



Hypercholestérolémie familiale: dépister pour sauver des milliers de vies

LIVRE BLANC

2023/2024



Sommaire

LA PAROLE AUX EXPERTS	4
LA PAROLE À GÉRARD DE POUVOURVILLE	7
CINQ PROPOSITIONS POUR SAUVER DES VIES	8
PARTIE 1	10
L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE : UN ANGLE MORT DANS LE DOMAINE DE LA PRÉVENTION EN SANTÉ PUBLIQUE EN FRANCE	
1.A L'Hypercholestérolémie familiale, une maladie invisible, méconnue et pourtant mortelle	
1.B Hypercholestérolémie familiale : accidents cardiovasculaires à des âges précoces	
1.C Forme homozygote et forme hétérozygote de la maladie : spécificités génétiques	
PARTIE 2	16
LE CONTEXTE FRANÇAIS : LES MALADES NE SONT PAS IDENTIFIÉS, MAIS LES SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES EXISTENT...	
2.A Une recherche dynamique, des solutions thérapeutiques éprouvées	
2.B Déficit de diagnostic, prise en charge tardive, méconnaissance de la maladie : l'Hypercholestérolémie familiale n'est pas dans le radar d'une majorité de médecins	
2.C REFERCHOL : une des plus grandes cohortes mondiales, vecteur d'une recherche française d'excellence	
PARTIE 3	26
UN BILAN LIPIDIQUE CHEZ LES ENFANTS (ÂGÉS DE DEUX À HUIT ANS) EST L'ARME DE PRÉVENTION MASSIVE	
3.A L'argument économique au cœur des débats sur les modalités de diagnostic de l'Hypercholestérolémie familiale en France	
3.B Dépistage de l'Hypercholestérolémie familiale : deux expérimentations au Royaume-Uni et en France	
3.C La Commission européenne recommande le dépistage précoce de l'Hypercholestérolémie familiale	
3.D Dépistage de l'Hypercholestérolémie familiale : la France, mauvaise élève de l'Europe	
3.E Protocole et parcours de soins recommandés pour dépister précocement par bilan lipidique	
ENTRETIEN AVEC DAVID S. WALD, PROFESSEUR DE CARDIOLOGIE	38
COMBAT MENÉ PAR ANHET.F EN FRANCE ET FH EUROPE EN EUROPE	40
PARTIE 4	42
DÉTAIL DES CINQ PROPOSITIONS	
GLOSSAIRE	48
BIBLIOGRAPHIE	50



La parole aux experts, auteurs du Livre Blanc

“ Dans notre pays, l’attentisme prévaut : des enfants et de jeunes adultes meurent brutalement frappés par l’Hypercholestérolémie familiale (HF), maladie génétique mortelle et héréditaire, faute d’avoir été diagnostiqués précocement et donc traités à temps. L’HF peut, en effet, provoquer le décès avant 20 ans de malades atteints de la forme rare (homozygote), et celui de malades atteints de la forme la plus fréquente (hétérozygote) dès 30 à 40 ans en l’absence de traitement.

Alors que la mucoviscidose, notamment, fait l’objet d’un dépistage systématique et précoce de la population générale (cela alors que sa prévalence est quarante fois moindre, de l’ordre de 6 000 personnes en France¹, contre environ 250 000 malades d’HF) ; l’HF, angle mort de santé publique, ne relève jusqu’à présent d’aucune démarche nationale de prévention.

Cette situation est aggravée par le déficit de connaissances de cette pathologie par les professionnels de santé. Le résultat d’un bilan lipidique d’un patient peut ainsi être mal interprété,

et conduire à une prise en charge du patient insuffisante.

Ni les recommandations de l’Organisation mondiale de la Santé (OMS), édictées depuis 1998, ni celles de la Commission européenne, depuis 2022 (Déclaration de Prague), ni les études scientifiques récentes² publiées par des experts français et internationaux, ni l’expérimentation de dépistage conduite avec succès dans les Bouches-du-Rhône (DECHOL13) en 2017³ n’ont convaincu, jusqu’ici, les pouvoirs publics d’engager une démarche responsable et systématique de prévention. Ne pas prévenir le décès brutal de milliers d’enfants et d’adultes par un dépistage universel précoce, par goutte de sang capillaire au bout du doigt, relève d’un véritable scandale sanitaire.

En Slovénie, 90% des enfants font l’objet d’un bilan lipidique depuis 1994, réduisant significativement la mortalité. Au Royaume-Uni, le bilan lipidique, proposé lors d’une visite obligatoire à l’âge de deux ans, se déploie : 90% des familles y souscrivent naturellement sur la recommanda-

1- Mucoviscidose - Inserm, La science pour la santé

2- GROSELJ Urh, *et al.* (2022) Screening in children for familial hypercholesterolemia: start now. *European Heart Journal*, Vol. 43, p. 3209-3212

WALD David S, BESTWICK Jonathan B, (2020) Reaching detection targets in Familial Hypercholesterolaemia; comparison of identification strategies. *Atherosclerosis*, Vol. 293, p. 57-61

MATTA A, RABÈS JP, TARASZKIEWICZ D, CARRIÉ D, RONCALLI J, FERRIÈRES J, (2023) Effect of causative genetic variants on atherosclerotic cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jul 19;10:1182554. doi: 10.3389/fcvm.2023.1182554.

3- L’Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM), l’Union Régionale des Professionnels de Santé-Médecins Libéraux PACA, l’association de patients ANHET.f et les Unions Régionales des Professionnels de Santé Infirmiers, Biologistes et Pharmaciens PACA ont mis en place à partir de 2017 dans les Bouches-du-Rhône un programme de structuration du parcours des patients atteints d’hypercholestérolémie familiale (HF), DECHOL13, ayant pour objectif l’amélioration du dépistage génétique en cascade des patients, du traitement et du suivi, dès le diagnostic.

tion des médecins. Aux Pays-Bas, en Norvège et en Espagne des démarches de prévention ont été déployées, notamment sous l'impulsion de l'Union européenne.

Dans notre pays, quand allons-nous sortir de l'indignité en refusant l'accès à la prévention et aux soins pour tous les enfants porteurs de l'HF ainsi qu'à leurs jeunes parents ?

Nous n'acceptons pas de courir collectivement le risque de devenir doublement responsables d'un scandale sanitaire et coupables de ses conséquences.

Nous, professeurs d'universités, pédiatres, cardiologues, généticiens, endocrinologues, nutritionnistes, docteurs en médecine, membres de sociétés savantes, refusons le *statu quo* recommandé par la HAS⁴ : ne dépister les membres d'une famille qu'à partir d'un patient diagnostiqué par hasard, le plus souvent après un premier accident cardiovasculaire (cas index).

Cette position est irrecevable, d'un point de vue éthique car elle est contraire au fondement de notre système de santé : un égal accès aux soins pour tous. En effet, elle ne permet pas de sauver toutes les vies. Les malades atteints d'Hypercholestérolémie familiale, n'ayant pas encore connu d'accidents cardiovasculaires, passent, de fait, entre les mailles du filet. Par ailleurs, dès lors qu'un patient a connu un premier accident cardiovasculaire, le diagnostic d'HF et la prise en charge thérapeutique associée interviennent souvent trop tardivement, avec pour conséquence des

pertes de chance pour les malades et leur famille dépistée en cascade⁵. Enfin, ce type de dépistage dit en cascade a démontré une efficacité toute relative puisque, dans les faits, un tiers à la moitié des personnes apparentées ne sont pas dépistées.

Cette position est aussi irrecevable d'un point de vue économique : une récente étude exploratoire commanditée par l'Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines (a) (ANHET.f) conclut que le dépistage précoce du cholestérol par bilan lipidique permettrait de gagner environ huit années de vie pour chaque enfant dépisté, pour un coût par année de vie gagnée estimé à 2900 €.

La prévention en matière d'HF n'est donc pas une question de coût mais de motivation à agir au bon niveau.

Aussi, nous, co-auteurs de ce Livre Blanc, demandons aux pouvoirs publics de proposer, par un simple dosage de cholestérol sanguin, le dépistage universel de l'HF pour tous les enfants dès l'âge de deux ans. La visite médicale obligatoire des deux ans, conduite par un pédiatre ou un médecin généraliste, serait le cadre propice pour proposer aux familles, et non imposer, ce dépistage du cholestérol (bilan lipidique) simple et peu coûteux. En effet, la dépense du dépistage par bilan lipidique a été évaluée à 11,31€ par enfant dépisté.

Il s'agit de la première proposition de ce Livre Blanc pour sauver des milliers de vies.



Pr SOPHIE BÉLIARD-LASSERRE (Endocrinologue - Service de Nutrition-Endocrinologie-Maladies métaboliques de l'AP-HM), **Pr CATHERINE BOILEAU** (Professeur émérite de génétique de l'Université Paris-Cité - Membre de l'Inserm U1148 - Lauréate du Grand Prix scientifique de la Fondation Lefoulon-Delalande de 2018 (codécouverte du rôle du gène PCSK9 dans le métabolisme du cholestérol), **Pr ERIC BRUCKERT** (Endocrinologue - Ancien chef de service d'endocrinologie-métabolisme - de l'hôpital La Pitié-Salpêtrière), **Pr VINCENT DURLACH** (Endocrinologue - Professeur des universités - Praticien Hospitalier - Université de Champagne-Ardenne 1, UMR CNRS 7369 MEDyC & Pôle Thoracique et Cardiovasculaire Reims au CHU de Reims), **Pr JEAN FERRIÈRES** (Cardiologue au CHU de Toulouse - Professeur de médecine à l'Université Toulouse 3 - Directeur de l'équipe ARTERRE à l'UMR INSERM 1295 - Président de la FFC Midi-Pyrénées), **Dr MICHEL GARNIER** (Médecin généraliste URPS ML PACA), **Pr NOËL PERETTI** (Pédiatre - Professeur des universités - Chef de service d'hépatogastro-nutrition pédiatrique au CHU de Lyon), **Dr SAMIR SAHEB** (Praticien hospitalier - Responsable de l'unité d'aphérèse - Département de médecine interne et immunologie clinique de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière), **LIONEL RIBES** (Président de l'Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines(a) (ANHET.f), porte-parole en France de la voix des malades)

4- Le dépistage en cascade se fait à partir d'un cas index vers les autres membres de la famille.

5- ADEMI Z, NORMAN R, PANG J, LIEW D, ZOUNGAS S, SIJBRANDS E, FERENC BA, WIEGMAN A, WATTS GF. Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: Many happy returns on investment? *Atherosclerosis*. 2020 Jul;304:1-8.



La parole à Gérard de Pouvoirville, économiste

« Aujourd'hui, le dépistage systématique de l'Hypercholestérolémie familiale (HF) en France est en débat, faute de données économiques suffisamment précises.

Aussi, l'Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales et Lipoprotéines (a) (Anhet.f) m'a demandé de réaliser, cette année, une étude économique pour analyser le rapport coûts-bénéfices du dépistage universel et précoce de l'HF à partir des données disponibles dans la littérature scientifique internationale. Les évaluations chiffrées sont établies sur la base des coûts estimés du protocole médical (dépistage et parcours de soins) défini par les experts scientifiques, co-auteurs de ce Livre Blanc.

Cette étude intègre donc l'ensemble des coûts suivants : le dépistage précoce systématique par bilan lipidique, proposé aux parents dans le cadre de la visite obligatoire des deux ans ou d'une visite de vaccination de l'enfant, la mise sous traitement des jeunes patients dépistés et en cascade de leurs parents, et le coût évité des événements cardiovasculaires, chaque année, par cette démarche de prévention.

L'étude a abouti à une première estimation d'un rapport coût-efficacité en faveur du dépistage précoce et universel de l'HF par bilan lipidique pour les enfants de deux ans. Elle permet de mettre en évidence que la dépense totale induite par un dépistage précoce et systématique est modérée au regard d'autres programmes de prévention de pathologies dont la prévalence est moindre.

Une étude australienne* a été utilisée pour donner une première estimation du nombre d'événements cardiovasculaires évités et d'années de vie gagnées, dans le cas d'une mise en œuvre d'un traitement par statines dès l'âge de huit ans, après dépistage ciblé. Dans cette étude, la réduction du nombre d'événements a été de 4,35%, avec un nombre d'années de vie gagnées d'environ huit ans pour chaque enfant dépisté. En faisant l'hypothèse d'un bénéfice moindre pour les parents pour lesquels la prophylaxie** serait plus tardive, le coût par année de vie gagnée est estimé à 2900€. Les économies liées aux événements évités compenseraient en partie la dépense engagée par la mise sous traitement des personnes dépistées. Ce coût se compare très favorablement à celui estimé pour des programmes de vaccination déjà pris en charge par la collectivité.

Cette étude repose sur des hypothèses sérieuses, largement débattues avec les experts scientifiques. La réalisation d'une étude coût-efficacité réalisée selon les standards habituels des études économiques en santé pourrait, dans l'avenir, être conduite à partir de ce premier travail. Les conclusions de cette étude (cf. pages 28-29) posent, d'ores et déjà, de nouveaux paradigmes sur le dépistage de l'HF et la prévention cardiovasculaire. C'est une étape décisive pour la prévention précoce de l'HF en France.

* Etude ADEMI Z, NORMAN R, PANG J, LIEW D, ZOUNGAS S, SIJBRANDS E, FERRENCE BA, WIEGMAN A, WATTS GF. Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: Many happy returns on investment? *Atherosclerosis*. 2020 Jul;304:1-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.007. Epub 2020 May 20. PMID: 32526542.

** La prophylaxie est l'ensemble de moyens médicaux mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation ou l'extension des maladies

Cinq propositions pour sauver des vies*

* Le détail de ces propositions est à retrouver en page 42.



Proposition 1

Lancer le dépistage précoce universel de l'Hypercholestérolémie familiale et structurer le parcours de soins pédiatriques



Proposition 2

Engager un dispositif de formation de grande ampleur des médecins praticiens et des étudiants en médecine pour renforcer le diagnostic et la prise en charge de l'Hypercholestérolémie familiale



Proposition 3

Améliorer la prévention primaire des patients atteints d'Hypercholestérolémie familiale



Proposition 4

Faciliter l'accès aux innovations thérapeutiques des malades atteints d'Hypercholestérolémie familiale sévère



Proposition 5

Développer, en priorité, l'accompagnement médico-social des patients lourdement touchés par l'Hypercholestérolémie familiale et ceux en situation de précarité

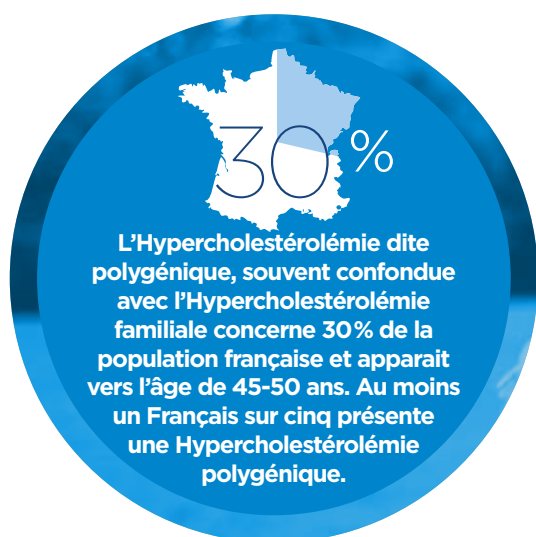


50 000 enfants
atteints d'Hypercholestérolémie
familiale courent un risque mortel
évitable et nous regardons
ailleurs !

Partie 1. L'Hypercholestérolémie familiale : un angle mort dans le domaine de la prévention en santé publique en France

1.A L'Hypercholestérolémie familiale, une maladie invisible, méconnue et pourtant mortelle

En France, environ 250 000 patients seraient atteints de cette maladie dont 30 000 à 50 000 enfants. Ces chiffres ne sont qu'une estimation car, aujourd'hui, moins de 10% des patients sont dépistés en France. En Europe, on estime que plus de 500 000 enfants et 2 000 000 d'adultes seraient atteints HF.



L'HF fait partie des maladies génétiques héréditaires les plus communes (quarante fois plus fréquente que la mucoviscidose par exemple), avec un risque de transmission aux enfants élevé de 50%. Elle se caractérise par une concentration circulante de LDL-cholestérol dans le sang, plus de deux fois supérieure à la normale dès la naissance, qui va favoriser la progression rapide de l'athérosclérose à l'origine de complications cardiovasculaires, souvent précoces. La maladie se présente sous deux formes d'intensités différentes :

- ◆ La forme hétérozygote (un seul parent atteint) (HFHe) est la plus fréquente (1 personne sur 250 dans la population générale) et a des répercussions chez l'adulte, même jeune, avec des accidents cardiovasculaires généralement avant 50 ans, voire même avant 30 ans.

- ◆ La forme homozygote (deux parents atteints) (HFHo), très grave mais plus rare, peut entraîner des événements cardiaques dès la petite enfance (même avant 12 ans) et provoquer la mort par infarctus. En l'absence de traitement, l'espérance de vie moyenne est de 18 ans.

Comme le soulignent les experts scientifiques à l'origine du rapport *Global perspective of familial hypercholesterolemia: cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration*, publié dans la revue *The Lancet* en 2021 : « On estime que moins de 5% des personnes potentiellement touchées ont été diagnostiquées. Bien que différents registres aient été mis en place dans plusieurs pays afin d'informer les politiques locales de manière indépendante, les efforts pour s'attaquer au fardeau mondial de l'HF ont été entravés par l'absence d'une approche intégrée¹ ».

CHOLESTÉROL ET LIPOPROTÉINES : EXPLICATIONS

Le cholestérol provient principalement du foie (85 %) et de l'alimentation (15 %). Pour circuler dans le sang, il a besoin de transporteurs appelés lipoprotéines. Transportant la majorité du cholestérol, les lipoprotéines baptisées LDL (Low Density Lipoprotein - lipoprotéine de basse densité) délivrent le cholestérol aux tissus. Grâce à un système de reconnaissance (de type clé-serrure), les LDL et le cholestérol peuvent entrer dans les cellules.

Mais chez les porteurs d'Hypercholestérolémie familiale, le récepteur des cellules est déficient : la serrure est grippée.

Résultat : les LDL s'accumulent dans le sang et dans la paroi des artères. Ce phénomène entraîne des dépôts gras (plaques d'athérome) qui conduisent à la réduction du flux sanguin.

1- EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC) (2021) Global perspective of familial hypercholesterolemia: cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration. *The Lancet*

1.B Hypercholestérolémie familiale : accidents cardiovasculaires à des âges précoces

Invisible, sournoise, l'HF va, avec le temps, causer des dommages irréparables si elle n'est pas dépistée et prise en charge précocement.

Les résultats des données de l'étude *Global perspective of familial hypercholesterolemia: cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration* de 2021 montrent que, dans le monde, moins de la moitié des cas adultes est diagnostiquée avant 40 ans et seulement 2% avant 18 ans. Ces données signifient que les diagnostics, et finalement les interventions thérapeutiques, interviennent trop tard, concluent les experts².



On note pour la forme hétérozygote (fréquente) une concentration (plasmatique) de LDL-cholestérol généralement 2 à 3 fois supérieure à la normale, soit entre 1,9 g/L et 4 g/L. Le « *mauvais cholestérol* » va s'accumuler au niveau des artères, dès l'enfance, et va favoriser la progression de l'athérosclérose à l'origine de complications cardiovasculaires, souvent précoces.

Les manifestations visibles de la maladie sont rares mais, quand elles existent, elles s'observent sur la peau, les tendons extenseurs de la main ou les tendons d'Achille (xanthomes), les paupières

sous forme de nodules ou de plaques jaunâtres (xanthélasmas), ou autour de l'œil (arc de cercle blanchâtre autour des iris).

Le Professeur Jean Ferrières soulignait déjà en 2019: « *La maladie évolue lentement dès la naissance avec des dépôts de cholestérol qui s'accumulent insidieusement dans les artères. Par conséquent, le premier diagnostic est généralement le syndrome coronarien aigu ou l'angor d'effort. Si le cardiologue ne prête pas une attention particulière aux antécédents familiaux, l'Hypercholestérolémie génétique se confond avec tous les cas d'Hypercholestérolémie pure que l'on rencontre chaque jour en cardiologie*³ ».

Selon les recommandations de la Société Internationale d'Athérosclérose (IAS) (2023), la concentration plasmatique de LDL-cholestérol des enfants et des adolescents non traités doit être supérieure à 4,9 mmol/L (soit supérieure à 190 mg/dL) pour diagnostiquer une HF hétérozygote. Après une réduction d'environ 50% de la concentration de LDL-cholestérol, les objectifs de traitement suivants doivent être pris en compte en fonction du niveau de risque de maladies cardiovasculaires⁴.

La forme homozygote, très grave mais rare, se caractérise chez les malades par un taux de LDL-cholestérol 6 à 8 fois supérieur à la normale (entre 4 et 12 g/L).

Pour les patients non-traités, le critère de diagnostic relatif à la concentration plasmatique de LDL-cholestérol, en 2023, est :

- ◆ une concentration plasmatique de LDL-cholestérol supérieure à 10 mmol/L (soit supérieur à 400 mg/dL) en l'absence de traitement par statines ou ézétimibe.

Rappelons qu'en 2023, l'objectif cible de concentration plasmatique de LDL-cholestérol est fixé à :

- ◆ <1,8 mmol/L (soit moins de 70 mg/dL)
- ◆ <1,4 mmol/L (soit moins de 55 mg/dL) pour les patients ayant un risque accru d'accidents cardiovasculaires
- ◆ <3 mmol/L (soit inférieur à 115 mg/dL) pour les enfants et adolescents

2- EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC) (2021) Global perspective of familial hypercholesterolemia : cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration. The Lancet

3- FERRIERES Jean, (2019) Hypercholesterolemia and coronary artery disease: A silent killer with several faces. Archives of Cardiovascular Disease, Vol. 112, p. 75-78

4- WATTS Gerald F, GIDDING Samuel S, HEGELE Robert A, FREDERICK J Raal, STURM Amy C, JONES Laney K, SARKIES Mitchell N, KHALID Al-Rasadi, BLOM Dirk J, DACCARD Magdalena, DE FERRANTI Sarah D, FOLCO Emanuela, LIBBY Peter, MATA Pedro, NAWAWI Hapizah M, RAMASWAMI Uma, RAY Kausik K, STEFANUTTI Claudia, YAMASHITA Shizuya, PANG Jing, PANG Gilbert R, THOMPSON, SANTOS Raul D. (2023) International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial Hypercholesterolaemia. Nature Reviews Cardiology

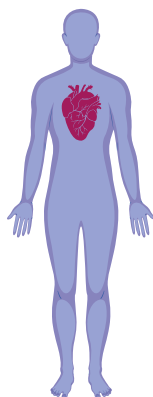
OBJECTIFS CIBLES DE TRAITEMENT DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE LDL-CHOLESTÉROL CHEZ LES ADULTES ATTEINTS D'HF⁵

< 100 mg/dL
soit < 2,5 mmol/L



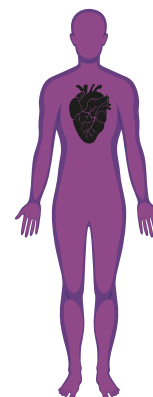
Patient adulte n'ayant aucune
maladie cardiovasculaire
ou ne présentant pas de
facteurs de risque de maladie
cardiovasculaire

< 70 mg/dL
soit < 1,8 mmol/L



Patient à haut risque
cardiovasculaire incluant
les personnes porteuses
d'une HF

< 55 mg/dL
soit < 1,4 mmol/L



Patient à très haut risque
cardiovasculaire ayant eu
un événement clinique

AUGMENTATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PORTEURS D'HF

Dans sa recommandation en date du 23 mars 2023, la Haute Autorité de Santé (HAS) souligne que « l'Hypercholestérolémie familiale est associée aux cardiopathies ischémiques⁶ (3,2%), aux cardiopathies ischémiques prématurées (6,7%) ou aux Hypercholestérolémies sévères (10,78%)⁷.

La mortalité par maladie cardiovasculaire est plus élevée chez les personnes atteintes d'Hypercholestérolémie familiale. Une étude cas-témoins⁸, réalisée sur 813 personnes, identifie un risque 2,85 fois plus élevé de décéder d'une maladie cardiovasculaire pour les personnes ayant une forme hétérozygote d'Hypercholestérolémie familiale comparativement aux contrôles sans Hypercholestérolémie familiale. Respectivement, l'âge moyen au décès est de 69,3 ans versus 73,5 ans.

Ce risque cardiovasculaire est nettement plus élevé pour les personnes ayant une forme homozygote d'Hypercholestérolémie familiale. Selon une méta-analyse récente⁹, la forme homozygote est associée aux prévalences suivantes, selon l'événement cardiovasculaire considéré :

- infarctus du myocarde : 15,1% à un âge moyen de 24,5 ans ;
- accident vasculaire cérébral : 2,1% à un âge moyen de 43,5 ans ;
- décès d'origine cardiovasculaire : 22,4% à un âge moyen de 22 ans.»

5- WATTS Gerald F, GIDDING Samuel S, HEGELE Robert A, FREDERICK J Raal, STURM Amy C, JONES Laney K, SARKIES Mitchell N, KHALID Al-Rasadi, BLOM Dirk J, DACCORD Magdalena, DE FERRANTI Sarah D, FOLCO Emanuela, LIBBY Peter, MATA Pedro, NAWAWI Hapizah M, RAMASWAMI Uma, RAY Kausik K, STEFANUTTI Claudia, YAMASHITA Shizuya, PANG Jing, PANG Gilbert R, THOMPSON, SANTOS Raul D, (2023) International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial Hypercholesterolaemia. *Nature Reviews Cardiology*

6- Affection cardiaque secondaire liée à une réduction de l'irrigation en sang oxygéné du cœur par les artères coronaires.

7- BHESHTI SO, MADSEN CM, VARBO A, NORDESTGAARD BG, (2020) Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 75, Issue 20, pp. 2553-66. Disponible à l'adresse suivante: Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects - ScienceDirect

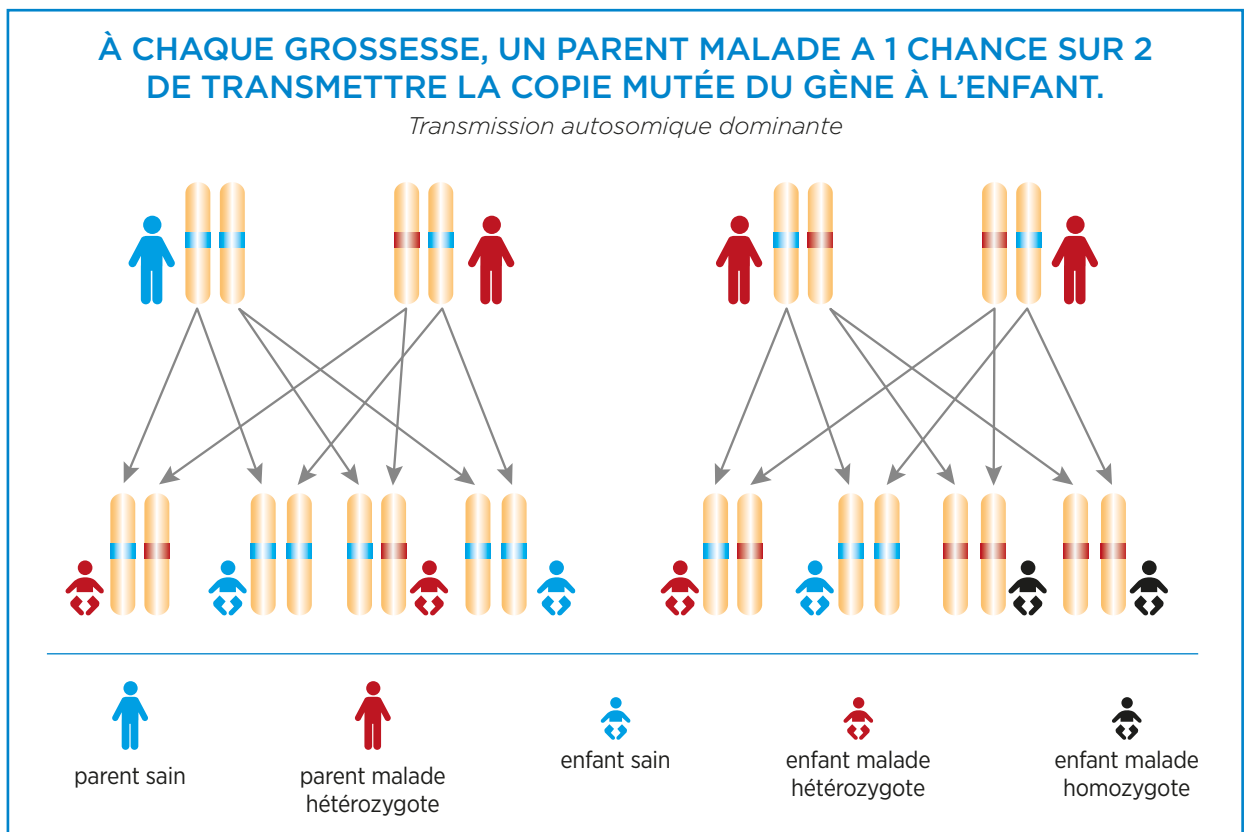
8- MARCO-BENEDÍ V, BEA AM, CENARRO A, JARAUTA E, LACLAUSTRA M, CIVEIRA F, (2022) Current causes of death in familial hypercholesterolemia. *Lipids in health and disease*, Vol. 21, Issue 1. Disponible à l'adresse suivante: <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-022-01671-5>

9- KRAMER AI, AKIOYAMEN LE, LEE S, BÉLANGER A, RUEL I, HALES L, et al. (2022) Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*, Vol. 29, Issue 5, pp. 817-828. Disponible à l'adresse suivante: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab224>

Cette forme rare affecterait 1 personne sur 100 000 à 300 000, soit environ 250 personnes. Dans une étude publiée dans *The Lancet* en 2022, Tycho R. Tromp *et al.* : « *Le diagnostic de la maladie est posé trop tard, l'âge médian du diagnostic étant situé à 12 ans* ». Une position à laquelle se range une grande majorité des experts scientifiques en France. Ils rejoignent les conclusions de l'article *Global perspective of familial hypercholesterolemia: cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration* de 2021 qui souligne que « *les interventions thérapeutiques auprès des malades atteints d'HF interviennent trop tard, l'âge moyen du diagnostic dans le monde étant de 43 ans chez les hommes et de 46 ans chez les femmes en 2021¹⁰* ».

1.C Forme homozygote et forme hétérozygote de la maladie : spécificités génétiques

Selon les experts, 70% des Hypercholestérolémies familiales sont liées à une mutation du gène qui produit le récepteur LDL¹¹. Plus de 1000 mutations ont été identifiées à ce jour dans ce gène. Les mutations entraînent une absence totale du récepteur ou de sa fonction. Pour 6 à 8% des patients, des mutations de l'apolipoprotéine B100 peuvent aussi être à l'origine de la maladie. Les mutations dans l'un de ces gènes s'accompagnent d'une forte élévation du cholestérol par défaut de captation par les cellules des LDL qui circulent dans le sang¹². Pour environ 1 à 2% des personnes atteintes, une mutation est identifiée sur le gène



10- EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC) (2021) Global perspective of familial hypercholesterolemia : cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration. *The Lancet*

11- FARNIER Michel, *et al.* (2013) Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). *La presse médicale*, Vol. 42, Issue 6, p. 930-950

12- BRUCKERT Éric, GALLO Antonio, (2017) L'hypercholestérolémie familiale. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, Vol. 201, p. 1323-1334

PCSK9 ou le gène APOE et va diminuer la capacité des cellules à capter les LDL sanguines. Enfin, presque 20% des patients ont une anomalie génétique inconnue à ce jour.¹³

Une étude conduite par Jean Ferrières *et al.* publiée en 2022 montre que la connaissance de la mutation génétique du patient est essentielle dans la prise en charge efficace de ce dernier. Le défaut de connaissance de la mutation génétique du patient pourrait expliquer pourquoi, parmi les 3202 patients issus du REgistre Français de l'hyperCHOLEstérolémie familiale (REFERCHOL) en 2010, près d'un patient sur deux ne recevait pas de traitement hypolipidémiant en prévention primaire avant la première consultation dans un centre spécialisé, contre un patient sur cinq en prévention secondaire¹⁴. Lorsque les patients en prévention primaire sont identifiés et suivis dans les centres spécialisés, 80% d'entre eux ont été traités.

L'HF est une maladie héréditaire qui est transmise sur le mode autosomique dominant. Il s'agit donc d'une maladie qui est due à une anomalie («mutation») présente dans un gène dont il existe deux copies dans le génome. Il s'agit d'un gène «autosomique». Tout individu présentant la forme hétérozygote (HFHe) de la maladie est porteur d'une copie «normale» du gène et d'une copie porteuse de la mutation¹⁵. Cette copie ne permet pas de produire une protéine normale et fonctionnelle. Donc, chez le sujet HFHe, seule la copie normale du gène va produire une protéine normale et fonctionnelle mais en quantité insuffisante¹⁶. Ceci explique la maladie chez le sujet HFHe et le caractère «dominant» du mode de transmission de la maladie. Chez le sujet porteur de la forme homozygote (HFHo), les deux copies du gène sont chacune porteuses d'une mutation, expliquant ainsi la plus grande gravité de la maladie¹⁷.

À chaque grossesse, il y a donc un risque de 1/2 (50%) que le sujet HFHe transmette le gène porteur de la mutation puisque chaque enfant



PAROLE DE PATIENT

**ANGELO GIANFRANCESCO,
PATIENT ATTEINT
D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE
FAMILIALE HÉTÉROZYGOTE TRAITÉ
EN PRÉVENTION SECONDAIRE.**

L'Hypercholestérolémie familiale est rarement une maladie isolée, c'est pourquoi elle vous fait mener une vie de chien. Les autres maladies qui en découlent ne s'additionnent pas, mais se multiplient. Dans la mesure où elle n'est pas traitée, l'Hypercholestérolémie familiale entraîne de l'hypertension, des maladies coronaires chroniques, de l'arythmie notamment. À l'insuffisance cardiaque s'ajoute l'insuffisance respiratoire...

Il y a une réduction des capacités intellectuelles, parce que vous êtes fatigué, parce que vous dormez mal également.

reçoit une seule copie paternelle et une seule copie maternelle du gène. Les personnes HFHe sont le plus souvent nées de l'union d'un couple où seulement l'un des parents est lui/elle-même HFHe. Toutefois, du fait de la fréquence des personnes HFHe dans la population, il peut exister des couples où chacun est HFHe. Dans ce cas plus rare, le risque pour chaque parent est le même mais le couple a un risque de 1/2 (50%) d'avoir un enfant HFHe et un risque de 1/4 (25%) d'avoir un enfant HFHo. Ainsi, d'une telle union, 3/4 des enfants à naître seront porteurs.

L'HF est une maladie qui est presque toujours héritée, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de «nouveaux cas» (nouvelle mutation spontanée dans un gène). Donc, dès que la maladie est diagnostiquée chez un patient, il faut impérativement faire une recherche active de la maladie chez tous les apparentés (parents, frères et sœurs, oncles et tantes, cousins...). L'efficacité de cette stratégie a été largement démontrée¹⁸.

13- FARNIER Michel, *et al.* (2013) Diagnostic et traitement des hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). La presse médicale, Vol. 42, Issue 6, p. 930-950

14- FERRIERES Jean, *et al.* (2022) Burden of cardiovascular disease in a large contemporary cohort of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis Plus Vol. 50, pp. 17-24

15- Comment se transmet l'hypercholestérolémie familiale ? - ANHET.f

16- Pr Catherine BOILEAU, (2022) 1- Hypercholestérolémie familiale, Forme hétérozygote - YouTube

17- Comment se transmet l'hypercholestérolémie familiale ? - ANHET.f

18- DEFESCHE JC, GIDDING SS, HARADA-SHIBA M, HEGELE RA, SANTOS RD, WIERZBICKI AS, (2017) Familial hypercholesterolaemia. Nature Reviews Disease Primers, Vol.3, Article Numéro 17093, p. 1-20. doi: 10.1038/nrdp.2017.93. PMID: 29219151 Review



Combien de temps pourrons-nous accepter que des malades courent des risques mortels évitables alors que des solutions existent ?

Partie 2. Le contexte français : les malades ne sont pas identifiés, mais les solutions thérapeutiques existent...

Comme le souligne le Professeur Eric Bruckert, « *Les traitements de l'HF existent, le dépistage est simple et peu coûteux, prendre en charge cette maladie n'est donc pas une question de coût mais de motivation* »¹⁹. Les traitements permettent, dès lors qu'ils sont prescrits à un jeune âge, de ramener le risque cardiovasculaire à un niveau comparable à une personne indemne d'HF.

Selon les dernières recommandations de l'IAS (2023)²⁰, une pharmacothérapie doit être proposée aux jeunes patients hétérozygotes entre 8 et 10 ans ayant une concentration plasmatique de LDL-cholestérol supérieure à 4,9 mmol/L

(soit supérieure à 190 mg/dL). Les patients âgés de 8 à 10 ans présentant des risques cardiovasculaires ou des antécédents familiaux et ayant une concentration plasmatique de LDL-cholestérol supérieure à 4,0 mmol/L (soit supérieure à 160 mg/dL) doivent également être mis sous traitement hypolipidémiant.

S'agissant des solutions thérapeutiques, la prise en charge d'une HF homozygote relève, d'une part, de règles hygiéno-diététiques spécifiques. D'autre part, le traitement de l'HF hétérozygote sévère et homozygote doit associer dès le diagnostic, quel que soit l'âge, des statines de forte puissance qui

19- Dossier de presse de l'Association nationale des hypercholestérolémies familiales (ANHET.f) (2022)
20- WATTS Gerald F, GIDDING Samuel S, HEGELE Robert A, FREDERICK J Raal, STURM Amy C, JONES Laney K, SARKIES Mitchell N, KHALID Al-Rasadi, BLOM Dirk J, DACCORD Magdalena, DE FERRANTI Sarah D, FOLCO Emanuela, LIBBY Peter, MATA Pedro, NAWAWI Hapizah M, RAMASWAMI Uma, RAY Kausik K, STEFANUTTI Claudia, YAMASHITA Shizuya, PANG Jing, PANG Gilbert R, THOMPSON, SANTOS Raul D. (2023) International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. Nature Reviews Cardiology

Questions à...

Bertrand Cariou

En matière de prise en charge clinique de l'HF, quelles seraient les actions que les pouvoirs publics devraient engager, notamment dans l'accès aux anti-PCSK9 en prévention primaire ?

En prévention primaire, la principale difficulté reste le rapport coûts-bénéfices, donc il nous faut davantage d'études médico-économiques. Il faut se concentrer sur l'amélioration des traitements actuels et du parcours de soins, et notamment expliquer le bénéfice du traitement par statines, qui demeure le médicament de référence de l'Hypercholestérolémie familiale, afin d'améliorer la compliance au traitement. En effet, l'intolérance aux statines demeure un problème majeur dans la prise en charge de l'HF et le développement de stratégies thérapeutiques alternatives (inhibiteurs de PCSK9, acide bempedoïque) est une priorité.

En France, on est dans un système où « C'est pour tout le monde ou pour personne ». Je suis persuadé qu'il faut s'attacher à la personnalisation des parcours de soins, et prendre en considération la dimension et l'acceptation sociétale de ces derniers.

BERTRAND CARIOU

**Professeur des universités à l'Université de Nantes, praticien hospitalier au sein du service Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU de Nantes
Directeur de l'institut du thorax**

Concernant le dépistage génétique de l'HF, il faut axer la communication sur les patients homozygotes et mettre en avant la réalité qu'ils endurent, notamment avec le recours aux LDL-aphérèses,

pour que les pouvoirs publics et la population prennent conscience de la dangerosité de l'Hypercholestérolémie familiale.

Une filière de soins spécialisée a été mise en place pour les malades porteurs d'HF homozygote, qu'en est-il des patients hétérozygotes ?

Si on veut que la stratégie de dépistage fonctionne, il faut intégrer les médecins généralistes dans l'identification des malades et donc faire en sorte qu'ils connaissent l'HF pour qu'ils orientent

les patients vers des spécialistes et des filières de soins adaptées. Mettre en place des médecins référents de l'HF avec un maillage du territoire serait un dispositif efficace. Par ailleurs, la voix et la mobilisation des malades via les associations est un canal puissant : ils sont très investis dans la recherche et dans l'éducation thérapeutique et peuvent faire bouger les lignes.

Comment s'organise la recherche au sujet des dyslipidémies sur l'ensemble du territoire ?

Il y a une recherche fondamentale et clinique, et par ailleurs la recherche interventionnelle lie les deux : c'est ce qu'on fait à l'institut du thorax*. L'élément structurant de la recherche clinique sur les dyslipidémies est le registre des patients. En ce qui concerne la recherche fondamentale, beaucoup d'équipes travaillent sur l'HF, notamment les sociétés savantes (par exemple, la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose - NFSA) des laboratoires Inserm, notamment dans le cadre du programme de Recherche Hospitalo-Universitaire (RHU) CHOPIN « *CHolesterol Personalized INnovation* » - qui a bénéficié d'un plan d'investissement d'avenir en 2016 pour améliorer la prise en charge et la personnalisation et l'identification de nouveaux gènes et de nouvelles cibles thérapeutiques pour les patients porteurs d'HF.

Point positif : les patients sont acteurs de cette recherche et très demandeurs d'une participation au registre REFERCHOL. En participant aux analyses génétiques, ils sont des acteurs cruciaux de la recherche fondamentale.

**Présentation de l'institut du thorax : Créé en 2004 à Nantes par des médecins et des chercheurs, l'institut du thorax résulte de la volonté de fonder un pôle majeur de formation, de recherche et de soins autour des maladies cardiaques, vasculaires, métaboliques et respiratoires dans le but d'accélérer la recherche. À ce jour, l'institut du thorax compte près de 1000 collaborateurs, dont 100 médecins et 70 chercheurs.*

améliorent l'épuration hépatique du LDL-cholestérol, de la colestyramine et de l'ézétimibe qui réduisent l'absorption intestinale du LDL-cholestérol, ainsi que les anti-PCSK9, traitement de troisième intention. Pour les formes HF hétérozygotes très sévères ainsi que dans la plupart des cas des formes homozygotes, il est nécessaire d'avoir recours aux séances de LDL-aphérèse toutes les semaines ou deux semaines²¹. Depuis 2021, un nouveau traitement réservé aux formes homozygotes est disponible en France : le Lomitapide, qui permet une baisse significative du LDL-cholestérol même chez les patients dont les récepteurs au LDL-cholestérol ne fonctionnent pas. Depuis juillet 2023, les patients homozygotes peuvent également bénéficier, en accès précoce, d'un nouveau traitement innovant qui est l'Evinacumab.



PAROLE DE PATIENT

**ANGELO GIANFRANCESCO,
PORTEUR D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE
FAMILIALE HÉTÉROZYGOTE TRAITÉ
EN PRÉVENTION SECONDAIRE**

J'espère qu'on pourra agir sur les effets secondaires des traitements, qui ont tendance à être niés par les médecins ! J'espère avant tout un meilleur accompagnement des patients. Il faudrait que cela passe par les hôpitaux, avec des infirmiers spécialisés qui travaillent en relation directe avec des médecins dédiés à l'Hypercholestérolémie familiale du fait de ses conséquences polymorphes. Ce qui est dur dans le vécu de la maladie et des traitements, c'est la solitude. Il y a également l'impossibilité de se projeter. Il n'y a plus d'horizon. Vous vivez au jour le jour.

2.A Une recherche dynamique, des solutions thérapeutiques éprouvées

L'innovation thérapeutique a permis de donner accès à une nouvelle génération de médicaments : les anti-PCSK9, biothérapies (traitements produits à partir de cellules ou de micro-organismes). Ils permettent de réduire le LDL-cholestérol de 45 à 75%, avec une très bonne tolérance du patient. Ils sont prescrits aux malades porteurs d'une HF homozygote (et/ou patients éligibles à la LDL-aphérèse), et en prévention secondaire chez des patients dont le LDL-cholestérol reste supérieur à 0,55 g/L²².

PCSK9 est une protéine synthétisée par plusieurs organes (foie, intestin, rein principalement) mais sécrétée uniquement par le foie²³ qui régule la concentration des particules LDL. Une mutation de ce gène est à l'origine de l'HF pour un certain nombre de cas²⁴.

La découverte, en 2003, par le Professeur Catherine Boileau et son équipe, de la protéine PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9), impliquée dans le métabolisme des particules LDL a conduit au développement d'une nouvelle classe de médicaments pour abaisser le cholestérol : les anticorps monoclonaux anti-PCSK9. Ils sont conçus pour se lier à la protéine PCSK9 qui a un rôle dans la capacité du foie à assimiler le cholestérol.

Des experts scientifiques ont estimé que l'ajout d'inhibiteurs du PCSK9 aux statines dans le traitement de la forme hétérozygote de l'HF a permis de prévenir 316 300 accidents cardiovasculaires, et ainsi d'économiser jusqu'à 503 000 \$ par année de vie pondérée par la qualité gagnée comparativement à l'ajout d'ézétimibe aux statines²⁵ selon le Professeur A.L. Catapano *et al.* (2017).

21- FERRIERES Jean, (2019) Hypercholesterolemia and coronary artery disease: A silent killer with several faces. Archives of Cardiovascular Disease, Vol. 112, p. 75-78

22- DURLACH Vincent, ANGLÉS-CANO Eduardo, (2022) Lipoprotéine(a): consensus de la NSFA 2021. La revue du praticien, Vol. 72

23- BELIARD-LASSERRE Sophie, (2018) Nouveaux traitements des dyslipidémies : la révolution des biothérapies. MCEd Vol. 95, p. 65-69

24- SABOURET Pierre, *et al.* (2019) Inhibiteurs de PCSK9 : quelle place dans la prise en charge actuelle des dyslipidémies ? La presse médicale, Vo. 48, Issue 3, p. 227-237

25- CATAPANO Alberico Luigi, *et al.* (2017) Anti-PCSK9 antibodies for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: patient selection and perspectives. Vascular Health and Risk Management, Vol. 13 p. 343-351

LA NOTION « D'HÉRITAGE DU CHOLESTÉROL » A ÉTÉ DÉMONTRÉE.

Il s'agit d'une accumulation de LDL-cholestérol dans les vaisseaux sanguins parfois à partir d'un âge très précoce dans les formes les plus graves d'Hypercholestérolémie familiale. « Pour réduire la charge d'athérome, le niveau d'élévation du LDL-cholestérol doit être pris en compte, ainsi que la durée de l'exposition ».

Le traitement par statines sur une période relativement courte a conduit à une amélioration très marquée des taux de cholestérol très élevés dans les pronostics à long terme²⁶. Ces données ont été récemment confirmées par *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, publiée en 2023.

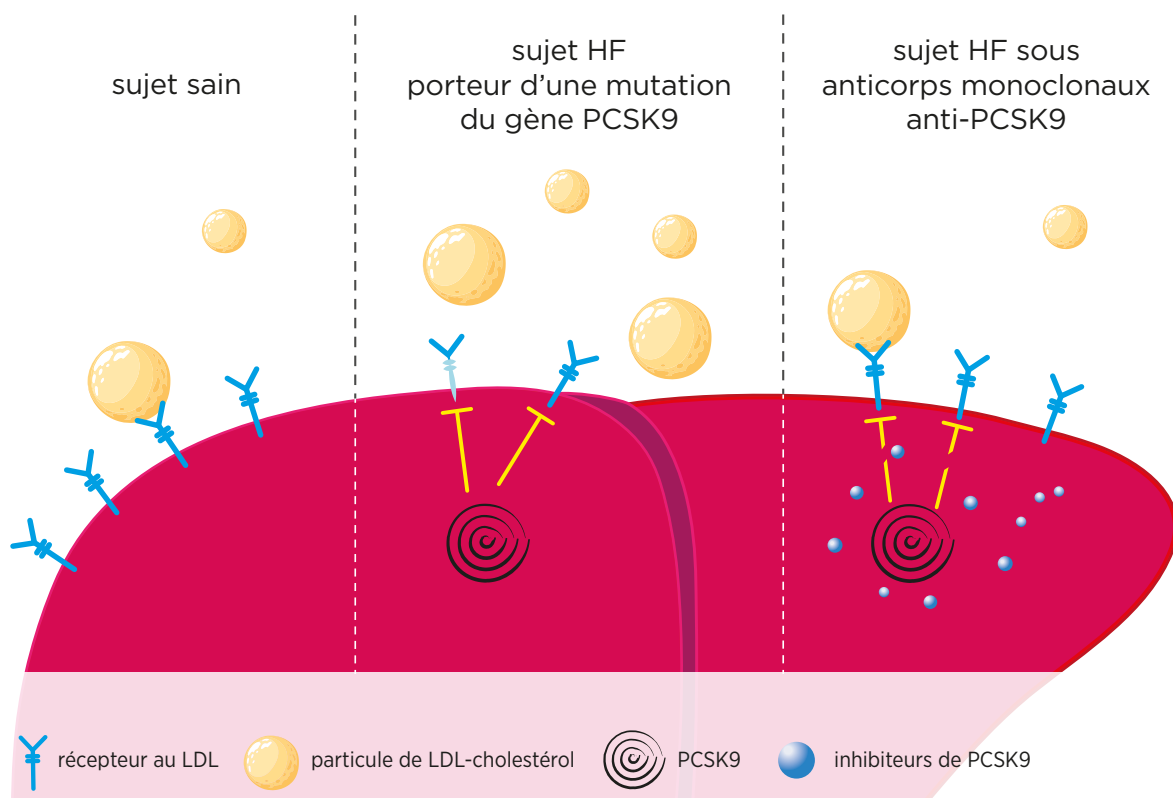
26- FERRIERES Jean, (2019) Hypercholesterolemia and coronary artery disease: A silent killer with several faces. Archives of Cardiovascular Disease, Vol. 112, p. 75-78



PAROLE DE PATIENT
AYLIN FAKILI KIZILDERE,
PATIENTE ATTEINTE D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE
FAMILIALE HOMOZYGOTE

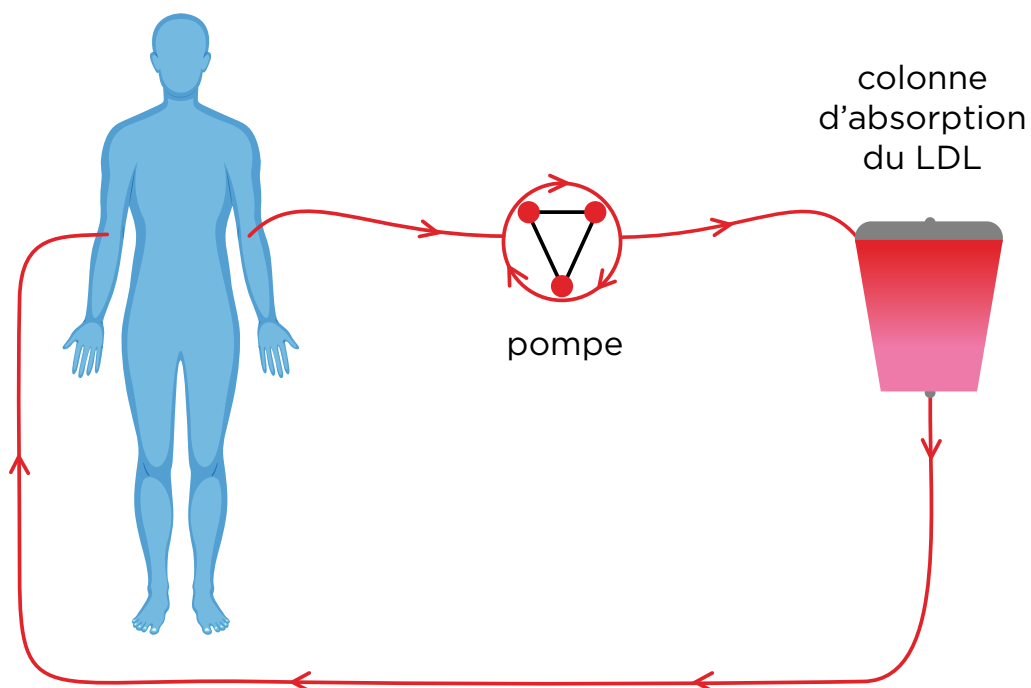
Au début du traitement par LDL-aphérèse entre 13 et 16 ans, j'avais un rendez-vous mensuel avec la psy, car c'était très compliqué à gérer. À partir du lycée, puis en licence, je me suis adaptée avec mes professeurs, et certains me faisaient un « briefing » des points importants du cours. Aujourd'hui, je parle toujours de ma maladie lors d'un entretien d'embauche. Par ailleurs, j'ai commencé des démarches pour être reconnue en tant qu'handicapée, car lorsque je m'absente pour mes séances de LDL-aphérèse, je suis pénalisée financièrement.

INHIBITEURS DE PCSK9 : TRAITEMENT POUR BAISSER LE CHOLESTÉROL



LA PCSK9 est produite par le foie et sécrétée dans la circulation avec la possibilité de liaison au récepteur du LDL-cholestérol, ce qui diminue la densité du récepteur LDL-cholestérol en interagissant avec la dégradation des lysosomes, et par conséquent empêche la diminution du LDL-cholestérol circulant. Les anticorps anti-PCSK9 inhibent la liaison de la PCSK9 avec le récepteur LDL-cholestérol et augmentent la densité des récepteurs sur la surface des hépatocytes, et par conséquent diminuent le LDL-cholestérol circulant.

SCHÉMA SIMPLIFIÉ D'UNE LDL-APHÉRÈSE



LA LDL-APHÉRÈSE est une technique consistant à épurer mécaniquement le LDL-cholestérol du sang. Semblable à la dialyse, elle permet d'extraire de façon sélective les lipoprotéines athérogènes, ce qui entraîne une baisse de 70% de leurs taux dans le plasma sanguin²⁷. Sur la base d'un traitement tous les quinze jours, on enregistre une diminution moyenne d'environ 30% du LDL-cholestérol²⁸. Les différents systèmes présentent des taux d'extraction comparables, avec une baisse (en aigu) de 70% du LDL-cholestérol. Il existe toutefois une remontée progressive du LDL-cholestérol.

Le traitement par LDL-aphérèse

Pour la forme grave de la maladie et dans des cas sévères d'HF hétérozygote, le recours au traitement par LDL-aphérèse est prescrit en plus d'un traitement hypolipidémiant. Le Professeur Jean Ferrières souligne que « *ce traitement de dernier recours peut sauver un grand nombre de patients et les maintenir dans un état compatible avec une vie normale* »²⁹. Des séances hebdomadaires, d'une durée moyenne de deux à quatre heures, peuvent être prescrites dans les cas les plus graves.

Les professeurs Eric Bruckert et Antonio Gallo soulignent, à cet effet, que le principal facteur limitant de la LDL-aphérèse, en dehors du coût (une séance coûte 1400€³⁰), est la lourdeur contraignante du traitement. Il impose, en pratique, une journée d'hospitalisation et a un caractère invasif qui entraîne, notamment, l'épuisement du capital veineux³¹ du malade.

Des interventions chirurgicales de dernier recours

Dès lors que la LDL-aphérèse et les différents traitements ne sont pas tolérés par les patients, des interventions chirurgicales de dernier recours peuvent être tentées. Selon la dernière recommandation de la IAS (2023), la transplantation hépatique peut être envisagée chez les patients présentant une HF homozygote et une maladie cardiovasculaire artérioscléreuse qui, malgré une pharmacothérapie intensive, ne parviennent pas à avoir une concentration plasmatique de LDL-cholestérol inférieure à 10 mmol/L (soit inférieure à 400 mg/dL). La transplantation d'un foie « *corrige le défaut moléculaire de l'organe le plus actif dans l'élimination (clairance) du LDL-cholestérol, entraînant une amélioration marquée des taux de LDL-cholestérol* »³² est-il souligné.

27- SAHEB Samir, et al. (2015) La LDL-aphérèse, principes et indications. Transfusion clinique et biologique : journal de la Société française de transfusion sanguine, Vol. 22, Issue 4, p. 198-204

28- BRUCKERT Éric, GALLO Antonio, (2017) L'Hypercholestérolémie familiale. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, Vol. 201, p. 1323-1334

29- FERRIERES Jean, (2019) Hypercholesterolemia and coronary artery disease: A silent killer with several faces. Archives of Cardiovascular Disease, Vol. 112, p. 75-78

30- DURLACH Vincent, ANGLÉS-CANO Eduardo, (2022) Lipoprotéine(a): consensus de la NSFA 2021. La revue du praticien, Vol. 72

31- BRUCKERT Éric, GALLO Antonio, (2017) L'Hypercholestérolémie familiale. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, Vol. 201, p. 1323-1334

32- CUCHEL Marina, et al. (2014) Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society, European Heart Journal, Vol. 35, p. 2146-2157

2.B Déficit de diagnostic, prise en charge tardive, méconnaissance de la maladie : l'Hypercholestérolémie familiale n'est pas dans le radar d'une majorité de médecins

Confronté à un patient dont le taux de cholestérol est significativement supérieur à 1,9 g/L, après avoir éliminé les causes secondaires d'Hypercholestérolémie (hypothyroïdie, grossesse, prise de pilule, etc.), la question centrale du professionnel de santé doit être : *L'un de vos parents, grands-parents, oncles, tantes, frères ou sœurs a-t-il du cholestérol?* Par cette question le professionnel va aller au-delà de l'identification d'un accident cardiovasculaire parmi les membres de la famille car c'est bien la forme monogénique familiale de l'Hypercholestérolémie qui intéresse le médecin. Le diagnostic d'HF est confirmé par un diagnostic génétique dans une famille à risque (antécédents familiaux d'Hypercholestérolémie ou d'accidents cardiovasculaires précoces) pour rechercher des mutations génétiques responsables de cette anomalie. Les centres de référence en lipidologie sont précisément développés à cet effet.

ERRANCE DIAGNOSTIQUE

En 2019, le Professeur Jean Ferrières soulignait déjà : « L'Hypercholestérolémie familiale est diagnostiquée tardivement à l'occasion de la survenue de complications cardiovasculaires, comme un syndrome coronarien aigu. La mission du cardiologue est d'identifier, parmi l'afflux constant de patients, ceux dont la concentration en LDL-cholestérol est la plus élevée, et qui méritent une attention particulière en matière de diagnostic, de pronostic et de traitement »³³.

Le diagnostic de l'HF est parfois biologiquement évident. En effet, si toutes les autres causes possibles d'Hypercholestérolémie ont été exclues (hypothyroïdie, diabète...) et que le taux de LDL-cholestérol total (somme des formes de



PAROLE DE PATIENT HAKAN FAKILI, PATIENT ATTEINT D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HOMOZYGOTE

Les Hypercholestérolémies sont des maladies peu connues, qui nécessitent une campagne de sensibilisation de la part des pouvoirs publics, aussi bien auprès de la population que des professionnels de santé. Il n'est pas normal que ce soit aux patients de demander une coronographie ou d'expliquer aux médecins en quoi consiste leur traitement par LDL-aphérese.

cholestérol dans le sang) est supérieur à 3,3 g/L alors que le taux de triglycérides est normal, il s'agit d'une HF.

Les résultats d'une étude menée par la Fédération Française de Cardiologie auprès d'un panel de 495 médecins (cardiologues endocrinologues/diabétologues, gynécologues, médecins généralistes) en 2018 révèlent « une large sous-estimation du risque cardiovasculaire des patients atteints d'HF et une forte inertie thérapeutique dans leur prise en charge³⁴ ». L'étude souligne qu'« un dépistage en cascade après découverte d'un cas index n'est effectué de façon systématique que seulement par 4% des cardiologues. »

Le tabagisme, l'hypertension, le diabète et la Lp(a), facteurs aggravants de l'Hypercholestérolémie familiale

Le risque cardiovasculaire est plurifactoriel donc les patients atteints d'HF peuvent présenter d'autres facteurs de risque qui peuvent contribuer à l'augmenter. Les analyses des données sur les patients du REGistre Français de l'HyperCHOLEstérolémie familiale (REFERCHOL) ont notamment mis en évidence l'importance de la lutte contre le tabagisme, y compris le tabagisme actif et passif, facteur majeur d'aggravation du risque cardiovasculaire³⁵. En effet, l'étude de Jean Ferrières *et al.* (2022) révèle que 28% des patients enregistrés dans la cohorte REFERCHOL sont fumeurs³⁶.

33- FERRIERES Jean, (2019) Hypercholesterolemia and coronary artery disease: A silent killer with several faces. Archives of Cardiovascular Disease, Vol. 112, p. 75-78

34-BELIARD Sophie, *et al.* (2018) Hypercholestérolémie familiale peu diagnostiquée, insuffisamment traitée. Enquête auprès de 495 médecins. La Presse Médicale, Vol. 47, Issue 9, p.159-167

35- BELIARD-LASSERRE Sophie, (2020) Registre national de l'Hypercholestérolémie Familiale : pourquoi et comment ? Elsevier

36- FERRIERES Jean, *et al.* (2022) Burden of cardiovascular disease in a large contemporary cohort of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis Plus Vol. 50, pp. 17-24



2.C REFERCHOL : une des plus grandes cohortes mondiales, vecteur d'une recherche française d'excellence

Le registre national des patients atteints d'HF REFERCHOL a été mis en place par les professeurs Sophie Béliard-Lasserre et Éric Bruckert. En mai 2023, près de 10 000 patients ont été inclus dont 250 patients homozygotes. Il s'agit là d'une des plus grandes cohortes mondiales. De nombreux projets de recherche y sont attachés : le risque cardiovasculaire, le fardeau de la maladie, l'observance thérapeutique, le traitement des enfants... REFERCHOL regroupe 23 centres hospitaliers universitaires (CHU) spécialisés et des laboratoires de génétique dans la prise en charge de l'HF. Il permet des collaborations avec des registres internationaux de l'HF.

LA LP(a), FACTEUR AGGRAVANT DE L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

De nombreuses études cliniques associent l'augmentation de la concentration plasmatique de Lp(a) (> 0.5 g/L) avec celle du risque d'accidents coronariens et/ou vasculaires cérébraux, de calcifications vasculaires et de rétrécissements aortiques voire d'anévrismes aortiques.

Le niveau de risque cardiovasculaire des patients, dont la Lp(a) est supérieure à 1,8g/L (environ 450 nmol/L), est comparable à celui des patients qui ont une Hypercholestérolémie familiale hétérozygote, mais ils sont probablement deux fois plus nombreux. Les thérapeutiques hypolipémiantes actuelles (fibrates, résine, ézetrol...) ne permettent pas de diminuer la concentration circulante de Lp(a), certaines statines l'augmenteraient. En revanche de nouvelles thérapeutiques déjà utilisées (inhibiteur de PCSK9) ou en cours de développement (oligonucléotide antisens ou Sirna anti apo(a)) la diminuent de 25 à 85%. Leurs effets sur la réduction du risque cardiovasculaire sont en cours d'évaluation. Pour des valeurs élevées de Lp(a) (> 0.5 g/L), la Lp(a) apherèse peut être proposée chez des sujets présentant une maladie coronarienne évolutive et/ou une Hypercholestérolémie familiale permettant des diminutions de concentration transitoire de 55 à 70%.³⁷⁻³⁸

37- DURLACH V, ANGLES-CANO E, [Lipoprotein (a): NSFA consensus]. Rev Prat 2022;72:123-9.

38- DURLACH V, BONNEFONT-ROUSSELOT D, BOCCARA F, et al. Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Societe Francophone d'Atherosclerose (NSFA). Arch Cardiovasc Dis 2021;114:828-47

Entretien avec...

René Valéro

« Le nombre significatif de cardiologues qui méconnaissent l'HF (57%) s'explique par la diversité au sein de cette spécialité. Pour les cardiologues dit «interventionnels» qui gèrent la phase aigüe d'un évènement cardiovasculaire, ils ont affaire avant tout à un évènement cardiovasculaire qu'il s'agit de traiter au plus vite. Autrement dit, ce temps-là n'est pas propice au diagnostic de l'HF. Et puis il y a les cardiologues de ville, qui souvent confondent les différents types d'Hypercholestérolémies poly- et mono-géniques. Ces derniers n'ont pas les éléments d'alarme qui leur permettent de suspecter une HF. Pour les endocrinologues, les anomalies lipidiques sont une manière plus «évidente» de suspecter une HF, mais là aussi il y a d'autres problèmes : faire un arbre généalogique et orienter les patients vers un centre de référence pour confirmer le diagnostic, notamment par la réalisation de tests génétiques. En 2023, les médecins n'ont pas assez de temps pour s'investir dans le diagnostic de cette maladie. »

RENÉ VALÉRO

Chef du service de Nutrition-Maladies Métaboliques-Endocrinologie de l'Hôpital de la Conception à Marseille, superviseur du parcours de soins DECHOL 13, investigateur du registre REFERCHOL et président de la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA)

En 2023,
les médecins n'ont
pas le temps de
s'investir dans le
diagnostic de cette
maladie.

Pour pallier ce déficit de connaissances, Éric Bruckert remarque que «les autres professionnels de santé peuvent également être impliqués : les biologistes peuvent jouer un rôle très important, notamment sur l'amélioration de la prise de sang pour donner aux médecins des indications permettant un réflexe HF»³⁹. Pour le Professeur Noël Peretti : « Il s'agira de renforcer l'étude des dyslipidémies et notamment celle de l'HF dans le cadre de leur cursus universitaire avec une approche pragmatique. Pour les seconds, la Formation Continue Médicale (FMC) doit s'emparer du sujet avec l'aide des associations de médecins. Globalement, c'est l'interrogatoire des parents des jeunes enfants, la prescription médicamenteuse et le suivi médical qui doivent être significativement améliorés »⁴⁰.

39- Dossier de presse de l'Association nationale des hypercholestérolémies familiales (ANHET.f) (2022)

40- Dossier de presse de l'Association nationale des hypercholestérolémies familiales (ANHET.f) (2022)



PAROLE DE PATIENTE
AYLIN FAKILI KIZILDERE,
PATIENTE ATTEINTE
D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE
FAMILIALE HOMOZYGOTE

J'ai fait faire un test sanguin à mon fils de cinq ans, qui s'avère être hétérozygote. Il a beaucoup de cholestérol, et malgré cela il n'est pas pris en charge, alors que c'était le cas il y a encore quelques années. En revanche, on ne m'a jamais dit quoi faire pour le bébé à naître, à part un suivi plus poussé à la Pitié-Salpêtrière pour ma seconde grossesse.

QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS
ATTEINTS D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE
FAMILIALE HOMOZYGOTE

Une méta-analyse conduite à partir de données publiées jusqu'en 2021⁴¹ a mis en évidence que, comparativement aux personnes en population générale, celles présentant une forme homozygote d'Hypercholestérolémie familiale ont une qualité de vie significativement réduite : dimensions physique et sociale, douleur, restriction d'activités liées à la santé physique et à l'état général. Les personnes nécessitant un traitement par aphérese des lipoprotéines rencontrent, pour leur part, des difficultés à poursuivre leurs études ou à trouver un emploi⁴².

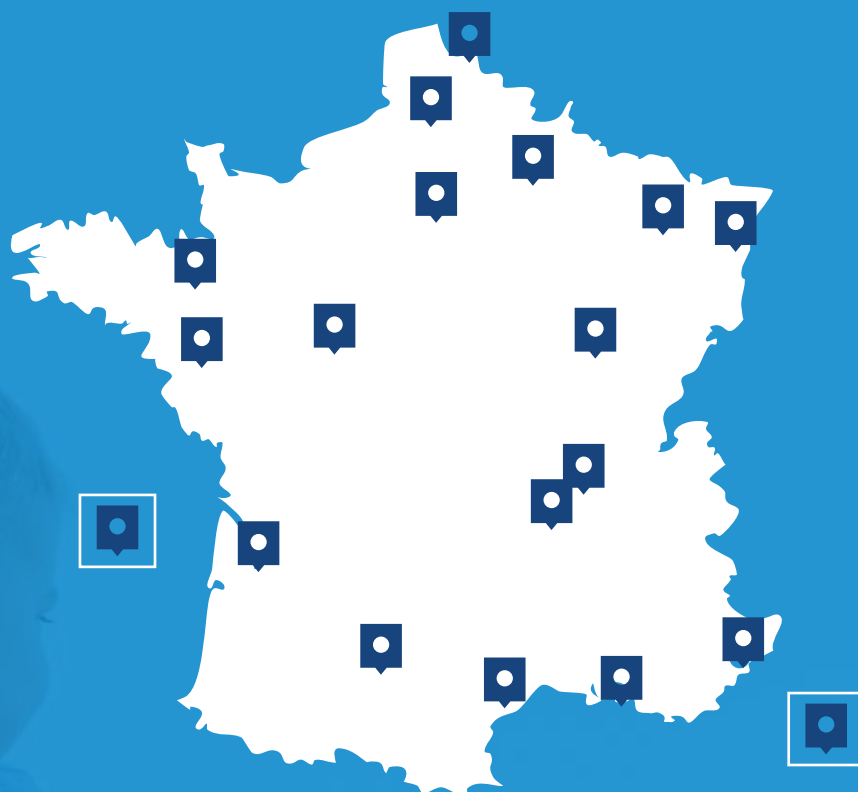


PAROLE DE PATIENT
HAKAN FAKILI, PORTEUR
D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE
FAMILIALE HOMOZYGOTE

Cela fait 19 ans que je me rends tous les 15 jours à l'hôpital pour faire une séance de trois heures minimum de LDL-aphérese. Ce traitement impose au patient de s'adapter continuellement : pour suivre les cours à l'école, pour réussir ses études, pour vivre une vie de famille, pour réussir professionnellement...

41- ALOTHMAN L, BÉLANGER AM, RUEL I, BRUNHAM LR, Hales L, GENEST J, et al. (2022) Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. Journal of clinical lipidology, Vol. 16, Issue 1, pp. 52-65. Disponible à l'adresse suivante : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2021.11.014>
42- Recommandation n°2023.0121/DC/SEU de la Haute Autorité de Santé du 23 mars 2023





PROFESSEUR BERTRAND CARIOU
Directeur de l'institut du thorax

« *Un registre en population générale est un outil important pour définir des stratégies de santé publique et des parcours de soins adaptés. C'est en cela qu'une filière dyslipidémie parmi les filières maladies rares permettrait de pérenniser ce registre. De plus, cela donnerait à la France une visibilité au niveau international sur la recherche et les parcours de soins. C'est donc aussi un outil politique.* »

23 centres cliniques et hospitaliers en France prennent en charge les patients atteints d'HF qui participent à la cohorte REFERCHOL. Le registre inclut les patients adultes et enfants présentant une HF homozygote ou hétérozygote avec un score DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) supérieur à 5 ou une mutation génétique identifiée. Environ 100 nouveaux patients sont intégrés chaque mois.

23 centres de référence en France :
 Amiens, Bordeaux, Dijon, Fort-de-France (Martinique),
 Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice,
 Paris (3 centres : La Pitié-Salpêtrière, Trousseau,
 Saint-Antoine), Reims, Rennes, Roanne,
 Saint-Denis (La Réunion), Saint-Paul (La Réunion),
 Strasbourg, Toulouse, Tours (2 CHU)

RENÉ VALÉRO
Chef du service de Nutrition-Maladies
Métaboliques-Endocrinologie de l'Hôpital
de la Conception à Marseille

« *Le registre REFERCHOL a permis :*

- *de fédérer 23 centres (clinico-biologiques des lipides et de l'athérosclérose) et donc de créer une filière pour l'orientation des patients par les médecins généralistes, spécialistes libéraux et hospitaliers. Cela a permis de créer des parcours de soins, mais aussi de récolter des données sur les 10 000 patients enregistrés.*
- *de développer des projets de recherches épidémiologiques, fondamentaux et thérapeutiques.*

Concernant l'Hypercholestérolémie familiale homozygote, une filière se constitue avec le centre d'expertise des dyslipidémies rares (CEDRA), récemment créé et coordonné par le Professeur Sophie Béliard-Lasserre. »



Le combat contre l'Hypercholestérolémie familiale est une course contre la montre : plus le diagnostic est tardif, plus des années de vie sont perdues.

Partie 3. Un bilan lipidique chez les enfants (âgés de deux à huit ans) est l'arme de prévention massive

La recommandation de la HAS, rendue en mars 2023, acte les points suivants :

- 1** L'importance de mieux reconnaître la fréquence et les conséquences de l'HF, en termes de risque cardiovasculaire et de qualité de vie.
- 2** Le besoin de mieux identifier les personnes présentant une HF.
- 3** L'existence de programmes de dépistage spécifiques de l'HF dans plusieurs pays, notamment européens alors qu'il n'existe pas en France de stratégie nationale de dépistage de l'HF. C'est une responsabilité qui relève du ministère de la Santé et de la Prévention.

Cette recommandation constitue pour ANHET.f une première étape vers la mise en place par les

pouvoirs publics d'un bilan lipidique obligatoire et systématique auprès des enfants de deux à huit ans, condition d'une prise en charge efficace.

Les conclusions du projet DECOPIN (de juillet 2015 à décembre 2017 en Espagne), présentées dans l'article *Detecting familial hypercholesterolemia earlier in life by actively searching for affected children: The DECOPIN project* de Daiana Ibarretxe *et al.* (2018), soulignent en effet qu'un bilan lipidique réalisé pendant l'enfance, associé à un dépistage en cascade enfants-parents, pourrait considérablement améliorer la détection de la maladie⁴³.

Par ailleurs, en 2022, Urh Groselj et son équipe (reprenant les conclusions d'une étude néerlandaise de 2019 de Ilse K. Luirink *et al.*⁴⁴) montrent que « 28% des personnes atteintes d'HF sur

un panel de 214 patients avaient eu une crise cardiaque avant l'âge de 40 ans, alors que seulement 0,5% de leurs enfants traités précocement contre l'HF avaient eu besoin d'un stent au même âge. Ils précisent que 7% des parents affectés étaient décédés, mais aucun de leurs enfants traités précocement par statines ».

L'étude britannique de David S. Wald et Jonathan Bestwick, publiée en 2020, fait la démonstration que, dès lors que le test lipidique d'un jeune enfant signale un taux élevé de LDL-cholestérol, confirmé par un test génétique, le déploiement d'un dépistage de l'enfant porteur vers les parents et le second cercle familial (cascade enfants-parents) est la solution la plus efficace. Elle permet d'identifier de manière exhaustive et rapide l'ensemble des personnes atteintes dans la famille élargie.

3.A L'argument économique au cœur des débats sur les modalités de diagnostic de l'Hypercholestérolémie familiale en France

La recommandation du 23 mars de la HAS ne représente qu'une demi-victoire pour les patients. Certes, elle reconnaît la gravité de la maladie. Cependant, faute de données scientifiques qui établissent un rapport coût-efficacité positif en faveur du dépistage précoce universel, la HAS a recommandé un dépistage à l'issue d'un premier accident cardiovasculaire (dépistage à partir d'un cas index). La HAS s'est ainsi engagée à confirmer l'instruction par ses services de la question du dépistage en cascade de l'HF dans 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* ».

Raison pour laquelle ANHET.f a lancé une étude médico-économique en 2023, dont les résultats concluent à un rapport coût-efficacité favorable au dépistage précoce universel de l'HF.

Le bilan lipidique systématique est la solution qui s'impose comme le dispositif le plus efficace en population générale pour diagnostiquer et prendre en charge l'HF.

La HAS souligne dans sa recommandation « qu'un dépistage précoce permettrait d'éviter 6 500 syndromes coronariens aigus, ainsi qu'un coût annuel de 78 M€. Sur la base du rapport *CNAM Charges et Produits 2023*, ce chiffre s'intègre au coût global des maladies cardiovasculaires de 17,8 Mds€ soit 10,6% des dépenses de l'assurance maladie.⁴⁵ »

PRÉVENTION : DONNER ACCÈS À UN BILAN LIPIDIQUE À TOUS LES JEUNES ENFANTS ENTRE DEUX ET HUIT ANS EN FRANCE⁴⁶

Ainsi que le souligne le Professeur Noël Peretti en 2022 : « *En France, nous avons besoin d'un guichet unique en intégrant un bilan lipidique obligatoire entre deux et huit ans dans le carnet de santé des enfants. Par ailleurs, quand un individu est diagnostiqué, il rend possible le diagnostic des autres membres de la famille. Plus le dépistage est précoce, plus les parents à leur tour sont dépistés jeunes et gagnent ainsi des années de vie.* » Une comparaison récente entre des parents porteurs de l'Hypercholestérolémie familiale (étude portant sur 550 adultes), traités à l'âge adulte, et leurs enfants traités à un âge précoce (panel de 200 enfants) mettent en évidence l'importance d'une prise en charge dès le plus jeune âge. À l'âge de 40 ans, un quart des parents ont connu un accident cardiovasculaire contre moins de 1% des enfants au même âge. Aucun décès n'a été détecté chez les enfants traités précocement, alors que 7% des parents détectés à l'âge adulte sont décédés à l'âge de 40 ans.

43- IBARRETXE Daiana, et al. (2018) Detecting familial hypercholesterolemia earlier in life by actively searching for affected children: The DECOPIN project. *Atherosclerosis*, Vol. 278, p. 210-216

44- LUIRINK Ilse K, et al. (2019) 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *The new England journal of Medicine*, Vol. 381, Issue 16

45- Assurance Maladie (2022) Rapport au ministère chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2023. Disponible à l'adresse suivante : https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2022-07_rapport-propositions-pour-2023_assurance-maladie_5.pdf 2022-07_rapport-propositions-pour-2023_assurance-maladie_5.pdf (ameli.fr)

46- GROSELJ Urh, et al. (2022) Screening in children for familial hypercholesterolemia: start now. *European Heart Journal*, Vol. 43, p. 3209-3212

Conclusions de l'étude coût-efficacité du dépistage précoce de l'Hypercholestérolémie familiale*

L'Hypercholestérolémie familiale (HF) fait l'objet, en France, d'un déficit de dépistage. Ne sont ciblées que les personnes ayant connu un accident cardiovasculaire précoce, suivi du dépistage dit en cascade de leur famille (parents, fratrie, descendants).

L'étude économique réalisée en 2023, à la demande de l'Association Nationale des Hypercholestérolémies Familiales et Lipoprotéines (a) (ANHET.f) par l'économiste Gérard de Pouvourville, a eu pour objectif d'apporter des éléments chiffrés sur les coûts-bénéfices du déploiement d'un dépistage systématique par bilan lipidique de l'HF chez l'enfant de deux ans, suivi d'un dépistage auprès des parents et de la fratrie dès lors que l'enfant est dépisté porteur de l'HF (cas index).

Dans cette étude, nous avons tenté d'évaluer ce que serait le bilan économique du dépistage et de la mise sous traitement précoce, en utilisant les données publiées les plus pertinentes. Les évaluations réalisées ci-dessous se basent sur la littérature scientifique récente, dont l'étude australienne de Zanfina Ademi *et al.* (2020) *Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: Many happy returns on investment?*

Les évaluations de l'étude reposent sur le chiffrage d'un protocole de dépistage et de prise en charge défini par les experts scientifiques et cliniciens, co-auteurs de ce Livre Blanc. Le protocole de dépistage systématique par bilan lipidique a été ainsi défini :

1. Le dépistage d'un enfant par goutte de sang serait proposé aux parents, soit dans le cadre d'une visite chez le pédiatre ou le médecin généraliste pour l'administration des vaccins obligatoires, soit à l'occasion de la visite obligatoire à deux ans pour bénéficier des allocations familiales. Pour une cohorte de 740 000 enfants de deux ans, le coût a été estimé à environ 3,50 € par enfant, soit environ 2 millions d'euros, en tenant compte d'un taux d'acceptation de 80% des familles.
2. Les enfants identifiés comme présentant une dyslipidémie, à cette étape, seraient adressés avec leur famille à un centre de référence en lipidologie, qui confirmerait la dyslipidémie par un nouveau bilan lipidique et le recours à un test génétique.

Ainsi, le coût de la confirmation diagnostique par

famille est estimé à environ 1800 €. Avec l'hypothèse d'une prévalence de 1 cas pour 250, environ 4500 cas d'HF seraient confirmés, pour 1900 enfants dépistés à l'origine, puis 1900 parents, puis 700 membres de la fratrie. Le coût total de cette deuxième étape a été estimé à 3,4 millions d'euros.

Le coût total global par cas identifié, incluant le dépistage initial, serait alors d'environ 1200 €.

3. Les enfants « cas index » bénéficieraient alors d'une surveillance de leur taux de LDL-cholestérol jusqu'à l'âge de huit ans, à partir duquel ils seraient mis sous traitement par statines et autres hypolipidémifiants. Les parents bénéficieraient immédiatement d'un traitement par statines et d'une surveillance accrue, la prise en charge de la sœur ou du frère serait adaptée au regard de l'âge auquel ils ont été dépistés.

Tous les hypolipidémifiants aujourd'hui disponibles et remboursés sont « génériques » : le coût annuel de cette prise en charge est estimé entre 90 € et 118 €, incluant le suivi par le médecin traitant et les bilans biologiques. Pour les 4500 cas identifiés, la dépense annuelle de traitement serait comprise entre 405000 € et 531000 €, soit une dépense engagée « vie entière » ou jusqu'à la survenue éventuelle d'un accident cardiovasculaire.

On estime le coût d'un infarctus du myocarde en France à 11844 € la première année. Après l'accident, les patients doivent bénéficier d'un suivi cardiovasculaire et d'une prévention médicamenteuse plus intenses. Il est recommandé d'ajouter aux statines une nouvelle classe de médicaments, les anti-PCSK9, dont le coût est de l'ordre de 450 € par mois. Pour les patients atteints d'une HF, le taux de récurrence est évalué à 37%, avec une moyenne de 1,8 événements sur 15 ans.

Confirmer que, la mise sous traitement précoce des enfants et de la fratrie, ainsi que la mise en place d'une prévention chez le parent, permettent d'éviter un nombre suffisant d'événements pour que la dépense consentie pour le dépistage et la mise sous traitement soit compensée, pour tout ou partie ; nécessite la réalisation d'une étude médico-économique complète. En effet, un tel calcul requiert la réalisation d'un modèle de simulation du devenir de personnes selon qu'elles ont ou non bénéficié d'un dépistage et d'une mise précoce sous traitement.

Cependant, l'étude australienne, citée plus haut, a

* Étude réalisée par Gérard de Pouvourville, Économiste et professeur émérite à l'École Supérieure des Sciences Economiques et Commerciales (ESSEC) en 2023

été utilisée pour donner une première estimation du nombre d'événements cardiovasculaires évités et d'années de vie gagnées, dans le cas d'une mise en œuvre d'un traitement par statines dès l'âge de dix ans, après dépistage ciblé. **Dans cette étude, la réduction du nombre d'événements a été de 4,35%, avec un nombre d'années de vie gagnées non actualisé de 7,77 ans (1,7 années vie entière une fois actualisée au taux d'actualisation de 2,5%) pour chaque enfant dépisté.** Ces résultats ont été appliqués pour les 4500 cas identifiés par le dépistage systématique. On a comparé le coût actualisé vie entière d'un traitement par statines (les enfants dépistés sont traités à partir de l'âge de huit ans) au coût actualisé d'un infarctus du myocarde et de son suivi dans le contexte français et rapporté la différence entre ces deux dépenses au nombre d'événements évités et d'années de vie gagnées.

En faisant l'hypothèse que les bénéfices de la mise sous traitement par statines seraient moindres pour les parents que pour les enfants, l'application des données australiennes conduit à un total de **157 infarctus du myocarde évités et de 6120 années de vie gagnées pour un surcoût total de 17,7 millions d'euros, soit un coût par année de vie gagnée de 2900€ et de 2600€ par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie (QALY).**

Le coût par année de vie gagnée et par année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY) reste très inférieur à une valeur seuil de référence citée communément dans les études coût-efficacité de 50 000€ /QALY.

Cette approche montre que le coût du dépistage est modeste ; que la prévention primaire par hypolipémiants est elle-même peu coûteuse (de l'ordre de 100€ par an), car elle repose sur des molécules génériques. Cette approche démontre que, même avec des hypothèses d'une faible efficacité préventive, le programme de dépistage a un rendement collectif probable largement inférieur à ce que l'on peut observer aujourd'hui pour de nouveaux traitements dans le domaine du cancer ou des maladies rares.

GÉRARD DE POUVOURVILLE

Économiste et professeur émérite à l'École Supérieure des Sciences Economiques et Commerciales (ESSEC)



PAROLE DE PATIENT : ANGELO GIANFRANCESCO, PATIENT ATTEINT D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HÉTÉROZYGOTE

Ce qui me choque profondément, c'est qu'on attend que vous fassiez un infarctus potentiellement mortel, ou un accident cardiovasculaire et que vous en gardiez de graves séquelles pour bénéficier de traitements innovants. Cela relève de choix politiques et financiers qui ne sont pas anodins, et cela en dit long sur les moyens qu'on donne au service public pour accomplir sa mission.

3.B Dépistage de l'Hypercholestérolémie familiale : deux expérimentations au Royaume-Uni et en France démontrent l'intérêt à déployer en population générale un dépistage précoce, facteur de prévention.

David S. Wald, Professeur à l'Université de Saint-George à Londres a conduit, en 2016, une étude (*Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care*) sur la base d'une expérimentation auprès de 10 095 enfants entre un et deux ans qui fait référence en Europe. Elle démontre l'efficacité clinique et économique du dépistage précoce de l'HF assorti d'un dépistage en cascade.

Objet de l'étude : Réaliser un dépistage par échantillon de sang capillaire systématique suivi d'un test ADN si le taux de cholestérol est soit supérieur à 1,35 multiples de la médiane, soit supérieur au 95^{ème} percentile (analyse de 48 mutations d'HF). Si le test est positif ou si le taux de LDL-cholestérol de l'enfant reste élevé trois mois plus tard, les parents sont systématiquement dépistés.

Résultat : Sur 10 095 enfants, 40 présentaient des résultats positifs au dépistage (soit 0,4%). Parmi eux, 32 enfants étaient porteurs d'une mutation responsable d'une HF et 8 autres non porteurs de mutation. En parallèle, 40 parents ont également eu un dépistage positif. En conclusion de l'étude, sur 1000 enfants dépistés, 8 personnes (4 enfants, 4 parents) présentaient des résultats de dépistage positifs pour l'HF et par conséquent un risque élevé de maladie cardiovasculaire.

L'intérêt complémentaire de l'étude était donc de détecter des parents souvent jeunes, avant d'éventuels accidents cardiovasculaires. En 2018, l'équipe de David S. Wald a poussé plus loin son expérimentation en intégrant un dépistage en cascade aux parents des enfants déjà identifiés. Avec cette nouvelle stratégie 6,4 nouveaux cas d'HF ont été détectés, soit un total, avec les deux études, de 14,6 personnes identifiées pour 1000 enfants initialement testés.

Rapporté au nombre de naissances en France, en 2018, cela pourrait représenter 10 915 personnes dépistées chaque année.⁴⁷

47- Dossier de presse de l'Association nationale des hypercholestérolémies familiales (ANHET.f) (2022)



Le dépistage enfants-parents

En 2020, David S. Wald et Jonathan Bestwick ont estimé que « *le dépistage en cascade enfants-parents était la stratégie la plus efficace comparée au dépistage en cascade à partir de cas index et comparé au dépistage en cascade parents-enfants.* »

Évaluation du coût du dépistage

David S. Wald et son équipe ont calculé, en 2016, le coût du dépistage « précoce », lequel « *s'élève à \$7 pour la mesure du taux de cholestérol, le séquençage ADN coûte \$300 par échantillon, et chaque personne testée positive en cascade coûte \$2900, sans compter les autres coûts annexes*⁴⁸. » Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume-Uni a donc estimé, sur la base d'une étude publiée en 2018, que les tests en cascade étaient rentables et que la combinaison d'une cascade de dépistage des enfants vers les parents serait rentable dans la durée⁴⁹. Les résultats de cette étude montrent que 25% des individus porteurs d'HF seraient identifiés dans un laps de temps de l'ordre de 47 ans pour le dépistage en cascade, de l'ordre de 12 ans pour le dépistage parents-enfants, et de l'ordre de 8 ans pour le dépistage en cascade enfants-parents⁵⁰.

En France, les enseignements de l'expérimentation DeCHOL13 menée dans les Bouches-du-Rhône en 2017 illustrent également l'efficacité du dépistage. L'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM), l'Union Régionale des Professionnels de Santé - Médecins Libéraux PACA, l'association de patients ANHET.f et les Unions Régionales des Professionnels de Santé Infirmiers, Biologistes et Pharmaciens PACA ont mis en place, à partir de 2017, dans les Bouches-du-Rhône, un programme

de structuration du parcours des patients atteints d'HF ayant pour objectif l'amélioration du dépistage génétique en cascade des patients, du traitement et du suivi dès le diagnostic.

Le programme DECHOL13 a été bâti autour des actions suivantes :

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

Cette expérimentation a montré un effet important sur le diagnostic des patients en augmentant de 80% le nombre de patients diagnostiqués (très majoritairement des cas index) durant 24 mois (du 01/11/2017 au 30/10/2019) par rapport à l'année antérieure. Depuis 2018, 200 nouveaux patients sont adressés par leur médecin traitant (ou un spécialiste libéral) à l'AP-HM pour test génétique à la recherche de mutation HF, et 45% des patients sont identifiés avec au moins une mutation génétique HF. Ce programme fonctionne toujours très bien et a d'ailleurs permis l'identification de 12 patients avec la forme grave et sévère homozygote.

Ces résultats ont permis de définir les besoins suivants pour un déploiement plus large du dispositif en PACA et un renforcement du dépistage en cascade :


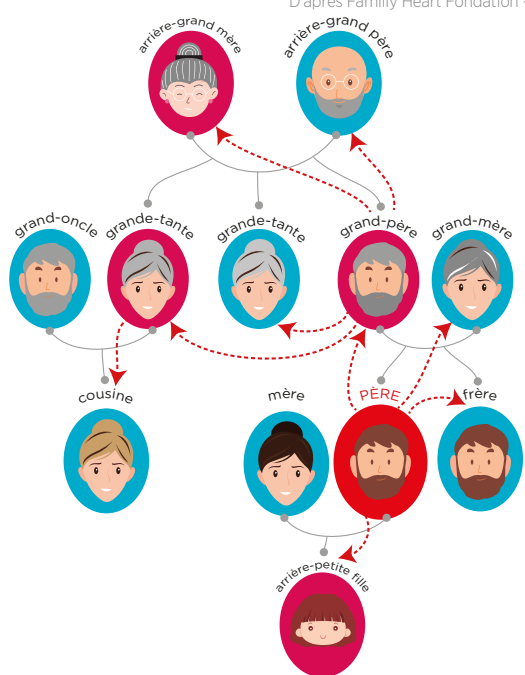
- ◆ Accompagnement des patients atteints dans le processus d'information de leur famille,
- ◆ Information et support pour les médecins généralistes, premiers acteurs de la cascade de dépistage,
- ◆ Mise en place et structuration d'une filière de soins spécifique pour les patients diagnostiqués.

Les résultats de cette expérimentation ont permis de recommander de dépister précocement les enfants dès le plus jeune âge, afin de commencer divers traitements, dès l'âge de six à dix ans.

48- WALD, David S, et al. (2016) Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. The New England Journal of Medicine, Vol. 375, p. 1628-1637

49- MCKAY AJ, et al. (2018) 'Universal screening at age 1-2 years as an adjunct to cascade testing for familial hypercholesterolaemia in the UK: A cost-utility analysis' Atherosclerosis, Volume 275, pp 434-443

50- WALD David S, BESTWICK Jonathan B, (2020) Reaching detection targets in Familial Hypercholesterolaemia; comparison of identification strategies. Atherosclerosis, Vol. 293, p. 57-61

DÉPISTAGE UNIVERSEL (systématique)	DÉPISTAGE EN CASCADE (à partir d'un cas index)
	<p>D'après Family Heart Fondation - 2017</p>  <p>dépistage en descendant et remontant sur ce schéma : à partir du père</p> <p>parent porteur d'HF</p>
<p>Dans l'article <i>Screening in children for familial hypercholesterolemia: start now</i>, Urh Groselj et al. (2022) relèvent que le dépistage universel, qui consiste en la mesure du taux de lipides de tous les enfants d'une classe d'âge, requiert que : « <i>la population subisse un dépistage des lipides sanguins (et éventuellement des tests génétiques ultérieurs) à un âge prédéfini, indépendamment des autres facteurs de risque</i>⁵¹ ».</p>	<p>Concernant le dépistage en cascade, il implique « <i>la recherche de cas parmi les parents d'un cas index (cas répertorié HF), et comprend habituellement des tests génétiques</i>⁵² ».</p>
AVANTAGES	
<p>Les professeurs David S. Wald et Jonathan Bestwick ont montré, dans un article publié en 2019, que la mise en œuvre d'un dépistage en cascade enfants-parents – lequel nécessite un dépistage universel pédiatrique – au Royaume-Uni permettrait de dépister un quart des malades atteints d'HF en environ 8 ans, contre 47 ans pour le dépistage en cascade⁵³.</p>	
INCONVÉNIENTS	
<p>Jusqu'en 2022, aucune étude internationale ne pouvait démontrer un rapport coût-efficacité systématiquement positif en faveur du dépistage universel en population générale au regard de la diversité des systèmes de soins et de la spécificité des contextes des pays (démographie, nombre de mutations génétiques par pays, etc.).</p>	<p>Une majorité des experts scientifiques observent que « le problème majeur du dépistage en cascade, c'est qu'il faut beaucoup de cas index. C'est ainsi que le dépistage généralisé en population est de plus en plus émergent⁵⁴ ». De plus, les cas index sont en général diagnostiqués à l'issue d'un événement cardiovasculaire précoce, entraînant un état de santé dégradé du malade porteur d'HF.</p>

51- GROSELJ Urh, et al. (2022) Screening in children for familial hypercholesterolemia: start now. European Heart Journal, Vol. 43, p. 3209-3212

52- GROSELJ Urh, et al. (2022) Screening in children for familial hypercholesterolemia: start now. European Heart Journal, Vol. 43, p. 3209-3212

53- WALD David S, BESTWICK Jonathan B, (2019) Integration of child-parent screening and cascade testing for familial hypercholesterolemia. J Med Screen, Vol. 26, Issue 2, p. 71-75

54- ANHET.f (2019) Réunion sur le dépistage pédiatrique de l'hypercholestérolémie familiale en France



3.C La Commission européenne recommande le dépistage précoce de l'Hypercholestérolémie familiale, alors qu'on observe, en Europe, une diversité des modalités de dépistage

Il existe deux grands types de méthodes de dépistage :

- ◆ le dépistage généralisé, dit universel, basé soit sur le bilan lipidique, soit la génétique, soit les deux sur une population,
- ◆ le dépistage en cascade, sélectif, à partir d'un cas index où seule une partie de la population est dépistée.

3.D Dépistage de l'Hypercholestérolémie familiale : la France, mauvaise élève de l'Europe

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) préconise le dépistage de l'HF depuis 1998⁵⁵. En 2021, sous la présidence slovène de l'Union européenne, des recommandations en matière de dépistage à l'attention des pays-membres ont été ainsi définies :

- ◆ Chaque pays devrait avoir un programme de dépistage de l'HF,
- ◆ Des stratégies de dépistage combinées (universelles, en cascade et opportunistes) devraient être mises en œuvre pour s'adapter au mieux au système de santé de chaque pays,
- ◆ Les gouvernements devraient apporter un soutien financier pour ces programmes et les soins connexes,

- ◆ Des recherches supplémentaires devraient être menées afin d'optimiser les soins et leur mise en œuvre⁵⁶.

En 2022, la Commission européenne a publié un rapport intitulé *Healthier Together EU Non-Communicable Diseases Initiative* qui expose diverses recommandations et initiatives prises à l'échelle européenne pour prévenir et lutter contre les maladies « non-transmissibles ». Le dépistage généralisé de l'HF y est identifié comme l'une des pratiques de référence pour les maladies « non transmissibles ».

Dépistage précoce et systématique : des pays montrent la voie

Slovénie : un pays précurseur

La Slovénie a suivi à la lettre les recommandations européennes en instaurant un système de dépistage universel. Depuis 1995, les enfants ont une analyse sanguine obligatoire avant l'école à quatre ans⁵⁷ qui intègre un bilan lipidique. S'il y a une suspicion d'HF, une recherche génétique est réalisée par un unique centre⁵⁸. En Slovénie, le taux de cholestérol de plus de 91% des enfants a été mesuré, et ces derniers ont effectué des tests génétiques, ce qui démontre l'acceptabilité du dépistage de l'HF⁵⁹.

République tchèque

En 2021, la République tchèque a lancé un projet pilote pour le dépistage universel de l'HF avec un test génétique de suivi pour les personnes dont le cholestérol dépasse le 85^{ème} percentile (supérieur à 253 mg/dL, soit supérieur à

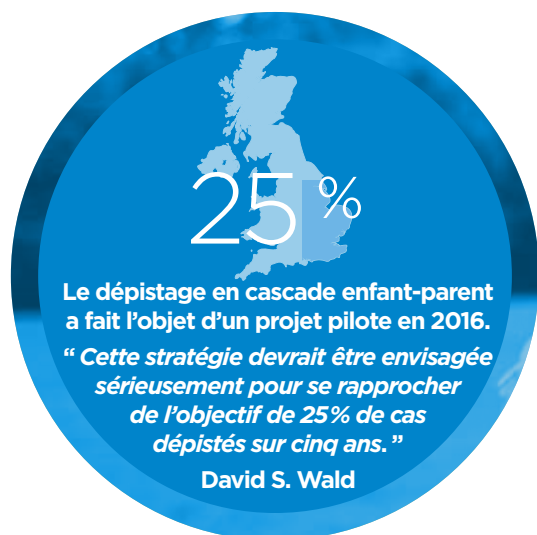
55- WHO Human Genetics Programme. (1999). Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation, Geneva, 4 September 1998. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346>

56- GROSELJ Urh, et al. (2022) Screening in children for familial hypercholesterolemia: start now. *European Heart Journal*, Vol. 43, p. 3209-3212

57- ANHET.f (2019) Réunion sur le dépistage pédiatrique de l'Hypercholestérolémie familiale en France

58- Dossier de presse de l'Association nationale des hypercholestérolémies familiales (ANHET.f) (2022)

59- GROSELJ Urh, et al. (2022) Screening in children for familial hypercholesterolemia: start now. *European Heart Journal*, Vol. 43, p. 3209-3212



6,54 mmol/L). Le programme de dépistage de la République tchèque a débuté en 1998 avec des tests opportunistes et un dépistage en cascade. Un réseau de 68 centres lipidiques a permis de dépister 8800 patients porteurs d'HF dont 647 enfants (soit 21% de toutes les personnes porteuses d'HF du pays). Le dépistage sélectif à l'âge de cinq ans chez les enfants qui ont des antécédents familiaux positifs de maladie cardiovasculaire prématurée (< 55 ans) est cependant obligatoire.

États-Unis

Un enfant sur cinq a une dyslipidémie. Alors que le *National Heart, Lung and Blood Institute* recommandait, dès 2011, de faire un dépistage universel du cholestérol chez tous les enfants de 9 à 11 ans puis un second entre 17 et 20 ans. Dans les faits, cette recommandation n'a pas été mise en œuvre.

Dépistage en cascade à partir d'un cas index :

Pays-Bas

« Les Pays-Bas ont adopté la technique du dépistage en cascade dès 1994. Le principe est le suivant : un test génétique gratuit est réalisé à partir des cas index auprès de toutes les personnes de la famille d'un patient dépisté. En remontant ou descendant l'arbre généalogique, on parvient ainsi à trouver un grand nombre de malades et ainsi traiter tous les membres de la famille atteints⁶⁰ ». Aux Pays-Bas, le dépistage génétique des enfants est une pratique acceptée, s'il y a un consentement parental, en cas de décès précoce d'un parent proche ou lorsque la filiation n'est

pas connue. Les autorités néerlandaises ont ainsi réussi à dépister 70% des patients HF en partant de seulement 237 cas index⁶¹. Aucun autre pays n'a réussi à ce jour à mettre en place un dépistage aussi efficace.

À noter : Aux Pays-Bas, où les lois sur la discrimination génétique sont plus strictes qu'aux États-Unis, moins de 10% de personnes parmi la population générale ont refusé les tests génétiques par crainte des conséquences sociales (emploi, assurance)⁶².

Royaume-Uni

Le dépistage en cascade enfant-parent a fait l'objet d'un projet pilote en Angleterre, en 2016, mais n'a pas encore été adopté et déployé. Pour David S. Wald et Jonathan Bestwick (2020) : « Cette stratégie devrait être envisagée sérieusement pour se rapprocher de l'objectif de 25% de cas dépistés sur cinq ans fixé par le National Screening Committee (Comité National de Dépistage / NSC) ».

Au Royaume-Uni, le NSC souligne que les enfants dépistés à l'âge de deux ans ne peuvent pas faire l'objet si tôt d'une prise en charge thérapeutique car il estime qu'à ce jour, il n'y a pas de traitement recommandé pour les très jeunes patients atteints d'HF.⁶³

POINT D'ATTENTION LA DISCRIMINATION GÉNÉTIQUE AU CŒUR DES QUESTIONS ÉTHIQUES RELATIVES AU DÉPISTAGE

Les auteurs de l'article *A proof-of-concept study of cascade screening for Familial Hypercholesterolemia in the US, adapted from the Dutch model (2021)* observent que le dépistage de l'Hypercholestérolémie familiale provoque une inquiétude des personnes dépistées face au risque de « discrimination génétique » dont ils pourraient être victimes. On notera qu'aux États-Unis, 25% des personnes refusent de participer à la recherche sur le séquençage génomique en raison de craintes de discrimination par les compagnies d'assurance⁶⁴. Cette question peut être un obstacle à l'acceptation des tests génétiques de dépistage de l'Hypercholestérolémie familiale aux États-Unis et pourrait l'être dans d'autres pays du monde.

60- GIDDING Samuel S, et al. (2023) Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public background and recommendations. European Society of Cardiology. Disponible à l'adresse suivante: (PDF) Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations (researchgate.net)

61- Dossier de presse de l'Association nationale des hypercholestérolémies familiales (ANHET.f) (2022)

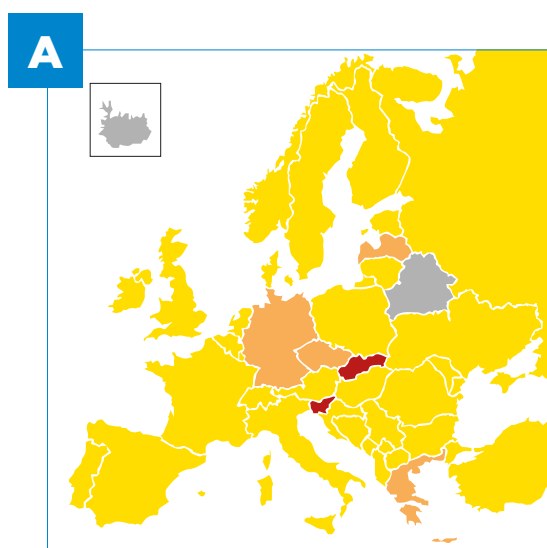
62- MCGOWAN Mary P, et al. (2021) A proof-of-concept study of cascade screening for Familial Hypercholesterolemia in the US, adapted from the Dutch model. American Journal of Preventive Cardiology, Vol. 6

63- Familial hypercholesterolaemia (child) - UK National Screening Committee (UK NSC) - GOV.UK (view-health-screening-recommendations.service.gov.uk)

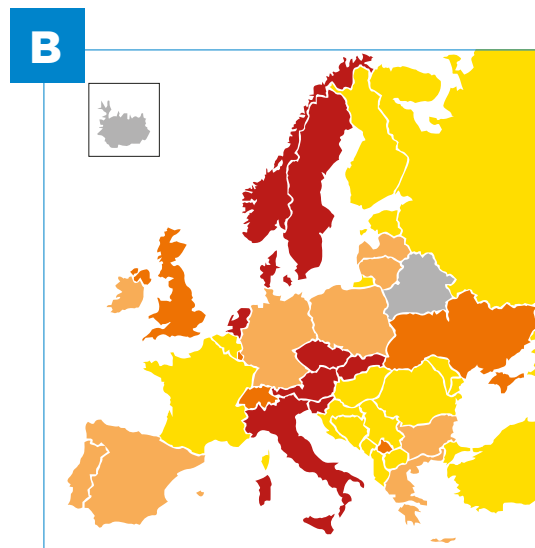
64- MCGOWAN Mary P, et al. (2021) A proof-of-concept study of cascade screening for Familial Hypercholesterolemia in the US, adapted from the Dutch model. American Journal of Preventive Cardiology, Vol. 6

Diversité des approches dans les pays d'Europe

CAMPAGNES DE DÉPISTAGE PÉDIATRIQUE EN EUROPE



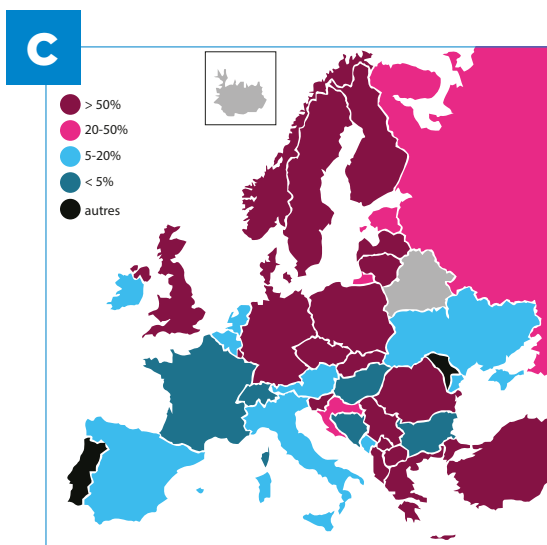
Mise en place d'un dépistage universel de l'Hypercholestérolémie familiale



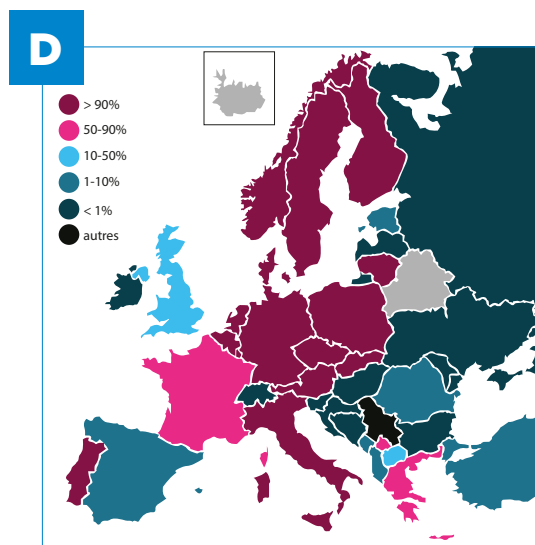
Mise en place d'un dépistage en cascade de l'Hypercholestérolémie familiale

- dépistage mis en place au niveau national, comme en Slovaquie.
- programme de dépistage organisé par un organisme de santé ou déployé à l'échelle régionale
- existence d'un programme de dépistage pilote
- aucun programme de dépistage. Parmi ces derniers figure la France.

ACCÈS À UN TEST LIPIDIQUE ET GÉNÉTIQUE EN EUROPE



Proportion d'enfants ayant accès au test lipidique dans le cadre de bilan pédiatrique



Proportion d'enfants ayant accès au test génétique dans le cadre du dépistage de l'Hypercholestérolémie familiale

Observations

En 2022, dans la majorité des pays européens, plus de 50% des enfants ont accès à un bilan lipidique, à l'exception de la France et de certains pays de l'Est.

Source : GIDDING, Samuel S, *et al.* (2023) Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public background and recommendations. European Society of Cardiology. Accessible à l'adresse suivante: (PDF) Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations (researchgate.net)

RECOMMANDATION DU COMITÉ DE NUTRITION DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PÉDIATRIE ET DE LA NSFA DE 2011

Le dépistage de l'Hypercholestérolémie familiale est recommandé chez l'enfant en cas d'antécédent familial. Par ailleurs, les experts scientifiques ajoutent qu'un dépistage de l'Hypercholestérolémie familiale généralisé à l'ensemble de la population pédiatrique âgée de trois à neuf ans serait souhaitable.

Questions à...

René Valéro

Des solutions thérapeutiques existent et des centres experts « de référence » ont été créés pour prendre en charge les malades, cependant, il n'y a toujours pas de dépistage généralisé par bilan lipidique auprès de la population générale. Pourquoi ?

C'est la politique de l'autruche ! Aujourd'hui nous disposons de tous les éléments scientifiques pour dire qu'il faut traiter précocement afin d'éviter des événements cardiovasculaires ultérieurs. C'est pourquoi, je plaide pour dépister précocement la maladie et pour la traiter le plus tôt possible. Il est vrai que certains médecins ont peur d'être débordés et donc ne veulent pas engager un dépistage de l'HF. Or, on a des centres de référence maillés sur le territoire. Les médecins généralistes peuvent donc orienter les jeunes patients vers des spécialistes de l'HF sans embouteiller les services pédiatriques ou les autres services hospitaliers.

Autre obstacle à surmonter : certains médecins sont réticents à traiter des enfants qui n'ont pas une concentration plasmatique de LDL-cholestérol clairement supérieure au seuil recommandé. C'est pourquoi le dépistage génétique va permettre de confirmer ou non l'HF chez des enfants qui seraient à la limite des critères de diagnostic de la maladie. Naturellement, on n'arrivera pas à dépister la totalité des enfants, mais ne pas faire de dépistage du tout c'est encore pire !

Aussi, dans le cadre de mes fonctions de président de la NSFA, je me suis fixé l'objectif de publier une recommandation sur le dépistage de l'HF en essayant de trouver le meilleur consensus entre les experts.

Quel protocole de dépistage vous semble le plus pertinent ?

Il y a un débat sur les âges pour le dépistage précoce : soit à deux ans chez le

médecin traitant ou le pédiatre, au moment de la visite obligatoire, soit à six ans, au moment de l'entrée de l'école. Mais ce n'est pas l'essentiel. La priorité, c'est d'avoir un protocole de dépistage précoce généralisé, en gardant en tête que la plupart de ces enfants ne seront pas traités avant l'âge de six ans.

Le dosage des lipides sur sang capillaire serait le protocole le plus adapté, puisque c'est une goutte de sang au bout de doigt, donc pas de prise de sang, même s'il faut travailler à fiabiliser ces données car on veut un diagnostic biologique précis.

À l'heure actuelle, on va faire une prise de sang aux enfants pour lesquels il y a une suspicion d'HF. Le problème que nous rencontrons est un biais de sélection. C'est-à-dire que les enfants que nous dépistons ont des parents qui sont eux-mêmes porteurs d'HF. Si on veut procéder à un dépistage systématique et universel sur des enfants qui n'ont pas d'antécédents connus, il y aura évidemment des réticences de la part des parents envers la prise de sang et/ou de la mise sous traitement. Mais à ce jour, pour une grande majorité des familles, les prises de sang sont acceptées, en pédiatrie notamment.

En tant que nouveau président de la NSFA, qu'attendez-vous des pouvoirs publics ?

Ce que je souhaite, c'est une vraie politique de dépistage universel, précoce et volontariste. Le deuxième point c'est de proposer une solution thérapeutique aux patients qui permette de réduire plus efficacement leur taux de cholestérol, en s'approchant le plus possible du seuil recommandé par les experts. On traite, souvent avec une statine, mais pas forcément à la bonne intensité. Et puis, il n'y a pas de réévaluation suffisante du traitement, avec notamment l'association de molécules comme l'ézétimibe ou les anti-PCSK9 pour atteindre les objectifs. Il faut que les pouvoirs publics nous donnent aussi les moyens de prescrire des solutions thérapeutiques, en prévention primaire, qui permettent aux patients de s'approcher des seuils de LDL-cholestérol recommandés.

RENÉ VALÉRO

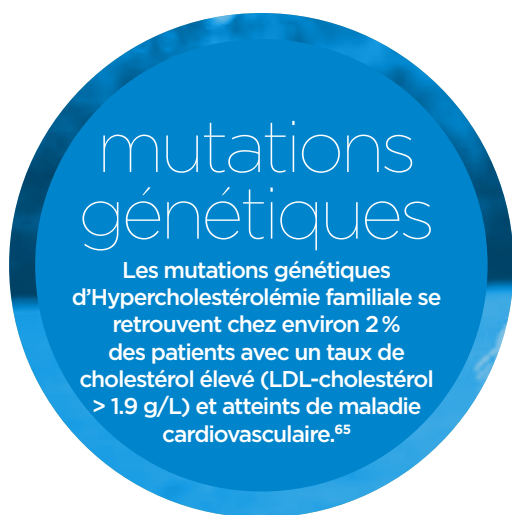
Chef du service de Nutrition-Maladies Métaboliques-Endocrinologie de l'Hôpital de la Conception, président de la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA), superviseur du parcours de soins DECHOL 13, investigateur du registre REFERCHOL

3.E Protocole et parcours de soins recommandés pour dépister précocement par bilan lipidique

Lors de la visite médicale obligatoire des deux ans chez un pédiatre, un médecin généraliste ou en protection maternelle et infantile (PMI), un dosage de cholestérol total simple et non-invasif est proposé aux parents. Si ces derniers acceptent, le professionnel de santé prélève une goutte de sang sur l'enfant, laquelle sera analysée par un laboratoire d'analyses médicales.

Si les résultats montrent un taux de LDL-cholestérol supérieur à la normale, le médecin prescrit la réalisation d'une prise de sang pour confirmer le diagnostic de la maladie (concentration plasmatique de LDL-cholestérol supérieure à 1,60g/L).

Dès lors qu'il y a suspicion d'une HF à l'issue de ce bilan lipidique, l'enfant est orienté vers un des 23 centres de référence pour réaliser un test génétique afin de confirmer le caractère génétique de la maladie.



Cette recherche génétique a pour objectif de découvrir la mutation à l'origine de l'HF, mais également de faire prendre conscience aux patients que l'anomalie n'est pas liée à un comportement alimentaire inadapté, et nécessite donc une solution thérapeutique sur le long terme, ainsi qu'une meilleure observance.

Compte tenu du risque élevé de transmission génétique possible, dès lors que l'enfant est



PAROLE DE PATIENT AYLIN FAKILI KIZILDERE, PATIENTE ATTEINTE D'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HOMOZYGOTE

La grossesse, quand on est porteuse de l'Hypercholestérolémie familiale homozygote, c'est prendre des risques, et en plus s'inquiéter et culpabiliser pour le cholestérol de ses enfants.

Ma mère par exemple culpabilise beaucoup, elle se dit que c'est à cause d'elle si ses enfants sont malades.

porteur de la maladie, un dépistage en cascade de la fratrie et de ses parents est réalisé.

Un bilan biologique lipidique complet est donc proposé aux membres de la famille par le centre de référence.

Si l'enfant est porteur d'HF hétérozygote ou homozygote, ce dernier devra suivre des règles hygiéno-diététiques dès le plus jeune âge. Concernant l'enfant ayant une forme homozygote, un suivi par des spécialistes (endocrinologue, cardiologue, etc.) est impératif afin d'évaluer les répercussions sur ses artères et ajuster les traitements dès le plus jeune âge, comme des séances de LDL-aphérèse à partir de cinq ans. Pour l'enfant ayant une forme hétérozygote, un traitement médicamenteux (statines) est envisagé par un spécialiste, à partir de huit ans, et ce en association du protocole nutritionnel déjà mis en place. Une surveillance biologique est pratiquée par le médecin traitant en lien avec un spécialiste d'un centre de référence.

En cas de taux anormalement élevé de LDL-cholestérol chez un des parents, un examen infra-clinique doit être prescrit pour caractériser des plaques coronaires existantes afin de prévenir la survenue d'évènement cardiovasculaire. Selon le taux de LDL-cholestérol, le parent est mis rapidement sous traitement.

La traçabilité du dépistage et le parcours de soins des patients doivent figurer dans leur carnet de santé numérique (Mon espace santé) pour permettre un meilleur suivi et prévenir un risque de rupture de soins.



David S. Wald

Professeur de cardiologie

au Wolfson Institute of Preventive Medicine de Londres

Quel est votre point de vue sur les stratégies de dépistage de l'HF en Europe et dans le monde en 2023 ?

Peu de pays dans le monde ont mis en place un programme de dépistage de l'HF. Or, le dépistage de l'HF devrait être proposé mais non imposé, à l'ensemble de la population, comme c'est le cas en Slovaquie pour les enfants âgés de quatre ans dans le cadre d'un bilan de santé précédant leur entrée à l'école primaire. Dans la plupart des cas, l'HF est diagnostiquée de manière opportuniste ou par le biais d'un dépistage en cascade à partir d'un parent porteur de la maladie.

Quelles sont les stratégies de dépistage actuellement en vigueur au Royaume-Uni ?

Au Royaume-Uni, trois approches coexistent :

- 1.** Le dépistage opportuniste à la suite d'un événement cardiovasculaire précoce.
- 2.** Le dépistage des personnes qui présentent un taux de cholestérol élevé, identifié dans le cadre d'un bilan de santé, proposé par le *National Health Service* (NHS) aux citoyens britanniques entre 40 et 70 ans.
- 3.** Le dépistage en cascade enfant-parent, assorti d'un dépistage en cascade de la famille élargie.

Quelles leçons tirez-vous des expérimentations réalisées au Royaume-Uni ?

Le dépistage enfant-parent a été expérimenté sur plus de 10 000 enfants au Royaume-Uni. Cela a permis d'identifier une quarantaine d'enfants et de parents atteints d'HF, et de dépister un grand nombre de malades au sein des familles avant la survenue d'événements cardiovasculaires. Cela constitue un progrès significatif en matière de prévention des

risques cardiovasculaires.

Ce dépistage universel enfant-parent est actuellement déployé dans le cadre d'un programme pilote national par l'intermédiaire du réseau britannique *Academic Health Sciences Network* (AHSN), qui vise à intensifier le dépistage de l'HF au Royaume-Uni. Le dépistage enfant-parent permet non seulement d'éviter l'apparition précoce d'une maladie cardiovasculaire chez l'enfant, mais aussi chez le parent atteint. Prévenir le décès prématuré d'un parent est un bénéfice considérable pour l'enfant, tant sur le plan affectif que social et économique.

Quels sont les obstacles actuels à un dépistage universel précoce de l'HF au Royaume-Uni ?

Nous avons connu deux obstacles au lancement du programme pilote de dépistage universel : la pandémie de Covid-19, survenue au moment du lancement et un problème relatif à l'éthique soulevé par une minorité de personnes qui questionnent « l'instrumentalisation des enfants » pour dépister les membres d'une famille potentiellement porteurs de l'HF. Cependant, une grande majorité de la population considère, au contraire, qu'il est tout à fait raisonnable et éthique de pouvoir identifier les enfants atteints d'HF dès leur plus jeune âge ; et en conséquence de prendre des mesures de prévention pour les membres des familles concernées.

Pourquoi dépister les enfants dès deux ans ?

C'est l'approche la plus efficace pour prévenir les événements cardiovasculaires précoces dus à l'HF. Le dépistage universel précoce devrait être proposé et non imposé à toutes les familles ayant des enfants en bas âge. Cette stratégie



s'est avérée socialement acceptable et par ailleurs, efficace et rentable. On peut observer que, dans le cadre de l'expérimentation nationale qui a été conduite, 88% des parents invités à faire dépister leurs enfants l'ont acceptée.

**Le dépistage
enfant-parent est
l'approche la plus
efficace pour prévenir
les évènements
cardiovasculaires
précoces dus à l'HF
chez l'enfant, mais aussi
chez le parent atteint.**

Le dépistage universel précoce pourrait-il être effectué par des médecins généralistes ?

La visite chez le médecin généraliste est l'opportunité idéale pour mettre en place une stratégie de dépistage de l'HF. Au Royaume-Uni, la plupart des enfants, si ce n'est tous, se rendent chez un médecin généraliste pour se faire vacciner à un âge précoce (environ 12 mois). De fait, la

combinaison du dépistage de l'HF et de la vaccination a été testée dans notre pays et en Australie, et s'est avérée probante.

Les tests génétiques sont aujourd'hui limités aux 5% d'enfants ayant un taux de cholestérol total parmi les plus élevés. Cela permet de concentrer les soins sur les personnes qui en ont le plus besoin et de réduire les coûts et la charge de travail des professionnels de santé.

Dépister doit permettre de résoudre l'équation suivante : déployer une démarche systématique de prévention des risques cardiovasculaires en ciblant une grande majorité de la population générale, et cela en minimisant les coûts et en limitant les désagréments pour les familles.

Comment le dépistage précoce universel de l'HF pourrait-il être déployé auprès de l'ensemble de la population au Royaume-Uni ?

Aucun dépistage n'est parfait, mais le dépistage enfant-parent, s'il est mis en œuvre de manière systématique va permettre d'identifier tous, ou presque tous, les jeunes de la population qui risquent de développer une maladie cardiovasculaire à un jeune âge en raison d'une HF, pathologie génétique héréditaire. Il existe des limites au dépistage : la réticence des parents qui refuseront de faire dépister leurs enfants, et qui donc ne permettront pas, notamment, d'identifier les familles présentant des mutations génétiques responsables de l'HF, dont certaines sont à ce jour inconnues.



Combat mené par ANHET.f, en France, et FH Europe*, en Europe, pour porter la voix des malades et des familles

LIONEL RIBES

Président de l'Association Nationale des Hypercholestérolémies familiales et Lipoprotéines(a) (ANHET.f), porte-parole en France de la voix des malades.

Le président d'ANHET.f, Lionel Ribes, refuse le *statu quo* et appelle à un dépistage précoce et universel de l'Hypercholestérolémie familiale (HF) par le déploiement d'un bilan lipidique simple et peu coûteux, « seule solution pour donner à chacun un accès à une juste prévention et une prise en charge efficace ».

Lionel Ribes souligne : « Alors que cette maladie est quarante fois plus fréquente que la mucoviscidose, elle ne fait pas l'objet d'une démarche de prévention responsable et systématique, critique pour éviter aux malades un ou des accidents cardiovasculaires à un âge précoce. L'HF tue aujourd'hui en France dans l'indifférence et l'ignorance générale. C'est inacceptable. Les porteurs d'HF sont sacrifiés sur l'autel de la santé publique en France. »

La méconnaissance de la maladie, l'indifférence tacite devant le risque mortel de malades qui s'ignorent, la lenteur à mettre en œuvre, en France, les recommandations européennes en matière de prévention, relèvent d'une faute lourde de l'État. Face à cette inertie, les patients et les familles sont mis dans l'impuissance.

Combien d'enfants devront

encore mourir à un âge précoce pour qu'enfin les pouvoirs publics se saisissent de cette urgence de santé publique ?

Malgré la gravité de la situation, relayée par notre association de patients, ANHET.f, l'État français ne juge pas nécessaire d'imposer un bilan lipidique obligatoire précoce, alors que plus de la moitié des pays européens l'ont mis en œuvre avec succès. Alors que des maladies génétiques, comme la mucoviscidose, bénéficient d'un dépistage précoce et d'une prise en charge dès le plus jeune âge, l'HF n'est pas dans le radar. Ni les professionnels de santé dans leur majorité, ni la population, ni les institutions n'identifient le danger. Personne ne se mobilise pour agir radicalement en matière de prévention, pourtant un axe fort promu par le ministère de la Santé et de la Prévention. L'État est donc indifférent aux drames que vivent les malades, aux souffrances de leur famille qui doivent se satisfaire d'un dépistage inefficace, au pire inexistant, au mieux aléatoire. Donc, l'État s'affranchit aujourd'hui de sa responsabilité de faire respecter un droit fondamental : l'accès à la santé pour tous.

*Le réseau européen des patients atteints d'Hypercholestérolémie familiale FH Europe, lancé en 2015

FOCUS

Vous observez qu'une année de traitement perdue signifie des pertes de chances et des années de souffrances supplémentaires. Considérez-vous que la réalisation d'un bilan lipidique soit nécessaire et facilement réalisable dans notre pays ?

La question du dépistage à un âge précoce de l'HF est centrale. Nous constatons que la France enregistre un vrai retard en matière de prévention. Pourtant, dépister l'HF, c'est éviter des coûts financiers significatifs et des drames humains familiaux. À cet égard, les traitements tels que les anti-PCSK9 devraient être accessibles en prévention primaire pour les patients HF à très hauts risques cardiovasculaires. Il faut cesser d'attendre cyniquement la survenue d'un accident cardiovasculaire lourd de conséquences pour prescrire cette solution thérapeutique. C'est aussi notre combat.

Quelles sont les attentes des personnes porteuses d'HF et de leur famille vis-à-vis des pouvoirs publics en matière de prise en charge de l'HF en France ?

Au-delà de l'aspect financier, les patients demandent une considération humaine de leur maladie. La récente recommandation de la HAS est éloquent. Sur la base de données économiques dont elle dispose, la HAS privilégie un dépistage à partir d'un cas index à un dépistage systématique, du fait de son rapport coûts-efficacité supposé. La vie des malades se résume donc à la compilation de données économiques dont la fiabilité n'est pas prouvée : quel cynisme ! Plus que jamais, nous demandons une véritable considération humaine et responsable, qui prenne en compte le coût « moral » et social de la pathologie pour les patients. Notre association demande qu'enfin l'HF soit reconnue et considérée dans les actes au niveau de gravité qu'elle représente.

Les pays qui réussissent le mieux sont ceux qui investissent dans la prévention et s'engagent à procéder à un dépistage précoce dès l'enfance.

MAGDALENA DACCORD
Directrice générale de FH Europe, qui milite pour un dépistage pédiatrique précoce de l'HF en Europe.

Il n'existe pas de modèle unique, ni de stratégie de dépistage adaptée à tous les contextes, mais des bonnes pratiques qui peuvent servir de guide pour adapter le modèle à un système de santé spécifique dans un pays donné. En Europe, certains pays comme la Slovaquie, les Pays-Bas, la Norvège

et la Tchéquie ont ouvert la voie au dépistage pédiatrique de l'HF. D'autres pays financent et mettent progressivement en œuvre de tels programmes de dépistage, à l'échelle nationale (comme en Croatie, Pologne, Bulgarie), régionale (en Allemagne, Autriche, Espagne) ou sous forme de projets pilotes – allant même jusqu'au dépistage néonatal. Dans le cas de la France, un modèle élaboré en tenant compte du parcours de soins pédiatriques existant à l'échelle nationale (*i.e.* campagnes de vaccination, visites médicales scolaires, etc.) et en utilisant les meilleures pratiques d'autres pays offre des options possibles.

En 2020, le dépistage pédiatrique de l'HF de FH Europe a été adopté par le portail des meilleures pratiques de la Commission européenne afin de fournir des solutions aux États-membres de l'Union européenne.

La mise en œuvre réussie d'un programme de dépistage pédiatrique requiert d'être bien intégré dans le système de santé et de prévention existant ; par exemple les visites médicales obligatoires pour les enfants, le calendrier de vaccination. Ensuite, l'introduction d'habitudes de vie saines dès le plus jeune âge, telles qu'un régime pauvre en graisses, une activité physique régulière et l'absence de tabagisme, associée à un traitement médicamenteux, permettrait de prévenir l'apparition de maladies cardiovasculaires chez ces enfants (à condition qu'ils adhèrent et respectent le traitement et les règles hygiéno-diététiques).

Le dépistage pédiatrique de l'HF passe en premier lieu par une analyse sanguine, peu coûteuse. Ce test peut être associé au dépistage d'autres maladies telles que le diabète de type 1 pour le rendre plus rentable et plus complet afin de prévenir les maladies cardiovasculaires. Cependant, tout modèle de dépistage doit être élaboré en tenant compte du système de soins de santé national. Il est également recommandé de tenir compte des lignes directrices nationales en matière de traitement des enfants.

LA CONFÉRENCE DE PRAGUE DU 6 SEPTEMBRE 2022

UNE ÉTAPE FRANCHIE POUR LE DÉPISTAGE PRÉCOCE EN EUROPE

La déclaration de Prague est un appel à l'action pour les décideurs nationaux, européens et internationaux. Elle apporte des solutions aux obstacles identifiés dans les pays d'Europe pour la mise en œuvre du dépistage pédiatrique de l'HF, et engage les pays à aller de l'avant.⁶⁶

66- BEDLINGTON Nicole, *et al.* (2022) The time is now: Achieving FH paediatric screening across Europe - The Prague Declaration. GMS Health Innovation and Technologies, Vol. 16



Détail des cinq propositions

Proposition 1.

Lancer le dépistage précoce universel de l'Hypercholestérolémie familiale et structurer le parcours de soins pédiatriques



1-2 Dépister l'Hypercholestérolémie familiale auprès de tous les enfants dès l'âge de deux ans dans le cadre d'un parcours de soins décrit ci-dessous

- ◆ Proposer systématiquement aux parents un bilan lipidique de leur enfant, entre deux et huit ans, pour doser le LDL-cholestérol.
- ◆ Lors de la visite médicale obligatoire des deux ans chez un pédiatre, un médecin généraliste ou en PMI, un dosage de cholestérol total (par goutte de sang capillaire au bout du doigt) est proposé aux parents. Ce protocole simple et non-invasif est une condition importante de l'acceptabilité des parents. Ce prélèvement sera analysé par un laboratoire d'analyses médicales.
- ◆ Si les résultats montrent une concentration de cholestérol total supérieure à la normale, le médecin prescrit une prise de sang pour confirmer le diagnostic de la maladie (concentration plasmatique de LDL-cholestérol supérieure à 1,60g/L).
- ◆ Dès lors qu'il y a confirmation d'une HF, l'enfant est orienté vers un des 23 centres de référence

pour réaliser un test génétique afin de confirmer le caractère génétique de la maladie. Cette recherche génétique a pour objectif de découvrir la mutation à l'origine de l'HF, mais également de faire prendre conscience aux patients que l'anomalie n'est pas liée à un comportement alimentaire inadapté, et nécessite donc une solution thérapeutique sur le long terme, ainsi qu'une bonne observance.

1-2 Définir des règles hygiéno-diététiques dès le plus jeune âge dès lors que l'enfant est dépisté

◆ Dès lors que l'enfant est diagnostiqué atteint d'HF hétérozygote ou homozygote, ce dernier devra suivre des règles hygiéno-diététiques, même dès le plus jeune âge.

◆ Concernant l'enfant ayant une forme homozygote, un suivi par des spécialistes (endocrinologue, cardiologue, etc.) est impératif afin d'évaluer les répercussions sur ses artères et débiter les traitements dès le plus jeune âge, comme des séances de LDL-aphérèse à partir de cinq ans.

◆ Pour l'enfant ayant une forme hétérozygote, un traitement médicamenteux (statines) est envisagé à partir de huit ans par un spécialiste et ce, en association au protocole nutritionnel déjà mis en place. Une surveillance biologique est pratiquée par le médecin traitant, en lien avec un spécialiste d'un centre de référence.

Il est indispensable de repérer très précocement les patients atteints d'HF, cela repose sur :

- un dépistage universel effectif,
- le repérage des signes cliniques spécifiques,
- chez l'adulte, par l'utilisation par les praticiens du *Dutch Lipid Clinic Network Score* (DLCNS),

1-3 Dépister les parents et les fratries des enfants porteurs d'Hypercholestérolémie familiale

◆ Compte tenu du risque élevé (50%) de transmission génétique possible dès lors que l'enfant est porteur de la maladie, un dépistage de la fratrie et de ses parents est réalisé. Un bilan biologique lipidique est donc proposé aux membres de

la famille par le centre de référence. Soulignons qu'il est important de renforcer l'acceptabilité du dépistage de l'HF des membres des familles des porteurs de la maladie.

◆ En cas de concentration anormalement élevée de LDL-C chez un des parents, des examens d'imagerie cardiovasculaire à la recherche de dépôts artériels de cholestérol (*i.e.* athérome) seront proposés aux parents afin de prévenir la survenue d'accidents cardiovasculaires. Selon la concentration de LDL-C, le parent peut alors être mis sous traitement médicamenteux, et il sera encouragé à suivre des recommandations nutritionnelles et une activité physique de prévention primaire cardiovasculaire. Le sevrage tabagique sera fortement recommandé si nécessaire.

◆ Il conviendra de faire figurer le dépistage et le parcours de soins des patients dans le carnet de santé de l'enfant, intégré prochainement, sous la forme numérique à Mon Espace Santé⁶⁷, pour permettre un meilleur suivi et prévenir un risque de rupture de soins.

La faisabilité d'un dépistage systématique tel que décrit ci-dessus et d'un parcours de soins spécifique sont non seulement déjà bien documentés dans la littérature médicale (David S. Wald *et al.*, 2016) mais existent depuis plusieurs décennies dans certains pays européens comme la Slovaquie, notamment.

En France, une expérimentation se rapprochant de ce type de parcours de soins existe en région Provence-Alpes-Côte d'Azur depuis 2017, il s'agit du programme DECHOL13 développé en partenariat avec l'agence régionale de santé (ARS), les médecins généralistes, les laboratoires biologiques de ville et le CHU de Marseille (pilote : Pr Sophie Béliard-Lasserre).

En conclusion, tous les éléments existent pour permettre à la France de réaliser ce bond en avant dans la prise en charge de cette maladie, la plus fréquente des maladies génétiques, qui est traitable et pourtant méconnue par 95% des patients actuellement.

67- Espace numérique de santé pour tous les usagers en France.

1-4 Améliorer les techniques de dépistage

◆ Il est nécessaire de renforcer l'investissement public en matière de recherche pour développer des techniques pédiatriques de dépistage non invasives ou améliorer les procédés existants tels que le dosage de LDL-cholestérol par prélèvement de goutte de sang.

Proposition 2.

Engager un dispositif de formation de grande ampleur des médecins praticiens et des étudiants en médecine pour renforcer le diagnostic et la prise en charge de l'Hypercholestérolémie familiale



2-1 Former les médecins et les étudiants en médecine aux maladies dyslipidémiques

L'information et la formation des étudiants en médecine et des médecins praticiens doit être significativement améliorée dans le domaine des maladies du métabolisme lipidique.

◆ Pour les premiers, il s'agira de renforcer l'étude des dyslipidémies et notamment celle de l'HF dans le cadre de leur cursus universitaire avec une approche pragmatique.

◆ Il conviendrait d'intégrer un cursus spécifique sur les dyslipidémies dans le cadre du deuxième cycle d'études médicales (entre la troisième et sixième année d'études) ou en formation continue à partir du troisième cycle d'études médicales (internat).

◆ Le diplôme d'études spécialisée (DES) de médecine générale, cardiologie, pédiatrie,

endocrinologie-diabétologie-nutrition, médecine interne devrait intégrer un corpus et une évaluation sur les maladies dyslipidémiques, centrés sur l'histoire des patients et la simulation.

◆ Pour les seconds, la Formation Continue Médicale (FMC) doit s'emparer du sujet avec l'aide des associations de médecins et des sociétés savantes (en cardiologie, en néphrologie, en endocrinologie et sur l'athérosclérose...). Globalement, c'est l'interrogatoire des parents des jeunes enfants, la prescription médicamenteuse et le suivi médical qui doivent être significativement améliorés. Les ARS piloteraient les dispositifs de formation continue des médecins praticiens en région, conformément à leurs missions, et ainsi qu'elles le font pour la formation à d'autres pathologies comme les cancers du sein ou du côlon.

2-2 Former, recruter et reconnaître le rôle des conseillers en génétique et des infirmières en pratique avancée (IPA) dans le dépistage et le traitement de l'HF

◆ À ce jour, en très faible nombre, notamment dans les services hospitaliers, les conseillers en génétique doivent faire l'objet d'un plan de formation national accéléré. Dédiés principalement aux services de cancérologie et de néonatalité, ils doivent être recrutés rapidement dans les services dédiés à la prise en charge de l'HF, la plus fréquente des maladies génétiques.

◆ Il s'agira de doter ces professionnels de santé d'un statut attractif conforme aux rôles et responsabilités qu'ils exercent (dépistage, lien entre les malades et les professionnels de santé...) pour les recruter et les fidéliser.

Par ailleurs, les patients atteints d'HF ont besoin d'un interlocuteur de référence dans le cadre de leur parcours de soins. Les infirmières en pratique avancée (IPA), une fois formées à la pathologie de l'HF, sont en mesure d'être les référentes des malades atteints d'HF, à l'hôpital comme dans les centres de référence.

◆ Il faut donc renforcer la formation des IPA : le centre d'expertise des dyslipidémies rares

(CEDRA), créé depuis peu à Marseille, piloté par le Professeur Sophie Béliard-Lasserre, pourrait former un vivier d'IPA spécialistes de l'HF.

◆ Dans le cadre du cursus de formation des IPA, des cours sur les dyslipidémies génétiques athérogènes pourraient être dispensés, et seraient approfondis les enjeux liés au tabagisme et au diabète.

◆ Les infirmières ASALÉE⁶⁸, formées sur les maladies chroniques liées en partie aux risques cardiovasculaires (diabète, hypertension, dyslipidémies...), peuvent également jouer un rôle essentiel dans la prise en charge des risques cardiovasculaires générés par l'HF.

Proposition 3.

Améliorer la prévention primaire des patients atteints d'Hypercholestérolémie familiale



◆ Pour remédier au déficit de prise en charge : autoriser la prescription et le remboursement des médicaments anti-PCSK9 pour les patients adultes atteints d'Hypercholestérolémie familiale hétérozygote qui ne sont pas aux objectifs de prévention primaire (LDL-C > 0.70 g/l) et suivent un traitement hypolipémiant maximal toléré (statines, ézétimibe, etc.).

◆ Favoriser le remboursement du dosage de la Lipoprotéine (a) (Lp(a)), actuellement facturé 17€. Ce facteur additif d'athéromatose doit être dosé au moins une fois chez tout patient HF.

◆ Proposer systématiquement un bilan biologique lipidique quel que soit l'âge du sujet lors de la délivrance d'un certificat médical pour l'acquisition d'une licence sportive.

Proposition 4.

Faciliter l'accès aux traitements des malades atteints d'Hypercholestérolémie familiale



◆ L'accès aux traitements doit impérativement être facilité en levant les obstacles administratifs qui impactent la continuité des soins pour les malades. À cet effet, la demande d'accord préalable au médecin conseil doit être facilitée.

On observe en effet que les patients atteints d'HF ont un accès difficile à leurs traitements dès lors que ceux-ci nécessitent l'accord du médecin conseil départemental (notamment pour les anti-PCSK9). La prescription des anti-PCSK9 requiert en effet une demande d'accord préalable (DAP) au médecin conseil, à renouveler tous les ans.

Contrairement aux autres DAP, le médecin conseil doit répondre dans les quinze jours et donner un avis positif ou son refus ; l'absence de réponse ne vaut pas un accord. Faute de cet accord écrit, le pharmacien ne délivre pas le traitement au patient.

Les médecins hospitaliers n'ayant pas la possibilité d'avoir un compte Ameli Pro comme les médecins libéraux, ces professionnels sont donc obligés de remplir un formulaire CERFA dédié, que le patient envoie au médecin de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) de son département. Malheureusement, du fait d'une saturation des services de la CPAM, les patients, soit réceptionnent tardivement la demande d'accord préalable validée par le médecin conseil, soit ne la réceptionnent jamais.

Confrontés à une procédure complexe et lente d'obtention de l'accord préalable du médecin conseil départemental, les patients se résignent à interrompre leur traitement ou à ne pas le prendre, ce qui constitue des pertes de chance. Les médecins, pour leur part, subissent ces complexités

68- Le protocole de coopération ASALÉE a pour objectif d'améliorer la prise en charge des maladies chroniques par une coopération entre infirmiers et médecins généralistes. Il concerne deux dépistages et deux suivis de pathologies chroniques.

et défaillances administratives récurrentes qui impactent le temps de soins dédié aux patients et la continuité de leur prise en charge.

◆ Pour cela, les hôpitaux doivent être à l'avenir dotés d'un compte Ameli Pro permettant une gestion rapide et une traçabilité de la demande d'accord préalable au médecin conseil.

◆ Une solution plus simple serait de ne plus soumettre à autorisation préalable la prescription des traitements, en considérant le professionnel de santé pleinement responsable de la prescription.

Proposition 5.

**Développer en priorité
l'accompagnement médico-social
des patients lourdement touchés
par la maladie et ceux en situation
de précarité**



Le fardeau de l'HF a des impacts significatifs sur la vie familiale, sociale et professionnelle des patients. Pour ceux en situation de précarité, notamment éligibles aux soins de recours, le poids de la maladie renforce leurs difficultés économiques et d'intégration.

Qu'il s'agisse de l'observance des traitements, de la gestion des facteurs aggravants de la maladie (polyopathologies) ou d'une grossesse, le besoin d'accompagnement et d'échanges réguliers avec les professionnels de santé et entre patients est déterminant pour surmonter durablement les difficultés entraînées par la maladie.

◆ L'accompagnement, prioritairement, des patients lourdement touchés et en difficultés, doit être pris en charge par des assistantes sociales pour faciliter, notamment, leur accès aux soins.

◆ Des ateliers d'éducation thérapeutique (ETP) doivent ainsi être proposés dans le cadre du centre d'expertise des dyslipidémies rares (CEDRA) pour améliorer le parcours de vie des patients dans le cadre de leur parcours de soins.

◆ Pour les patients atteints d'HF qui relèvent d'une prise en charge par LDL-aphérèse, un accompagnement spécifique doit être déployé :

- Des aménagements et aides pour concilier vie professionnelle et soins, au regard de la lourdeur du traitement. Un travail de fond doit être mené pour faire évoluer le droit du travail des personnes porteuses d'une maladie rare.

- La suppression des trois jours de carence. À l'heure actuelle, un patient sous affection de longue durée (ALD) doit perdre trois jours de salaire tous les trois ans. Nous demandons que ces jours de carence soient supprimés. En effet, ces patients, en plus de la lourdeur de la pathologie et des traitements, des risques accrus de pertes d'emploi au vu des absences répétées, ne doivent pas subir des pertes de revenus les mettant davantage en précarité financière.

- Un accès à un soutien psychologique, prioritairement pour les malades atteints de la forme homozygote ou hétérozygote sévère. Ce dispositif requiert le recrutement renforcé de psychologues dans les centres spécialisés pour l'HF.



Glossaire

Toutes ces définitions, sauf cas contraire, sont issues du Vidal.

Allèle : Variante d'un gène, résultant d'une mutation et héréditaire, assurant la même fonction que le gène initial mais selon ses modalités propres (Source : Larousse)

Anti-PCSK9 : En complément d'autres traitements hypolipémiants, ces puissants médicaments sont conçus pour se lier à une protéine appelée PCSK9 qui a un rôle dans la capacité du foie à assimiler le cholestérol. En se liant et en inhibant la protéine PCSK9, ces anticorps monoclonaux augmentent la quantité de cholestérol entrant dans le foie et diminuent ainsi le taux de cholestérol dans le sang.

Apolipoprotéine B (ApoB) : Protéine de liaison des lipides circulant dans le sang des vertébrés, composant principal des lipoprotéines de basse et de très basse densité (LDL et VLDL). (Source : Académie nationale de médecine)

Apolipoprotéine E (ApoE) : Protéine jouant un rôle important lors de l'élimination des lipoprotéines par le foie. Les mutations de cette protéine sont impliquées dans certaines dyslipidémies. (Source : Hôpitaux Universitaires Genève)

Arcs cornéens : Anneau cornéen gris opaque de surcharge lipidique en périphérie de la cornée. (Source : Académie nationale de médecine)

Athérosclérose : L'athérosclérose se caractérise par le dépôt d'une plaque essentiellement composée de lipides (athérome) sur la paroi des artères. À terme, ces plaques peuvent entraîner la lésion de la paroi artérielle (sclérose), conduire à l'obstruction du vaisseau, ou encore se rompre, avec des conséquences souvent dramatiques. (Source : inserm.fr)

Cholestérol : Le cholestérol est un corps gras fabriqué par le foie et qui se trouve également dans l'alimentation. C'est un élément indispensable à la synthèse de nombreuses hormones, mais aussi à la structure de la membrane qui entoure les cellules.

Cholestérol HDL : Le cholestérol HDL (lipoprotéines de haute densité) ou « bon cholestérol », piège le cholestérol qui se trouve en trop grande quantité dans le sang et stimule son élimination par le foie. Il a donc plutôt pour effet de réduire le taux de maladies cardiovasculaires.

Cholestérol LDL : Les lipoprotéines de basse densité LDL-cholestérol, ou « mauvais » cholestérol, sont particulièrement riches en cholestérol, qu'elles sont susceptibles de déposer sur la paroi des artères (Source : Larousse médicale)

Diabète : Le diabète est une maladie chronique caractérisée par un excès durable de glucose dans le sang, appelé hyperglycémie. (Source : Inserm.fr)

Dyslipidémie : Hyper ou hypolipidémie par un taux de cholestérol ou de triglycérides dans le sang supérieur à la normale.

Épigénétique : L'épigénétique correspond à l'étude des changements dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. (Source : inserm.fr)

Ezétimibe : Substance active (médicament) qui inhibe l'absorption intestinale du cholestérol. Cette substance est réservée aux cas où les statines seules ne constituent pas un traitement efficace ou suffisamment bien toléré.

Fibrates : Les médicaments de la famille des fibrates diminuent la concentration des triglycérides et peu celle du taux plasmatique de cholestérol LDL-cholestérol.

Hypercholestérolémie : Concentration plasmatique élevée de LDL-cholestérol ou « mauvais cholestérol » élevée (Source : Académie nationale de médecine)

Hypertension : La pression du sang dans les artères est trop élevée (au-delà de 14). L'hypertension artérielle est l'un des principaux facteurs de risque des maladies cardiaques, de l'insuffisance rénale, et des accidents vasculaires cérébraux ou AVC. Elle apparaît généralement avec l'âge, souvent accompagnée d'un excès de poids.

Hypolipémiant : Médicament destiné à faire baisser les taux plasmatiques LDL-cholestérol et/ou de triglycérides dans le sang.

Inhibiteurs de ANGPTL3 : Anticorps en cours de développement dirigés contre une protéine angiopoïétine like 3 impliquée dans le métabolisme des lipides
(Source : Pr. Catherine Boileau)

Ischémie : L'ischémie désigne la diminution de l'apport de sang artériel au niveau d'un organe. (Source : *inserm.fr*)

LDL-aphérèse : La LDL-aphérèse est une technique invasive d'épuration du sang semblable à la dialyse qui permet d'abaisser mécaniquement le taux de cholestérol. (Source : Pr. Samir Saheb)

Lipoprotéine : Substance formée par l'association de protéines (appelées apolipoprotéines) et de lipides (cholestérol, triglycérides). Les lipoprotéines assurent le transport des lipides (notamment du cholestérol) dans le sang. (Source : *Larousse médical*)

Plasma sanguin : Partie liquide du sang dans laquelle circulent les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes). (Source : *dondesang.efs.sante.fr*)

Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) : Protéine responsable de la dégradation du récepteur au LDL-cholestérol.

Récepteur LDL : Le récepteur du LDL est une protéine indispensable au retrait du LDL-cholestérol dans le sang, située à la surface des cellules, surtout au niveau du foie. (Source : *Institut de cardiologie de l'université d'Ottawa*)

Statines : Ce sont les médicaments hypolipémiants qui sont prescrits en première intention lorsqu'un traitement médicamenteux est nécessaire pour réduire le cholestérol plasmatique. Ils permettent de baisser efficacement le taux de cholestérol dans le sang en bloquant une enzyme (HMG-CoA réductase) qui participe à sa synthèse dans l'organisme.

Triglycérides : Lipide composé de trois molécules d'acide gras reliées à une molécule de glycérol, constituant la majeure partie des lipides alimentaires et aussi des lipides de l'organisme stockés dans le tissu adipeux. On les trouve aussi dans le sérum sanguin, où ils circulent couplés à des protéines spécifiques.
(Source : *Larousse médical*)

Xanthomes : Petite tumeur bénigne formée de macrophages (grandes cellules ayant la propriété d'ingérer et de détruire de grosses particules) riches en dépôts lipidiques. Les xanthomes forment des taches ou des nodules sous-cutanés, souvent jaunes, parfois rouges ou bruns. (Source : *Larousse médical*)

Bibliographie

- ADEMI Z, NORMAN R, PANG J, LIEW D, ZOUNGAS S, SIJBRANDS E, FERENC BA, WIEGMAN A, WATTS GF. *Health economic evaluation of screening and treating children with familial hypercholesterolemia early in life: Many happy returns on investment?* *Atherosclerosis*. 2020 Jul;304:1-8.
- ALOTHMAN L, BÉLANGER AM, RUEL I, BRUNHAM LR, HALES L, GENEST J, et al. (2022) *Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of clinical lipidology*, Vol. 16, Issue 1, pp. 52-65
- BANERJEE Ambuja et al. (2019) *The Lifelong Burden of Homozygous Familial Hypercholesterolemia*. *Canadian Journal of Cardiology*, Vol. 35, Issue 10, p. 1419-1419
- BELIARD-LASSERRE Sophie (2018) *Nouveaux traitements des dyslipidémies : la révolution des biothérapies*. *MCED* Vol. 95, p. 65-69
- BELIARD-LASSERRE Sophie et al. (2018) *Hypercholestérolémie familiale peu diagnostiquée, insuffisamment traitée*. Enquête auprès de 495 médecins. *La Presse Médicale*, Vol. 47, Issue 9, p.159-167
- BHESHTI SO, MADSEN CM, VARBO A, NORDESTGAARD BG (2020) *Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects*. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 75, Issue 20, pp. 2553-66
- BRUCKERT Éric, GALLO Antonio (2017) *L'Hypercholestérolémie familiale*. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, Vol. 201, p. 1323-1334
- CATAPANO Alberico Luigi et al. (2017) *Anti-PCSK9 antibodies for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: patient selection and perspectives*. *Vascular Health and Risk Management*, Vol. 13 p. 343-351
- CUCHEL Marina et al. (2014) *Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management*. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*, Vol. 35, p. 2146-2157
- CUCHEL Marina et al. (2023) *2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance*. *European Heart Journal*, Vol. 00, pp. 1 - 15
- DEFESCHE JC, GIDDING SS, HARADA-SHIBA M, HEGELE RA, SANTOS RD, WIERZBICKI AS (2017) *Familial hypercholesterolaemia*. *Nature Reviews Disease Primers*, Vol.3, Article Numéro 17093, p. 1-20. doi: 10.1038/nrdp.2017.93. PMID: 29219151 Review
- DESCHAMPS Olivier S. (2016) *Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle classe d'hypolipémiants*. *Louvain med*, Vol. 135, Issue 5, p. 291-297
- DURLACH Vincent, ANGLÉS-CANO Eduardo (2022) *Lipoprotéine(a): consensus de la NSFA 2021*. *La revue du praticien*, Vol. 72
- DURLACH V, BONNEFONT-ROUSSELOT D, BOCCARA F et al. *Lipoprotéine(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease*. A consensus statement from the Nouvelle Societe Francophone d'Atherosclerose (NSFA). *Arch Cardiovasc Dis* 2021;114:828-47
- EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC) (2013) *Global perspective of familial hypercholesterolemia: cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration*. *The Lancet*
- FARNIER Michel et al. (2013) *Diagnostic et traitement des Hypercholestérolémies familiales (HF) chez l'adulte : recommandations de la Nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA)*. *La presse médicale*, Vol. 42, Issue 6, p. 930-950
- FERRIERES Jean (2019) *Hypercholesterolemia and coronary artery disease: A silent killer with several faces*. *Archives of Cardiovascular Disease*, Vol. 112, p. 75-78
- FERRIERES Jean et al. (2022) *Burden of cardiovascular disease in a large contemporary cohort of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia*. *Atherosclerosis Plus* Vol. 50, pp. 17-24
- GIDDING Samuel S et al. (2023) *Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public background and recommendations*. *European Society of Cardiology*
- GIRARDET J-P et al. (2011) *Prise en charge des Hypercholestérolémies de l'enfant: recommandations du Comité de nutrition de la Société Française de pédiatrie et de la Nouvelle société française d'athérosclérose*. *Archive de pédiatrie*, Vol. 11, p. 217-229
- GROSELJ Urh et al. (2022) *Screening in children for familial hypercholesterolemia: start now*. *European Heart Journal*, Vol. 43, p. 3209-3212
- HOLLMAN G, GULLBERG M, Ek AC, ERIKSSON M,

- OLSSON AG (2002) *Quality of life in patients with familial hypercholesterolaemia*. Journal of internal medicine, Vol. 251, Issue 4, pp. 331-337
- IBARRETXE Daiana *et al.* (2018) *Detecting familial hypercholesterolemia earlier in life by actively searching for affected children: The DECOPIN project*. Atherosclerosis, Vol. 278, p. 210-216
- KOSKINEN JS *et al.* (2023) *Childhood Dyslipidemia and Carotid Atherosclerotic Plaque in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*. Journal of the American Heart Association, Vol. 12
- KRAMER AI, AKIOYAMEN LE, LEE S, BÉLANGER A, RUEL I, HALES L, *et al.* (2022) *Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis*. European journal of preventive cardiology, Vol. 29, Issue 5, pp. 817-828
- LEREN TP, BOGSRUD MP (2021) *The importance of cascade genetic screening for diagnosing autosomal dominant hypercholesterolemia: Results from twenty years of a national screening program in Norway*. Journal of Clinical Lipidology, Vol. 15, Issue 5, p. 674-681
- LUIRINK IK *et al.* (2019) *20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia*. The new England journal of Medicine, Vol. 381, Issue 16
- MCKAY AJ *et al.* (2018) *Universal screening at age 1-2 years as an adjunct to cascade testing for familial hypercholesterolaemia in the UK: A cost-utility analysis* Atherosclerosis. Volume 275, pp 434-443
- MARCO-BENEDÍ V, BEA AM, CENARRO A, JARAUTA E, LACLAUSTRA M, CIVEIRA F (2022) *Current causes of death in familial hypercholesterolemia*. Lipids in health and disease, Vol. 21, Issue 1
- MCGOWAN Mary P. *et al.* (2021) *A proof-of-concept study of cascade screening for Familial Hypercholesterolemia in the US, adapted from the Dutch model*. American Journal of Preventive Cardiology, Vol. 6
- MULDER J, KRANENBURG LW, TRELING WJ, HOVINGH GK, RUTTEN JHW, BUSSCHBACH JJ, *et al.* (2022) *Quality of life and coping in Dutch homozygous familial hypercholesterolemia patients: A qualitative study*. Atherosclerosis, Vol. 348, p. 75-81
- NORDESTGAARD BG, CHAPMAN MJ, HUMPHRIES SE, GINSBERG HN, MASANA L, DESCAMPS OS, WIKLUND O, HEGELE RA, RAAL FJ, DEFESCHE JC, WIEGMAN A, SANTOS RD, WATTS GF, PARHFHOER KG, HOVINGH GK, KOVANEN PT, BOILEAU C, AVERNA M, BORE NJ, BRUCKERT E, CATAPANO AL, KUIVENHOVEN JA, PAJUKANTA P, RAY K, STALENHOF AF, STROES E, TASKINEN MR, TYBJÆRG-HANSEN A (2013) *European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society*. European Heart Journal, Vol. 34, p. 3478 -3490
- SABOURET Pierre *et al.* (2019) *Inhibiteurs de PCSK9: quelle place dans la prise en charge actuelle des dyslipidémies ?* La presse médicale, Vol. 48, Issue 3, p. 227-237
- SAHEB Samir *et al.* (2015) *La LDL-aphérèse, principes et indications. Transfusion clinique et biologique*. Journal de la Société française de transfusion sanguine, Vol. 22, Issue 4, p. 198-204
- WALD David S. *et al.* (2016) *Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care*. The New England Journal of Medicine, Vol. 375, p. 1628-1637
- WALD DS, WALD NJ (2019) *Integration of child-parent screening and cascade testing for familial hypercholesterolemia*. J Med Screen, Vol. 26, Issue 2, p. 71-75
- WALD DS, BESTWICK JB (2020) *Reaching detection targets in Familial Hypercholesterolaemia; comparison of identification strategies*. Atherosclerosis, Vol. 293, p. 57-61
- WATTS Gerald F *et al.* (2013) *Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation*. International Journal of Cardiology
- WATTS GF, GIDDING S, HEGELE RA, RAAL FJ, STURM AC, JONES LK, SARKIES MN, KHALID AL-RASADI, BLOM DJ, DACCORD M, DE FERRANTI SD, FOLCO E, LIBBY P, MATA P, NAWAWI HM, RAMASWAMI U, RAY KK, STEFANUTTI C, YAMASHITA S, PANG J, THOMPSON GR, SANTOS RD (2023) *International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial Hypercholesterolaemia*. Nature Reviews Cardiology
- WHO Human Genetics Programme. (1999). *Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation*, Geneva, 4 September 1998. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346>

AVEC LE SOUTIEN INSTITUTIONNEL DE :



Les patients. Pour eux nous cherchons, développons et fabriquons des thérapies innovantes contre les maladies graves en utilisant les ressources du vivant. Cette approche repose sur des technologies de pointe, telles que la génétique humaine, qui permettent de caractériser les mécanismes moléculaires à l'origine des maladies. AMGEN focalise ses recherches sur les pathologies dont les besoins médicaux restent importants.

Avec 17 médicaments disponibles en France et de nombreuses initiatives partenariales, nous travaillons aux progrès de la prise en charge du cancer, des maladies cardiovasculaires, inflammatoires, rénales ainsi qu'au traitement de l'ostéoporose. Avec 54 études actives impliquant 512 patients dans près de 300 centres (chiffres 2022), la France est aussi l'un des pays où AMGEN a la plus importante activité de recherche clinique.

Au-delà du médicament, AMGEN s'attache à développer des solutions d'optimisation de la prise en charge des patients. Cette démarche repose sur l'identification de ruptures au sein des parcours de soins et sur la mise en place d'actions adaptées et co-construites.



ULTRAGENYX a été fondée pour développer des médicaments innovants pour les maladies rares et ultra-rares n'ayant jamais disposé de traitement.

Nous proposons des thérapies transformatives dans de nombreuses indications et nous disposons de l'un des pipelines cliniques les plus robustes et les plus diversifiés dans le domaine des maladies rares. Nous utilisons notre expérience, nos connaissances et notre engagement pour faire avancer la communauté des maladies rares.

Nous nous attachons à mener toutes les actions pour les patients, tant au cours du développement que de la commercialisation afin d'aider les patients à affronter les maladies rares avec courage et passion.