier buvard, qui relève du domaine de la recherche. Toutefois, il pourrait être évalué ultérieurement dans le cadre d'un projet dédié en fonction de l'état de développement des techniques et de la prise en soins en France.

1.4.3.2. Tests ou examens utilisés lors du dépistage de l'HF dans la population pédiatrique

Une étude évalue les **seuils de diagnostic** du bilan lipidique (EAL) en fonction de l'âge et du sexe dans le cadre d'une stratégie de dépistage en cascade (38). Une étude observationnelle (projet DCOPIN) évalue les **valeurs des lipides circulants** dans la détection de l'HF chez les enfants de 4 à 18 ans (39). Une étude de vie réelle inclut des analyses sur la performance de dépistage à partir des **seuils de LDL-C (40)**. Une étude a analysé **des populations pédiatriques** en vue de proposer des stratégies de dépistage à travers des estimations de sensibilité (31). Une étude transversale évalue la performance des **critères de détection** de l'HF (Simon Broome, MEDPED et GL-EAS) chez les enfants ayant une confirmation diagnostique par test génétique (41). Une étude observationnelle chez près de 170 000 participants (parents et leurs enfants) évalue la **sensibilité et la spécificité du taux de LDL-C circulant mesuré** dans le cadre de la détection d'une HF (42). Une étude observationnelle compare l'efficacité des taux de LDL-c et d'apoB dans deux groupes distincts de la population pédiatrique, en particulier chez les nouveau-nés (31). Une revue de la littérature allemande évalue les seuils de détection et leur impact sur la performance du test LDL-C dans le cadre d'un dépistage de l'HF chez les enfants (43, 44).

1.4.3.3. Sécurité des statines dans la population pédiatrique

Une étude observationnelle de suivi sur vingt ans évalue l'utilisation des statines chez des individus ayant débuté un traitement par statines (âge médian de 13 ans \pm 3 ans) (45). Une étude rétrospective de sept ans, menée en France, évalue la prise en charge médicamenteuse chez des enfants présentant une HeHF (46).

1.4.3.4. Étude économique française

Une étude française réalisée en 2023 pour l'Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines a estimé le coût du dépistage universel précoce de la HF chez 740 000 enfants de 2 ans à 5,36 M€, soit 11,31 € par enfant ayant suivi toutes les étapes du dépistage (n=473 600). Ce coût correspond à un bilan lipidique (EAL) avec test génétique de confirmation pour l'enfant et le reste de la famille.

L'auteur propose ensuite une estimation exploratoire des bénéfices attendus de ce dépistage chez tous les enfants de 2 ans, en tenant compte du dépistage en cascade (parents et fratrie). À partir de données extraites de la littérature, l'auteur calcule sur une cohorte de 740 000 enfants de 2 ans dépistés : le nombre de cas diagnostiqués (enfants index et membres de la famille), le nombre d'événements cardiovasculaires non mortels, le nombre d'années de vie et de QALY gagnés.

Ces données lui permettent d'estimer plusieurs ratio différentiel coût-résultat (RDCR) du dépistage précoce universel + cascade par rapport au dépistage opportuniste + cascade : dans la population des enfants index et en intégrant dans le calcul les membres de la famille.

1.5. Question(s), dimensions ou thématiques exclue(s)

- L'évaluation des **nouveaux tests de dépistage**, y compris le papier buvard actuellement utilisé pour le dépistage néonatal, mais dont la performance pour le dépistage de l'HF n'a pas encore été établie, ainsi que des examens génétiques comme le génotypage (47) à la naissance et des diagnostics de l'HF, qui restent non évalués en France et relèvent à ce jour de la recherche clinique (19, 48).
- L'évaluation de **nouvelles thérapies**, de **médicaments hors indication AMM** et de **traitements non autorisés/commercialisés** en France.

- La **prise en charge pharmacologique chez les adultes** en matière de sécurité et d'efficacité.
- Les **autres dyslipidémies primitives** (génétiques)⁸ et les **dyslipidémies secondaires** (causées par le mode de vie et d'autres facteurs).

2. Type de production et méthode

2.1. Type de production

- Recommandation de santé publique

2.2. Méthode HAS retenue

- **Production HAS** ou **Partenariat**
- **Label**

Méthode d'évaluation en santé publique

Éléments justificatifs du choix de la méthode

La disponibilité des données lors de la recherche bibliographique préliminaire motive le choix d'une évaluation classique de la HAS.

Ainsi, la recommandation de santé publique sera élaborée selon les étapes suivantes :

- Instruction du dossier : la HAS effectue la synthèse et l'analyse scientifique des données disponibles nécessaires à partir d'une revue de la littérature ;
- Réunion du groupe de travail avec les experts sélectionnés pour discuter de l'analyse des données et formuler les recommandations ;
- Envoi des conclusions provisoires aux parties prenantes pour relecture et collecte des opinions ;
- Examen du projet de recommandation par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) ;
- Validation par le Collège de la HAS ;
- Publication sur le site internet de la HAS.

2.3. Modalités de travail

- **Auditions ou entretiens exploratoires**
 - Experts individuels :
 - Parties prenantes :
 - Institutions (agences, financeurs...) :
- **Groupe de travail (GT) ou de parties prenantes**
Composition du groupe :

⁸Déficit en Apo C-II, xanthomatose cérébrotendineuse, maladie de surcharge en esters du cholestérol et maladie de Wolman, déficit/mutation familiale de l'apo AI, hyperlipidémie familiale combinée, déficience familiale en apo-B 100, dysbétalipoprotéïnémie familiale, déficit familial en HDL, hypertriglycéridémies familiales, déficit familial en LCAT, maladie des yeux de poisson (déficit partiel en LCAT), déficit en lipase hépatique, déficit en lipoprotéine lipase, mutations de PCSK9 avec gain de fonction, hypercholestérolémie polygénique, hypoalphalipoprotéïnémie primaire, sitostérolémie, maladie de Tangier

Spécialité	Nombre d'experts
Endocrinologues/Lipidologues	2
Génétiiciens	1
Cardiologues	1
Pédiatres	2
Médecin généraliste	1
Médecins de santé publique/ épidémiologiste	1
Éthicien	1
Biochimistes – biologistes moléculaires	1
Psychologues	1
Sociologue	1
Usagers (Système de soins)	2

→ **Phase de relecture**

- Groupe de lecture (GL) :
- Avis des parties prenantes
- Consultation publique
- Autres :

3. Calendrier prévisionnel des productions

- Date de début de l'évaluation (collecte et analyse de données) : T2 2026
- GT et avis de parties prenantes : T3 2026
- Présentation CEESP : T4 2026
- Validation Collège : T4 2026

4. Stratégie d'accompagnement pour favoriser l'appropriation

4.1. Actions prévues par le demandeur

- Non
- Oui :

4.2. Actions prévues par la HAS

- Partenariat / Collaboration :
 - Production complémentaire à destination des usagers :
 - Campagne renforcée de communication :
- Traduction d'un document en anglais
 - Suivi d'indicateurs ou mesure d'impact :
 - Appui de la MAI :
- Autre :

5. Ressources et circuit de validation

5.1. Ressources humaines internes et externes

Cette évaluation impliquera des ressources internes à la HAS et en particulier :

- Au sein du SESPEV : 2 chefs de projets, une assistante et un adjoint au chef de service ;
- Au sein du S2E : un chef de projet ;
- Au sein du SDV : un documentaliste et un assistant documentaliste
- Au sein de la CCVR : un chef de projet.

Elle impliquera également des représentants de parties prenantes et des experts membres du GT dont le nombre n'est pas défini à ce stade de l'instruction.

5.2. Processus de validation prévisionnel

Préciser les dates envisagées

→ Passage(s) en commission

- CEESP : 10/02/2026
- CNEDiMITS :
- CT :
- CEDiag :
- CTV :
- CCES :
- CSMS :
- CRPPI :
- CEU :

→ Validation finale

- CSMS :
- CT :
- CEESP :
- CNEDIMITS :
- Collège : COI : 11/03/2026

Annexes

Annexe 1.	Sociétés savantes et programmes internationaux.	20
Annexe 2.	Prise en charge de la maladie	22
Annexe 3.	Compte rendu - réunion parties prenantes du 17/10/2025	23
Annexe 4.	Recherche documentaire	27

Annexe 1. Sociétés savantes et programmes internationaux.

Sociétés savantes

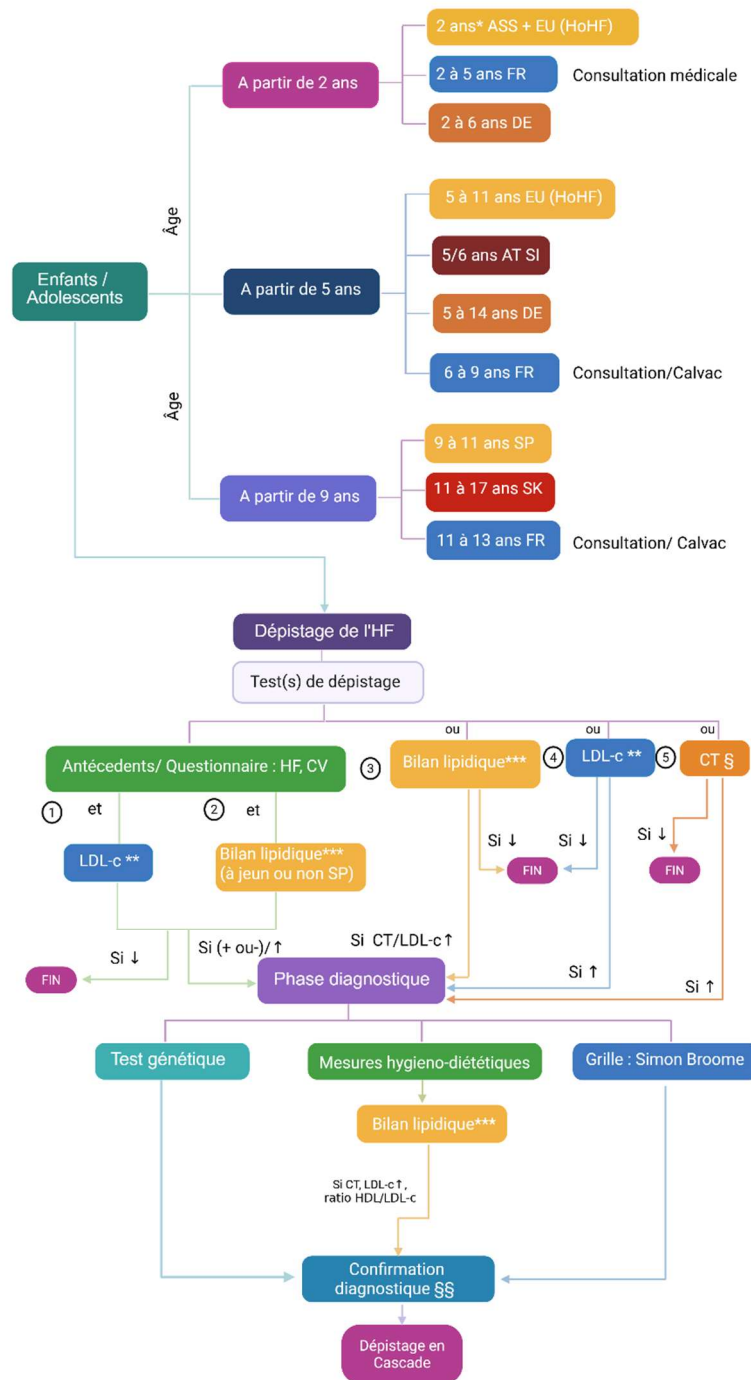
Fédération Française de Cardiologie, Société Française de Cardiologie, Collège national des cardiologues français, Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA), Association française de pédiatrie ambulatoire, Société Française d'Endocrinologie, Société Française de Médecine Vasculaire, Société Française Neurovasculaire, Société Française de Nutrition, Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme, Groupe francophone d'hépatologie-gastroentérologie et nutrition pédiatriques, Syndicat national Les Biologistes Médicaux, Société Française de la Biologie Clinique, Association Française des Conseillers en Génétique.

Programmes internationaux

Afin de répondre aux questions relatives à l'âge et aux tests de dépistage, une recherche non exhaustive de la littérature a été effectuée. Et pour permettre de mieux comprendre, un algorithme a été réalisé. Cet algorithme résulte d'une consolidation des données provenant de plusieurs recommandations internationales. À cette fin, les études incluses dans la revue systématique de 2022 de Gidding et al., ainsi qu'une recherche non exhaustive des programmes internationaux ont été prises en compte. Une validation des études et des données a été réalisée afin d'assurer la qualité et la fiabilité des articles.

La **partie supérieure** représente les différents âges des programmes de dépistage de l'HF universel avec ou sans dépistage en cascade au niveau européen ainsi que les âges dans lesquels des examens par le médecin (y compris la vaccination) en France sont obligatoires et qui représentent une opportunité de repérage.

La **partie centrale** représente les stratégies de dépistage universel avec ou sans dépistage en cascade et la **partie inférieure**, les chemins vers le diagnostic après une suspicion d'une HF chez les enfants.



Abréviations : ASS : Demande sociétés savantes, EU : Recommandations européennes ; HoHF : Hypercholestérolémie familiale homozygote ; FR : France ; DE : Allemagne ; AT : Autriche ; SI : Slovénie ; SP : Espagne ; SK : Slovaquie.

* Saisine associations savantes

** LDL-c : Niveaux élevés > 95e percentile en fonction de l'âge.

*** Bilan lipidique (EAL) : CT, HDL-c, LDL-c, TG

§ Une prise ou plusieurs tests de CT en fonction des niveaux élevés de CT (Recommandations de la Slovénie).

§§ Le diagnostic est réalisé préférentiellement avec un test génétique.

Annexe 2. Prise en charge de la maladie

Tableau 6 : Indications médicaments autorisés en France pour le traitement de la HF familiale chez les enfants

Médicament	Population	Type de HF
Atorvastatine (49)	Enfants de 10 ans ou plus	HeHF (+ régime alimentaire)
Rosuvastatine (50)	Enfants de 6 ans ou plus	HeHF (+ régime alimentaire)
Simvastatine (51)	Enfants de 10 ans ou plus : - garçons : stade II de Tanne - filles : un an après l'apparition des premières règles.	HeHF et HoFH (+ régime alimentaire)
Pravastatine (52)	Enfants de 8 ans ou plus	HeHF et HoFH (+ régime alimentaire)
Pitavastatine (53, 54)	Enfants de 6 ans ou plus	HeHF (+ régime alimentaire)
Fluvastatine (55)	Enfants de 9 ans ou plus	HeHF (+ régime alimentaire)
Evinacumab (evkeeza) (56)	Enfants de 6 mois à 4 ans	HoFH
Ézétimibe (57)	Enfants de 6 ans ou plus (surveillance spécialiste)	HeHF non contrôlé ou HoFH
Alirocumab (Praluent) (58)	Chez les enfants de 8 ans ou plus	HeHF/HoHF + régime alimentaire +une statine ou d'autres traitements hypolipémiants ou présentant une intolérance ou une contre-indication aux statines
Evolocumab (Repatha) (59)	Chez les enfants de 10 ans ou plus	HeHF/HoHF + régime alimentaire +une statine ou d'autres traitements hypolipémiants ou présentant une intolérance ou une contre-indication aux statines

Compte-rendu

Réunion du : 17/10/2025

Titre : Dépistage pédiatrique de l'hypercholestérolémie familiale

Objet : Réunion d'échange avec les parties prenantes sur le cadrage du projet.

Participation en visioconférence

Participants extérieurs :

- **Pr Sybil CHARRIÈRE - représentante du CNP Endocrinologie, diabétologie, nutrition (EDN)**. Professeure en nutrition, Faculté de médecine Lyon-Est ; Cheffe de service endocrinologie, diabétologie, Hôpital Louis Pradel, Hospices civils de Lyon.
- **M. Bernard VERCOUSTRE - représentant de l'ANHET.f.** Vice-président de l'Association nationale des hypercholestérolémies familiales (ANHET.f).
- **M. Hedi CHTIOUI - représentant du Registre Français de l'hyperCHOLestérolémie Familiale (REFERCHOL)**. Conseiller en génétique, service d'endocrinologie, Hôpital de la Conception Marseille ; Chef de projet du (REFERCHOL).
- **Dr Laurence PELLEGRINA - représentante du CNP Biologie médicale**. Biologiste médicale, Laboratoire Eurofins Biomnis, biologie médicale spécialisée, site de Lyon.
- **M. Aurélien PALMYRE - représentant de l'Association française des conseillers en génétique (AFCG)**. Conseiller en génétique, Hôpital Ambroise Paré, centre CCBL Île-de-France Ouest.
- **Dr Pierre POINSOT - représentant du CNP Pédiatrie**. Pédiatre, praticien hospitalier, service gastro-entérologie pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices civils de Lyon.

Participants HAS :

- Dr Jean-Charles LAFARGE – Adjoint à la cheffe de service du SESPEV
- Mme. Sindy RIOS-YEPES – Cheffe de projet scientifique au SESPEV
- M. Gabriel FERRAND – Chef de projet scientifique au SESPEV

Objectif

Préciser le cadrage et les questions pour l'évaluation de la mise en place d'un dépistage universel de l'hypercholestérolémie familiale (HF) en population pédiatrique en France.

Pour répondre à cet objectif, une version de travail des questions d'évaluation a été présentée ainsi que leur déclinaison en PICOT pour les principales : la sécurité de la prise en soins ; l'âge de mise en place des programmes de dépistage et les examens de dépistage à évaluer.

Les parties prenantes ont approuvé ces éléments, en particulier la démarche d'évaluation basée sur les 10 critères de Junger et Wilson (OMS). Elles ont approuvé le fait qu'en France le dépistage reste principalement opportuniste ou en cascade à l'heure actuelle. Il existe actuellement des initiatives locales comme le programme DECHOL 13 dans les Bouches-du-Rhône.

Des précisions ont été apportées par les parties prenantes et sont présentées ci-après.

A. Question PICOT 1 : Évaluation de la sécurité des traitements

Ils confortent les choix présentés dans le PICOT 1 et apportent les précisions suivantes :

- **L'âge d'introduction des traitements** varie (statines à partir de 6 ou 8 ans dans les formes hétérozygotes et le plus tôt possible dans les formes homozygotes) (Annexe 2). La sécurité à long terme des statines est globalement bien documentée.

- Il a été rappelé d'ajouter, comme traitement à évaluer, l'**ézétimibe** en tant que molécule de 2^{de} intention utilisée en association avec les statines. Il a été précisé que les séances de LDL-aphérèse et les anti-PCSK9 sont surtout réservés aux formes homozygotes (HoHF) ou aux cas pédiatriques très sévères. Il a aussi été mentionné l'existence de nouvelles molécules utilisées dans le traitement des formes homozygotes (**lomitapide, evinacumab**).
 - Il a été souligné que la majorité des enfants atteint les cibles thérapeutiques sous statines seules ou ézétimibe. En outre, le recours à d'autres traitements est rare en pédiatrie.
 - Les participants ont également insisté sur l'importance de surveiller la **qualité de vie** ainsi que les **effets indésirables**, y compris ceux considérés comme « non graves ».
 - Les intervenants ont insisté sur la **nécessité d'accompagner les familles sur le plan diététique**, en évitant les régimes restrictifs inutiles, notamment une restriction inadaptée des lipides, qui pourraient, à terme, nuire à la croissance ou induire des troubles du comportement alimentaire.
 - Les **besoins thérapeutiques augmentent** avec le temps en raison de l'élévation physiologique du cholestérol LDL (LDL-c) avec l'âge. Ils nécessitent souvent une intensification progressive du traitement, notamment à l'âge adulte, avec la mise en place d'une multithérapie.
- L'ensemble des intervenants a validé la **pertinence d'évaluer la sécurité** de tous les traitements disponibles, en particulier des statines (Annexe 2), dans la note de cadrage, en tenant compte de l'âge, de la forme de la maladie (hétérozygote/homozygote) et des spécificités organisationnelles.

B. Question PICOT 2 : âge de dépistage

Ils confortent les choix présentés dans le PICOT 2 et apportent les précisions suivantes :

- Le choix de l'âge de dépistage dépend du phénotype du patient (hétérozygotes -HeHF seuls ou HoHF) ainsi que des antécédents familiaux. **Pour les HeHF**, un dépistage à partir de 6 ans est jugé pertinent (introduction possible des statines à partir de 6-8 ans) (Annexe 2). Pour inclure **les HoHF**, un dépistage dès 2 ans peut être envisagé, mais la faisabilité et l'acceptabilité sont à considérer.
 - La **tranche 11-13 ans** est jugée trop tardive, car elle ne permet pas une prise en charge précoce.
 - Il a été rappelé que le dépistage précoce permet non seulement de dépister les parents grâce au dépistage en cascade, ce qui peut accélérer la prise en charge des adultes jeunes, réduisant ainsi le risque d'accidents cardiovasculaires. Le dépistage en cascade pourrait être fait quel que soit l'âge à partir de la détection d'un cas index.
 - L'**acceptabilité** et l'**impact psychologique** d'un dépistage très précoce, sans traitement immédiat, ont été soulevés comme points de vigilance.
- Selon les participants, les tranches d'âge potentiellement éligibles pour l'évaluation sont les suivantes : de 2 à 5 ans, afin d'inclure les HoFH, considérées comme plus graves et nécessitant une prise en charge précoce, ainsi que de 6 à 9 ans, qui correspondent à l'âge auquel les statines sont généralement prescrites aux personnes HeHF (Annexe 2) et où de nouvelles consultations pédiatriques sont proposées en France. Ces consultations permettent d'orienter ces jeunes ou leur famille vers des structures et réseaux adaptés, si cela apparaît nécessaire).

C. Question PICOT 3 : modalités de dépistage

Ils confortent les choix présentés dans le PICOT 3 et apportent les précisions suivantes :

- **Concernant l'intervention à évaluer** : le **dépistage universel** est privilégié par l'ensemble des participants, **combiné systématiquement à un dépistage en cascade** (test des apparentés dès qu'un cas est identifié), car cela maximise la détection des cas familiaux. Ainsi, les personnes de l'entourage du patient non dépistées pourront toujours être détectées par la suite grâce au dépistage en cascade.
- **Concernant le comparateur à évaluer** : les parties prenantes ont confirmé le choix du dépistage ciblé suivi d'un dépistage en cascade à partir des cas index, comme seul standard de soins actuellement proposé en France.

D. Question PICOT 4 : les tests à évaluer

Ils confortent les choix présentés dans le PICOT 4 et apportent les précisions suivantes :

- Les parties prenantes ont confirmé leur choix de privilégier, dans le cadre du dépistage de la HF, l'évaluation du **bilan lipidique** (ou l'**exploration d'une anomalie lipidique – EAL**), comprenant la concentration du LDL-c calculée selon la formule de Friedewald⁹, en tenant compte des percentiles en fonction de l'âge pour les plus jeunes enfants.
 - Le dosage direct et isolé du LDL-c (sans passer par son calcul via la formule de Friedewald) n'a pas été retenu pour les arguments suivants :
 - Les données en routine sont limitées, voire inexistantes, quel que soit l'âge. D'ailleurs, en France, l'analyse du LDL-c est réalisée par calcul, et non par dosage, ce qui semble également être le cas à l'étranger.
 - Aucune inscription actuelle du dosage isolé à la NABM (nomenclature des actes de biologie médicale) n'est nécessaire, sauf dans les cas où le calcul n'est pas applicable (triglycérides > 3,9 g/l).
 - Le dosage du LDL-c demeure, jusqu'à présent, une technique complémentaire de recours en cas de résultat faussé par le calcul.
 - Le **dosage du cholestérol total (CT) seul** a été jugé insuffisant et peu pertinent en France à ce jour.
 - Le **prélèvement sanguin veineux** auprès des très jeunes enfants (2 ans) est possible, mais demande une organisation adaptée. De plus, le prélèvement sanguin capillaire sur papier buvard n'est pas encore opérationnel pour le LDL-c ; son utilisation, selon les parties prenantes, relève à ce stade de la recherche clinique.
 - Le **questionnaire d'antécédents familiaux** n'est pas retenu pour le dépistage universel, mais demeure utile pour le dépistage ciblé ou en cascade.
 - Après une suspicion d'une HF obtenue par le bilan lipidique (dépistage), un second bilan de confirmation, réalisé entre 1 et 3 mois, ainsi que l'exclusion des causes secondaires sont nécessaires avant d'orienter vers un test génétique¹⁰. Des mesures hygiéno-diététiques peuvent avoir été mises en place dans l'intervalle.
 - L'évaluation inclura la **performance du test** (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, etc.)
 - Le **dosage de la lipoprotéine (a)** n'est pas retenu en première intention, faute de remboursement et de traitement spécifique à ce jour. Des recherches sont en cours pour préciser la place de ce dosage dans la prise en soins des personnes à haut risque cardiovasculaire. De facto, cet élément est hors du champ de ce projet.
- ➔ Les parties prenantes indiquent que le test de dépistage à évaluer dans le cadre d'un dépistage organisé est le **bilan lipidique** complet ou EAL (CT, LDL-c, HDL-c, triglycérides - TG), puisqu'il permet une interprétation fiable et évite les faux positifs et négatifs liés à la mesure du CT ou du LDL-c seul.

E. Compléments apportés par les parties prenantes aux autres questions basées sur les critères de Wilson et Jungner

Dans le cadre de l'évaluation de l'**acceptabilité du dépistage**, les parties prenantes ont soulevé plusieurs points de considération : le stress parental et chez l'enfant ; l'**acceptabilité de la prise de sang** chez le jeune enfant ; le risque de troubles de l'alimentation (découlant d'un régime alimentaire restrictif non recommandé).

Les participants soulignent l'**impact de l'organisation lors du dépistage et du parcours de soins**. Ils évoquent particulièrement l'impact sur :

⁹ **LDLc (g/L)** = [cholestérol total] - [HDL-cho] - ([TG]/5) ou **LDL-c (mmol/L)** = [CT] - [HDL-c] - ([TG]/2,2). La formule devient inexacte quand les TG sont élevés (souvent > 4 g/L), il est alors préférable de réaliser un dosage du LDL-c.

¹⁰ Le test génétique intervient en confirmation, après confirmation biologique et après exclusion des causes secondaires.

- Les actes de prise de sang veineux ou capillaire : les parties prenantes anticipent une augmentation de la demande, en particulier au sein des laboratoires de ville. Son impact devra être évalué dans le cadre du projet en lien avec le groupe de travail.
- La réalisation de bilans lipidiques ou EAL : il s'agit d'examens de routine, automatisés, réalisés aussi bien en ville qu'en établissement de santé, avec des possibilités de cadence/volume importantes. Il n'est donc pas attendu de points de vigilance particuliers par les parties prenantes.
- La réalisation des tests génétiques en centres spécialisés (laboratoires de biologie de génétique humaine). Dans le cas où le prélèvement sanguin serait réalisé en laboratoire de ville, les parties prenantes ont indiqué que la logistique d'acheminement des échantillons était déjà en place pour des envois vers les laboratoires spécialisés, publics et privés, en vue de la réalisation du séquençage des gènes de la HF.
- La prise en charge thérapeutique et le suivi dans les centres spécialisés, en particulier pour absorber les patients confirmés après le dépistage universel et les cas issus secondairement du dépistage en cascade. Il a également été rapporté la nécessité de disposer de conseillers en génétique, ce qui n'est pas toujours le cas dans les centres spécialisés.

Ainsi, **il sera nécessaire d'assurer la continuité du dépistage et du parcours de soins face à une demande accrue**. Ensuite, les participants ont évoqué l'importance du dimensionnement de l'offre de soins, notamment en ce qui concerne le maillage territorial, l'implication des laboratoires privés et hospitaliers, le rôle des psychologues et des diététiciens, ainsi que la formation des professionnels de santé. Des **études d'impact** pourraient être nécessaires pour évaluer les conséquences de la mise en place d'un dépistage organisé de l'HF.

D'après l'avis des parties prenantes, en l'état, **la filière n'aurait pas la capacité d'absorber** :

- **la quantité de consultations médicales ou avec un conseiller en génétique pour prescrire le test génétique** ;
 - **la quantité de tests de confirmation génétiques à réaliser (capacité des laboratoires à réaliser le séquençage) ; et**
 - **le nombre de patients présentant une HF à prendre en charge**. Il est possible d'inclure des **psychologues** dans la prise en charge des familles dépistées, puisque certaines peuvent avoir besoin d'un accompagnement psychologique après le dépistage, compte tenu du stress que ce dernier peut engendrer.
- **Concernant l'impact économique**, les parties prenantes ont souligné la nécessité d'évaluer plusieurs aspects, tels que les coûts de dépistage, de traitement, de suivi, ainsi que les bénéfices attendus en termes de morbidité évitée. Il convient de noter la nécessité d'étudier l'opportunité d'analyses économiques complémentaires.

Les participants ont indiqué que les différentes **modalités de prescription et de réalisation du test génétique** devront être précisées dans le rapport final. Il est important que les prescripteurs aient une formation en génétique leur permettant de **comprendre l'interprétation** des résultats, d'en connaître les limites et de savoir **comment les utiliser** dans le cadre familial¹¹.

L'évaluation des **stratégies de rattrapage** pour les enfants plus âgés non dépistés lors du dépistage universel devra être prise en considération et mentionnée dans le rapport final.

¹¹ Ainsi pour un meilleur encadrement les parties prenantes privilégient les spécialistes des dyslipidémies, les médecins généticiens et les conseillers en génétique plutôt que les médecins généralistes et pédiatres.

Annexe 4. Recherche documentaire

Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet.

Les sources suivantes ont été interrogées :

1. Pour la littérature internationale : les bases de données Embase et Medline ;
2. La Cochrane Library ;
3. Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
4. Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le Tableau 7 dans les bases de données Embase et Medline. Aucune limite de langue n'a été appliquée. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 7: Stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline (Proquest)

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Dépistage de l'hypercholestérolémie familiale chez l'enfant			
	Recommandations	01/2000 – 05/2025	72
Étape 1	MJEMB.EXACT("hypercholesterolemia") OR EMB.EXACT("autosomal recessive hypercholesterolemia") OR EMB.EXACT("heterozygous familial hypercholesterolemia") OR EMB.EXACT("homozygous familial hypercholesterolemia") OR EMB.EXACT("familial hypercholesterolemia") OR EMB.EXACT("hyperlipoproteinemia type 3") OR MJMESH.EXACT("Hypercholesterolemia") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type II") OR MESH.EXACT("Homozygous Familial Hypercholesterolemia") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type III") OR TI,AB,IF(familial NEAR/2 hypercholesterolemia*) OR TI,AB,IF(hypercholesterolemia* NEAR/1 "type II") OR TI,AB,IF(familial NEAR/1 hypercholesterolemic near/1 xantho- matos*) OR TI,AB,IF(familial NEAR/1 combined NEAR/1 hyperli- poproteinemia*) OR TI,AB,IF(autosomal NEAR/1 dominant NEAR/1 hypercholesterolemia*) OR TI,AB,IF(autosomal NEAR/1 recessive NEAR/1 hypercholesterolemia*) OR TI,AB,IF(compound PRE/0 heterozygous PRE/0 familial PRE/0 hypercholesterolemia*) OR TI,AB,IF((homozygous OR heterozy- gous) PRE/2 hypercholesterolemia*)		

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
ET			
Etape 2	MESH.EXACT("Mass Screening") OR EMB.EXACT("mass screening") OR EMB.EXACT("screening") OR EMB.EXACT("screening test") OR TI,IF(screen* OR detection OR detected OR test*) OR TI,AB,IF(cascade NEAR/1 (test* OR screen* OR detect*)) OR TI,AB,IF(universal NEAR/1 (screen* OR test* OR detect*)) OR MESH.EXACT("Diagnostic Screening Programs") OR TI,AB,IF((opportunistic* OR universal) PRE/2 (screening OR test* OR detection OR detected))		
ET			
Etape 3	MESH.EXACT("Child") OR MESH.EXACT("Child, Preschool") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Infant") OR EMB.EXACT("child") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("infant") OR TI,AB,IF(child OR children OR infant[*1] OR newborn[*1] OR neonat* OR pediatric OR paediatric*)		
ET			
Etape 4	TI,IF(recommendation[*1]) OR TI,IF(recommandation[*1]) OR TI,IF(guideline[*1]) OR TI,IF(best PRE/0 practice[*1]) OR TI,IF(statement[*1]) OR TI,IF(consensus) OR TI,IF(position PRE/0 paper) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MJEMB.EXACT(consensus development) OR MJEMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH)		
Méta-analyses, revues systématiques		01/2000 – 05/2025	16
Etape 5	TI,IF(metaanalys[*2]) OR TI,IF(meta PRE/0 analys[*2]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 review[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 overview[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 search[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 research[*3]) OR TI,IF(pooled PRE/0 analysis) OR MESH.EXACT("Network Meta-Analysis") OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev OR "Cochrane database" OR "Cochrane review" OR "Cochrane Library") OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR EMB.EXACT("network meta-analysis") OR EMB.EXACT("umbrella review") OR TI,IF(umbrella PRE/1 review)		
ET	Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 3		
Epidémiologie de l'hypercholestérolémie familiale chez l'enfant en France			
Tout type d'étude		01/2000 – 05/2025	8
Etape 6	((MJEMB.EXACT("hypercholesterolemia") OR EMB.EXACT("autosomal recessive hypercholesterolemia") OR		

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
	<p>EMB.EXACT("heterozygous familial hypercholesterolemia") OR EMB.EXACT("homozygous familial hypercholesterolemia") OR EMB.EXACT("familial hypercholesterolemia") OR EMB.EXACT("hyperlipoproteinemia type 3") OR MJMESH.EXACT("Hypercholesterolemia") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type II") OR MESH.EXACT("Homozygous Familial Hypercholesterolemia") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type III") OR TI,AB,IF(familial NEAR/2 hypercholesterolemia*) OR TI,AB,IF(hypercholesterolemia* NEAR/1 "type II") OR TI,AB,IF(familial NEAR/1 hypercholesterolemic near/1 xanthomatos*) OR TI,AB,IF(familial NEAR/1 combined NEAR/1 hyperlipoproteinemia*) OR TI,AB,IF(autosomal NEAR/1 dominant NEAR/1 hypercholesterolemia*) OR TI,AB,IF(autosomal NEAR/1 recessive NEAR/1 hypercholesterolemia*) OR TI,AB,IF(compound PRE/0 heterozygous PRE/0 familial PRE/0 hypercholesterolemia*) OR TI,AB,IF((homozygous OR heterozygous) PRE/2 hypercholesterolemia*))</p> <p>AND</p> <p>(TI,IF(epidemiol* OR trends OR incidence OR prevalence) OR MESH.EXACT("Prevalence") OR MESH.EXACT("Incidence") OR MESH.EXACT("Morbidity") OR MESH.EXACT("Mortality") OR MJEMB.EXACT("prevalence") OR MJEMB.EXACT("incidence") OR MJEMB.EXACT("morbidity") OR MJEMB.EXACT("mortality"))</p> <p>OR</p> <p>(MJMESH.EXACT("Hypercholesterolemia -- epidemiology") OR MESH.EXACT("Homozygous Familial Hypercholesterolemia -- epidemiology") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type II -- epidemiology") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type III -- epidemiology") OR MJEMB.EXACT("hypercholesterolemia - epidemiology") OR EMB.EXACT("autosomal recessive hypercholesterolemia -- epidemiology") OR EMB.EXACT("homozygous familial hypercholesterolemia -- epidemiology") OR EMB.EXACT("heterozygous familial hypercholesterolemia -- epidemiology") OR EMB.EXACT("familial hypercholesterolemia -- epidemiology") OR EMB.EXACT("hyperlipoproteinemia type 3 -- epidemiology"))</p>		
ET			
Etape 7	TI,IF,AB,AF,CNT,LOC,pub(France OR francais[*2] OR french) OR MESH.EXACT.EXPLODE("France") OR EMB.EXACT.EXPLODE("France") OR EMB.EXACT.EXPLODE("Frenchman")		
ET	Etape 3		
Programmes de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale chez l'enfant			
Tout type d'étude		01/2000 – 05/2025	56

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Etape 8	EMB.EXACT("universal health care") OR MESH.EXACT("Universal Health Care") OR EMB.EXACT.EXPLODE("program evaluation") OR EMB.EXACT("health program") OR MESH.EXACT("National Health Programs") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Program Evaluation") OR TI,IF(nationwide) OR TI,IF(national NEAR/3 (program[*1] OR strategy OR strategies)) OR TI,IF(screening NEAR/3 (program[*1] OR strategy OR strategies))		
ET	Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 3		
Dépistage hypercholestérolémie familiale chez l'enfant : données médico-économiques			
Tout type d'étude		01/2000 – 06/2025	62
Etape 9	MESH.EXACT.EXPLODE("Costs and Cost Analysis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("economic evaluation") OR MESH.EXACT("Quality-Adjusted Life Years") OR MJEMB.EXACT("quality adjusted life year") OR TI,IF(cost OR costs OR costing OR economic* OR modeling OR modelling) OR TI,AB,IF((cost* OR economic) PRE/2 utilit*) OR TI,AB,IF(health PRE/0 utilities) OR TI,AB,IF(cost* NEAR/2 (effectiv* OR assess* OR evaluat* OR analys* OR model* OR benefit* OR threshold* OR expens* OR saving* OR reduc*)) OR TI,AB,IF(QALY[*1] OR Quality PRE/0 adjusted PRE/0 life*) OR TI,AB,IF(incremental PRE/2 cost[*1]) OR TI,AB,IF(ICER OR markov) OR TI,AB,IF(utility PRE/0 value*) OR TI,AB,IF(willing* PRE/2 pay) OR MJEMB.EXACT("Markov chain") OR MESH.EXACT("Markov Chains") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Models, Economic") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("economic model")		
ET	Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 3		
Dépistage de l'hypercholestérolémie chez l'enfant et traitement			
Méta-analyses, revues systématiques		01/2000 – 06/2025	4
Etape 10	MESH.EXACT.EXPLODE("Anticholesteremic Agents") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("hypocholesterolemic agent") OR TI,IF(anticholesteremic OR hypocholesteremic OR statin[*1] OR PCSK9 NEAR/1 Inhibitor[*1] OR *statin) OR TI,IF(therapy OR therapies)		
ET	Etape 1 ET Etape 2 ET Etape3 ET Etape 5		
OU			
Etape 11	MJMESH.EXACT("Hypercholesterolemia -- drug therapy") OR MJMESH.EXACT("Hypercholesterolemia -- therapy") OR MJMESH.EXACT("Hypercholesterolemia -- diet therapy") OR MJMESH.EXACT("Hypercholesterolemia -- prevention & control") OR MESH.EXACT("Homozygous Familial Hypercholesterolemia -- prevention & control") OR MESH.EXACT("Homozygous Familial Hypercholesterolemia --		

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
	therapy") OR MESH.EXACT("Homozygous Familial Hypercholesterolemia -- drug therapy") OR MESH.EXACT("Homozygous Familial Hypercholesterolemia -- diet therapy") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type II -- therapy") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type II -- diet therapy") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type II -- drug therapy") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type II -- prevention & control") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type III -- prevention & control") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type III -- diet therapy") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type III -- drug therapy") OR MESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type III -- therapy")		
ET	Etape 2 ET Etape3 ET Etape 5		
Essais randomisés contrôlés		01/2000 – 06/2025	1
Etape 12	TI,IF(random*) OR TI,IF(single PRE/0 blind) OR TI,IF(double PRE/0 blind) OR TI,IF(cross PRE/0 over PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR DTYPE(Equivalence Trial) OR DTYPE(Pragmatic Clinical Trial)		
ET	Etape 1 ET Etape 2 ET Etape3 ET Etape 10		
OU	Etape 11 ET Etape 2 ET Etape3 ET Etape 12		
Etudes comparatives, autres essais cliniques		01/2000 – 06/2025	11
Etape 13	TI,IF(clinical PRE/0 trial*) OR TI,IF(comparative PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicenter PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicentre PRE/0 stud*) OR TI,IF(versus) OR TI,IF(comparative PRE/0 effectiv[*1]ness) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(comparative study) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR MESH.EXACT("Comparative Effectiveness Research") OR EMB.EXACT("comparative effectiveness")		
ET	Etape 1 ET Etape 2 ET Etape3 ET Etape 10		
OU	Etape 11 ET Etape 2 ET Etape3 ET Etape 13		
Etudes observationnelles		01/2000 – 06/2025	14
Etape 14	TI,IF(cohort*) OR TI,IF(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI,IF(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI,IF(followup PRE/0 stud*) OR TI,IF(observational PRE/0 stud*) OR TI,IF(prospective PRE/0 stud*) OR TI,IF(retrospective PRE/0 stud*) OR		

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
	MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR DTYPE(Observational Study) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT("observational study")		
ET	Etape 1 ET Etape 2 ET Etape3 ET Etape 10		
OU	Etape 11 ET Etape 2 ET Etape3 ET Etape 14		
Revue		01/2000 – 06/2025	37
Etape 15	TI,IF(review) OR DTYPE(review) OR DTYPE(scoping review) OR EMB.EXACT(review) OR EMB.EXACT("rapid review") OR EMB.EXACT("scoping review")		
ET	Etape 1 ET Etape 2 ET Etape3 ET Etape 10		
OU	Etape 11 ET Etape 2 ET Etape3 ET Etape 15		
Autres types d'études		01/2000 – 06/2025	29
((Etape 1 ET Etape 2 ET Etape3 ET Etape 10) OU (Etape 11 ET Etape 2 ET Etape3)) SAUF (Etape 4 OR Etape 5 OR Etape 12 OR Etape 13 OR Etape 14 OR Etape 15)			
Traitement de l'hypercholestérolémie familiale chez l'enfant			
Recommandations		01/2000 – 06/2025	35
Etape 16	(MJEMB.EXACT("hypercholesterolemia") OR MJEMB.EXACT("autosomal recessive hypercholesterolemia") OR MJEMB.EXACT("heterozygous familial hypercholesterolemia") OR MJEMB.EXACT("homozygous familial hypercholesterolemia") OR MJEMB.EXACT("familial hypercholesterolemia") OR MJEMB.EXACT("hyperlipoproteinemia type 3") OR MJMESH.EXACT("Hypercholesterolemia") OR MJMESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type II") OR MJMESH.EXACT("Homozygous Familial Hypercholesterolemia") OR MJMESH.EXACT("Hyperlipoproteinemia Type III") OR TI,IF(familial NEAR/2 hypercholesterolemia*) OR TI,IF(hypercholesterolemia* NEAR/1 "type II") OR TI,IF(familial NEAR/1 hypercholesterolemic near/1 xanthomatos*) OR TI,IF(familial NEAR/1 combined NEAR/1 hyperlipoproteinemia*) OR TI,IF(autosomal NEAR/1 dominant NEAR/1 hypercholesterolemia*) OR TI,IF(autosomal NEAR/1 recessive NEAR/1 hypercholesterolemia*) OR TI,IF(compound PRE/0 heterozygous PRE/0 familial PRE/0 hypercholesterolemia*) OR		

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
	<p>TI,IF((homozygous OR heterozygous) PRE/2 hypercholesterolemia*)</p> <p>AND</p> <p>(MESH.EXACT.EXPLODE("Anticholesteremic Agents") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("hypocholesterolemic agent") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors") OR MJEMB.EXACT("low density lipoprotein apheresis") OR MJEMB.EXACT("lipoprotein apheresis") OR ((MESH.EXACT.EXPLODE("Lipoproteins -- blood") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Lipoproteins -- isolation & purification"))) AND (MESH.EXACT("Blood Component Removal") OR MESH.EXACT("Plasmapheresis"))) OR EMB.EXACT("lomitapide") OR MESH.EXACT("Ezetimibe") OR EMB.EXACT("ezetimibe") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("PCSK9 inhibitor") OR MESH.EXACT("PCSK9 Inhibitors") OR EMB.EXACT("colestyramine") OR MESH.EXACT("Cholestyramine Resin") OR TI,AB,IF(anticholesteremic OR hypocholesteremic OR statin[*1] OR *statin OR PCSK9 NEAR/1 Inhibitor[*1]) OR TI,IF(therapy OR therapies) OR TI,AB,IF((lipoprotein* OR LDL) NEAR/1 apheresis) OR TI,AB,IF(lomitapide OR ezetimibe) OR TI,AB,IF(colestyramin[*1] OR cholestyramin[*1]) OR MESH.EXACT.EXPLODE("RNA, Small Interfering") OR EMB.EXACT.EXPLODE("small interfering RNA") OR TI,AB,IF((small OR short) PRE/0 interfering PRE/0 RNA))</p>		
OU	Etape 11		
ET	Etape 3 ET Etape 4		
Etudes observationnelles		01/2000 – 06/2025	202
(Etape 16 OU Etape 11) ET Etape 3 ET Etape 14			
Traitement de l'hypercholestérolémie familiale chez l'enfant : données en vie réelle			
Tout type d'étude		01/2000 – 06/2025	59
Etape 17	<p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("postmarketing surveillance") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Product Surveillance, Postmarketing") OR DTYPE(Clinical Trial, Phase IV) OR MJEMB.EXACT("phase 4 clinical trial (topic)") OR TI,AB,IF(real NEAR/2 life OR real NEAR/2 world OR post PRE/0 marketing OR postmarketing OR surveillance OR post PRE/0 approval) OR TI,AB,IF(patient NEAR/1 experience) OR TI,IF(long-term)</p>		
ET	(Etape 16 OU Etape 11) ET Etape 3		
Acceptabilité du dépistage de l'hypercholestérolémie familiale chez l'enfant			

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Tout type d'étude		01/2000 – 06/2025	95
Etape 17	MJEMB.EXACT.EXPLODE("health personnel attitude") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Patient Acceptance of Health Care") OR MESH.EXACT("Health Knowledge, Attitudes, Practice") OR MESH.EXACT("Patient Satisfaction") OR MESH.EXACT("Patient Preference") OR MESH.EXACT("Practice Patterns, Physicians") OR MESH.EXACT("Practice Patterns, Nurses") OR EMB.EXACT("attitude to health") OR EMB.EXACT("patient preference") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("patient attitude") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Treatment Adherence and Compliance") OR TI,AB(attitude* OR knowledge OR preference* OR acceptability OR acceptance OR adherence OR compliance OR barrier[*1] OR facilitator[*1])		
ET	Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 3		
OU			
Etape 18	(TI,IF((cholesterol OR lipid[*1]) NEAR/2 screen*)) AND (MESH.EXACT("Child") OR MESH.EXACT("Child, Preschool") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Infant") OR EMB.EXACT("child") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("infant") OR TI,AB,IF(child OR children OR infant[*1] OR newborn[*1] OR neonat* OR pediatric* OR paediatric*)) AND (MJEMB.EXACT.EXPLODE("health personnel attitude") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Patient Acceptance of Health Care") OR MESH.EXACT("Health Knowledge, Attitudes, Practice") OR MESH.EXACT("Patient Satisfaction") OR MESH.EXACT("Patient Preference") OR MESH.EXACT("Practice Patterns, Physicians") OR MESH.EXACT("Practice Patterns, Nurses") OR EMB.EXACT("attitude to health") OR EMB.EXACT("patient preference") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("patient attitude") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Treatment Adherence and Compliance") OR TI,AB(attitude* OR knowledge OR preference* OR acceptability OR acceptance OR adherence OR compliance OR barrier[*1] OR facilitator[*1]))		
Hypercholestérolémie familiale chez l'enfant et activité physique			
Tout type d'étude		01/2000 – 06/2025	62
Etape 19	MESH.EXACT.EXPLODE("Exercise") OR MESH.EXACT("Motor Activity") OR MESH.EXACT("Physical Education and Training") OR MESH.EXACT("Exercise Tolerance") OR MESH.EXACT("Physical Exertion") OR MJEMB.EXACT("exercise tolerance") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("physical activity") OR		

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
	MJEMB.EXACT("physical education") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("exercise") OR TI,AB,IF(physical PRE/1 (activit[*3] OR sport[*1] OR exercise OR exertion OR effort[*1]) OR physical PRE/2 training) OR TI,IF(exercise OR sport[*1] OR training)		
ET	Etape 1 ET Etape 3		
Performance des tests de dépistage de l'hypercholestérolémie familiale chez l'enfant			
Tout type d'étude		01/2000 – 07/2025	69
Etape 20	TI,IF(ability OR accuracy OR accurate OR reliability OR reliable OR reproducibility OR reproducible OR sensibility OR sensible OR sensitive OR sensitivity OR specific OR specificity OR useful OR usefulness) OR TI,AB,IF(sensitivity and specificity) OR TI,AB,IF(diagnosis NEAR/2 performance OR diagnosis NEAR/2 accuracy OR test NEAR/2 accuracy OR test NEAR/2 performance OR false PRE/0 negative OR false PRE/0 positive OR predictive PRE/0 value) OR DTYPE(Evaluation Study) OR MESH.EXACT("False Negative Reactions") OR MESH.EXACT("False Positive Reactions") OR MESH.EXACT("Observer Variation") OR MESH.EXACT("Predictive Value of Tests") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reproducibility of Results") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Sensitivity and Specificity") OR MESH.EXACT("Diagnostic Errors") OR MJEMB.EXACT("false negative result") OR MJEMB.EXACT("false positive result") OR MJEMB.EXACT("observer variation") OR MJEMB.EXACT("predictive value") OR MJEMB.EXACT("reproducibility") OR MJEMB.EXACT("sensitivity and specificity") OR MJEMB.EXACT("diagnostic error") OR MJEMB.EXACT("diagnostic accuracy") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Reference Standards") OR MJEMB.EXACT("standard")		
ET	Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 3		
OU			
Etape 21	TI,IF((cholesterol OR lipid[*1]) NEAR/2 screen*)		
ET	Etape 3 ET Etape 20		
Hypercholestérolémie familiale chez l'enfant et dépistage sur goutte de sang séché			
Tout type d'étude		01/2000 – 12/2025	11
Etape 22	EMB.EXACT("dried blood spot testing") OR MESH.EXACT("Dried Blood Spot Testing") OR TI,IF(blood PRE/0 spot) OR TI,AB,IF(dried PRE/0 blood PRE/0 (spot[*1] OR test[*3]))		
ET	Etape 1 ET Etape 3		

MESH : descripteur Medline ; EMB : descripteur Embase ; MJMESH : descripteur Medline majoré ; MJEMB : descripteur Embase majoré ; ti : titre ; ab : résumé ; DTYPE : type de publication ; PUB : titre de la publication

Sites consultés

- Dernière consultation : juin 2025
- Adelaide Health Technology Assessment
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia
- Agency for Care Effectiveness
- Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
- Alberta Health - HTA provincial reviews
- Alberta Medical Association
- American Academy of Pediatrics
- American Association of Clinical Endocrinology
- American College of Cardiology
- American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
- American College of Physicians – ACP
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIPS
- BMJ Best Practice
- British Columbia guidelines
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
- Canadian Cardiovascular Society
- Canadian Nutrition Society
- Canadian Society of Endocrinology and Metabolism
- Canadian Task Force on Preventive Health Care
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMéF
- Center for Health Economics - University of York
- Centers for Disease Control and Prevention – CDC
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
- Centre for Clinical Effectiveness – CCE
- Centre for Effective Practice – CEP
- Centre for Reviews and Dissemination
- Cleveland Clinic Innovations
- Cochrane Library
- Collège des économistes de la santé
- ECRI Guidelines Trust
- Endocrine Society
- Expertise collective de l'INSERM
- Groupe canadien d'endocrinologie pédiatrique
- Guideline Central
- Guidelines International Network – GIN
- Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
- Health Technology Wales
- IDEAS Economics and Finance Research - Base REPEC
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS

- Institut de recherche et documentation en «économie de la santé - IRDES
- Institute for Clinical and Economic Review – ICER
- Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
- Institute for Health Economics Alberta – IHE
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (Argentina)
- Instituto Mexicano del Seguro Social / Evaluación de Tecnologías para la Salud
- Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Madrid)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
- MAGICapp Guidelines
- Malaysian Health Technology Assessment Section
- McGill University Health Centre
- Medical Services Advisory Committee – MSAC
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
- National Health and Medical Research Council – NHMRC
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
- National Lipid Association
- New Zealand Guidelines Group – NZGG
- NHS Economic Evaluation Database
- NHS Innovation Observatory
- Office of Health Economics
- Public Health Agency of Canada
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
- Réseau d'évaluation en économie de la santé
- Royal Australian College of General Practitioners
- Scottish Health Technologies Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
- Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (País vasco)
- Singapore Ministry of Health
- Société canadienne de pédiatrie
- Tripdatabase
- U.S. Preventive Services Task Force
- Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
- Veterans Affairs Evidence-based Synthesis Program
- Washington Health Care Authority

6. Références

1. 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* 2015;36(36):2425-37.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>
2. Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent advances on familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Biomedicines* 2022;10(5):1043.
3. Grosej U, Kovac J, Sustar U, Mlinaric M, Fras Z, Podkrajsek KT, Battelino T. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children: the Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis* 2018;277:383-91.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.858>
4. 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. *Circulation* 2020;141(22):1742-59.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>
5. Merchán A, Ruiz ÁJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, *et al.* Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. *Revista Colombiana de Cardiología* 2016;23:4-26.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.002>
6. 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. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88.
<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
7. 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* 2019;35(6):744-52.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2019.02.013>
8. Béliard S, Boccara F, Cariou B, Carrie A, Collet X, Farnier M, *et al.* High burden of recurrent cardiovascular events in heterozygous familial hypercholesterolemia: the French Familial Hypercholesterolemia Registry. *Atherosclerosis* 2018;277:334-40.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.010>
9. Ferrières J, Bruckert E, Béliard S, Rabes JP, Farnier M, Krempf M, *et al.* Hypercholestérolémie familiale : un risque cardiovasculaire largement sous-estimé. *Ann Cardiol Angeiol* 2018;67(1):1-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2017.04.015>
10. Marco-Benedi V, Bea AM, Cenarro A, Jarauta E, Laclaustra M, Civeira F. Current causes of death in familial hypercholesterolemia. *Lipids Health Dis* 2022;21(1):64.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12944-022-01671-5>
11. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17(2):482.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11883-014-0482-5>
12. IHU-ICAN. Hypercholestérolémie familiale. Livret éducatif. Paris: Hôpital de la Pitié-salpêtrière; 2024.
<https://ihuican.org/wp-content/uploads/2024/08/29082024VF-IHU-ICAN-Livret-hypercholesterolemie-familiale-HD-WEB.pdf>
13. 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. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(5):817-28.

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

14. 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. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(18):2301-11.

<https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwac200>

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

16. Paetow U, Kordonouri O, Schwab KO. Advantages of universal early childhood screening for familial hypercholesterolaemia in Germany. *Klin Padiatr* 2023;235(1):5-12.

<https://dx.doi.org/10.1055/a-1721-2611>

17. Held PK, Lasarev M, Zhang X, Wiberley-Bradford AE, Campbell K, Horner V, *et al.* Familial hypercholesterolemia biomarker distribution in dried blood spots. *J Pediatr* 2023;259:113469.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113469>

18. Peterson AL, Horner V, Lasarev MR, Zhang X, Humphries SE, Steiner RD, *et al.* Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in residual newborn dried blood spots. *JAMA Cardiol* 2025;10(12):1315-9.

<https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2025.4047>

19. Hospices Civils de Lyon. Screening for familial hypercholesterolemia in children using the blotter method, or dried blood spot (CHOLESPOT). NCT05191355. Last update posted 2023-09-01 [En ligne]. Bethesda: Clinicaltrials.gov; 2021.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05191355>

20. Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, Wiegman A, Bruckert E, Schmitt CP, Groothoff JW. Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial

hypercholesterolemia: a systematic review. *J Clin Lipidol* 2019;13(1):31-9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2018.10.011>

21. Haute Autorité de santé. L'évaluation des aspects éthiques à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/evaluation_des_aspects_ethiques_a_la_ha_s.pdf

22. UK National Screening Committee. Child-family screening for familial hypercholesterolemia: ethical issues. London: UK NSC; 2022.

<https://www.gov.uk/government/publications/child-family-screening-for-familial-hypercholesterolemia-ethical-issues/child-family-screening-for-familial-hypercholesterolemia-ethical-issues>

23. Mamann N, Lemale J, Karsenty A, Dubern B, Girardet J-P, Tounian P. Intermediate-term efficacy and tolerance of statins in children. *J Pediatr* 2019;210:161-5.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.03.032>

24. World Health Organization, Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968.

<https://niercheck.nl/wp-content/uploads/2019/06/Wilson-Jungner-1968.pdf>

25. Organisation mondiale de la santé. Programmes de dépistage : guide succinct. Accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et effets nocifs. Genève: OMS; 2020.

<https://www.who.int/europe/fr/publications/i/item/9789289054782>

26. Ademi Z, Norman R, Pang J, Liew D, Zoungas S, Sijbrands E, *et al.* Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: many happy returns on investment? *Atherosclerosis* 2020;304:1-8.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.007>

27. Institut national d'études démographiques. L'âge de la puberté chez les garçons [En ligne]. Aubervilliers: Ined; 2014.

<https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/l-age-de-la-puberte-chez-les-garcons/>

28. Collège national des pédiatres universitaires. CHAPITRE 2 - Item 49 – Puberté normale et pathologique [En ligne]. Paris: CNPU; 2026.

<https://www.pedia-univ.fr/deuxieme-cycle/referentiel/croissance-developpement/puberte-normale-pathologique>

29. Bogsrud MP, Stava TT, Berge KE, Strøm TB, Retterstøl K, Holven KB. LDL-cholesterol in newborns and children with genetically verified familial hypercholesterolaemia: implications for cholesterol-based screening. *Eur Heart J* 2025;46(48):5261-9.

<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf815>

30. Bachmeier C, Ungerer J, Pretorius C, Kassianos A, Kostner KM. Universal paediatric and newborn screening for familial hypercholesterolaemia—challenges and opportunities: an Australian perspective. *Lipidology* 2025;2(1):4.

<https://dx.doi.org/10.3390/lipidology2010004>

31. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7620):599.

32. Miserez AR, Martin FJ, Spirk D. Diagnosis and Management Of familial hypercholesterolemia in a Nationwide Design (DIAMOND-FH): prevalence in Switzerland, clinical characteristics and the diagnostic value of clinical scores. *Atherosclerosis* 2018;277:282-8.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.009>

33. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, *et al.* 2023 Update on

European Atherosclerosis Society Consensus Statement on homozygous familial hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023;44(25):2277-91.

<https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>

34. Ibrahim S, Reeskamp LF, Stroes ESG, Watts GF. Advances, gaps and opportunities in the detection of familial hypercholesterolemia: overview of current and future screening and detection methods. *Curr Opin Lipidol* 2020;31(6):347-55.

<https://dx.doi.org/10.1097/mol.0000000000000714>

35. Raslova K, Donicova V, Gonova K, Klabnik A, Tichy L, Bridges I, *et al.* Detecting familial hypercholesterolemia: an observational study leveraging mandatory universal pediatric total cholesterol screening in Slovakia. *J Clin Lipidol* 2024;18(4):e537-e47.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2024.03.009>

36. Wilson DP, Davis S, Matches S, Shah D, Leung-Pineda V, Mou M, *et al.* Universal cholesterol screening of children in community-based ambulatory pediatric clinics. *J Clin Lipidol* 2015;9(5 Suppl):S88-92.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.05.006>

37. Migliara G, Baccolini V, Rosso A, D'Andrea E, Massimi A, Villari P, De Vito C. Familial hypercholesterolemia: a systematic review of guidelines on genetic testing and patient management. *Front Public Health* 2017;Volume 5 - 2017.

<https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2017.00252>

38. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, *et al.* Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(6):791-803.

<https://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2008.135>

39. Plana N, Rodríguez-Borjabad C, Ibarretxe D, Ferré R, Feliu A, Caselles A, Masana L. Lipid

and lipoprotein parameters for detection of familial hypercholesterolemia in childhood. The DECOPIN Project. *Clinica e investigacion en arteriosclerosis* 2018;30(4):170-8.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.12.003>

40. McGowan MP, Cuchel M. Universal paediatric screening for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2024;403(10421):6-8.

[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02182-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02182-7)

41. Schmieder RS, Krefting J, Ates S, Schlieben LD, Arens S, Kordonouri O, *et al.* Clinical scores fail to sufficiently identify children with familial hypercholesterolemia. *Eur J Prev Cardiol* 2025.

<https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf301>

42. Sustar U, Kordonouri O, Mlinaric M, Kovac J, Arens S, Sedej K, *et al.* Universal screening for familial hypercholesterolemia in 2 populations. *Genet Med* 2022;24(10):2103-11.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.06.010>

43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Screening zur Früherkennung einer familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen. Köln: IQWiG; 2024.

https://www.iqwig.de/download/s24-01_screening-auf-familiaere-hypercholesterinaemie-bei-kindern-und-jugendlichen-rapid-report-v1-0.pdf

44. Scherer M, Sanin V. Screening für familiäre Hypercholesterinämie - so früh wie möglich? *CardioVasc* 2024;24(2):31-3.

<https://dx.doi.org/10.1007/s15027-024-3542-y>

45. 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* 2019;381(16):1547-56.

<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1816454>

46. Peretti N, Vimont A, Mas E, Lemale J, Reynaud R, Tounian P, *et al.* Treatment of

pediatric heterozygous familial hypercholesterolemia 7 years after the EAS recommendations: real-world results from a large French cohort. *Arch Pediatr* 2024;31(3):188-94.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2024.01.004>

47. Humphries SE, Ramaswami U, Hopper N. Should familial hypercholesterolaemia be included in the UK newborn whole genome sequencing programme? *Curr Atheroscler Rep* 2023;25(12):1083-91.

<https://dx.doi.org/10.1007/s11883-023-01177-0>

48. Valcárcel Nazco C, del Pino Sedeño T, Hernández Yumar A, de Armas Castellano A, Cazaña Pérez V, Herrera Ramos E, *et al.* Effectiveness, safety and cost-effectiveness of neonatal screening for familial hypercholesterolemia. Madrid: Ministerio de Sanidad; Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2025.

https://sescs.es/wp-content/uploads/2015/09/SESCS_2025_Cribado_neonatal_hipercolesterolemia.pdf

49. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. TAHOR 10 mg, comprimé pelliculé. Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le : 24/08/2012 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2012.

<https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213431.htm>

50. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé. Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le : 03/01/2019 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2019.

<https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0330541.htm>

51. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ZOCOR 20 mg, comprimé pelliculé sécable. Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le :

12/02/2018 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2018.

<https://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0315800.htm>

52. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ELISOR 20 mg, comprimé sécable. Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le : 19/04/2017 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2017.

<https://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0295086.htm>

53. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. TROLISE 1 mg, comprimé pelliculé. Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le : 20/02/2025 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2025.

<https://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62771736&typedoc=R&ref=R0430536.htm>

54. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. LIPPIZA 1 mg, comprimé pelliculé. Résumé des caractéristiques du produit. Mis à jour le : 20/02/2025 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2026.

<https://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64358832&typedoc=R&ref=R0430539.htm>

55. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. LESCOL 20 mg, gélule. Résumé des caractéristiques du

produit. Mis à jour le : 23/07/2015 [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2015.

<https://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0262557.htm>

56. Haute Autorité de santé. Décision n° 2025.0103/DC/SEM du 17 avril 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EVKEEZA (evinacumab) [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-04/evkeeza_6_mois-4_ans_decision_et_avisct_ap455.pdf

57. Haute Autorité de santé. EZETROL (ézétimibe), hypocholestérolémiant [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2629878/fr/ezetrol-ezetimibe-hypocholesterolemiant

58. Agence européenne des médicaments. Praluent. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA; 2025.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250502165970/anx_165970_fr.pdf

59. Agence européenne des médicaments. Repatha. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA; 2026.

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/repatha-epar-product-information_fr.pdf