

ÉVALUER
LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

GUIDE
MÉTHODOLOGIQUE

**Principes
d'évaluation des
actes de
séquençage haut
débit ciblé (panels
de gènes) en
génétique
constitutionnelle
postnatale
Maladies rares et oncogénétique**

4 novembre 2025

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 3 |
| 2. Principes d'évaluation | 7 |
| 2.1. Sources de données : ressources et outils pour l'élaboration et l'évaluation des panels de gènes | 7 |
| 2.1.1. Données cliniques issues de la pratique française | 8 |
| 2.1.2. Bases de données de génétique médicale pour évaluer le niveau de preuve d'une association gène-maladie | 9 |
| 2.1.3. Données issues de la littérature | 10 |
| 2.2. Principes pour déterminer la composition des panels de gènes remboursables | 10 |
| 2.2.1. Etat des connaissances, publié par l'INESSS en 2023 | 11 |
| 2.2.2. Critères d'inclusion d'un gène au sein d'un panel remboursable | 13 |
| 2.2.2.1. Niveau de preuve minimal d'association gène-maladie dans les bases de génétique | 13 |
| 2.2.2.2. Analyse du gène consensuellement recommandée en soins courants | 14 |
| 2.2.2.3. Impact clinique démontré sur la prise en charge des patients | 14 |
| 2.3. Principes d'évaluation des panels de gènes remboursables | 16 |
| 2.3.1. Place des panels de gènes | 16 |
| 2.3.2. Pertinence des analyses de panels de gènes | 17 |
| 2.3.2.1. Efficacité diagnostique | 17 |
| 2.3.2.2. Utilité clinique | 18 |
| 3. Méthode de travail retenue | 22 |
| 4. Modalités d'actualisation d'un panel de gènes remboursable | 24 |

1. Contexte

- Les présents principes d'évaluation s'appliquent aux évaluations des actes de séquençage haut débit ciblé (panel de gènes) inscrits au Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) pour la **génétique constitutionnelle postnatale (maladies rares et oncogénétique, hors pharmacogénétique)**.
- Ces principes d'évaluation définissent, pour chaque indication/groupe d'indications :
 - les modalités de primo-évaluation permettant notamment d'établir la composition initiale pertinente d'un panel de gènes remboursable ;
 - une procédure dynamique d'actualisation de la composition des panels de gènes remboursés précédemment définis.

Saisine

Un cycle pluriannuel d'évaluations a été engagé par la Haute autorité de santé (HAS) pour répondre à la saisine de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), portant sur l'évaluation **des actes de séquençage haut débit ciblé** de panels de gènes, actuellement inscrits dans le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN)¹. Il est rappelé que le **RIHN permet une prise en charge conditionnelle, dérogatoire et transitoire d'actes innovants de biologie médicale ou d'anatomocytopathologie**.

Conformément à la législation en vigueur², la HAS procède à l'évaluation de ces actes en vue, en cas d'avis favorable, du transfert de leur financement transitoire vers une prise en charge financière pérenne de droit commun par l'Assurance maladie, *via* leur inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et/ou à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Le rôle de la HAS est uniquement de **déterminer la composition des panels de gènes pertinents, utilisables dans le cadre des soins courants, et donc éligibles au remboursement** de droit commun (*cf. infra*).

La HAS n'a pas pour mission de définir la composition des panels de gènes utilisables dans une indication donnée, quel que soit l'objectif de cette utilisation³. La HAS ne se prononce donc pas sur les usages relevant du domaine de la recherche qui sont hors du champ de ses missions, ni sur les actes liés à l'innovation, qui ne relèvent pas de la présente saisine et sont couverts par d'autres missions de la HAS (*cf. infra*).

¹ Actes de séquençage haut débit en génétique constitutionnelle postnatale : N350 : forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index) ; N351 : forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index) ; N352 : forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index).

² Articles L.162-1-7 et L.162-1-24 du code de la sécurité sociale.

³ La HAS ne délivre pas « d'autorisations de pratique » d'actes professionnels.

Objectifs des principes d'évaluation : permettre une évaluation scientifiquement robuste et rapide pour des actes pertinents et évolutifs en soins courants (« actes remboursables »)

Les principes d'évaluation présentés dans ce document visent à établir un cadre méthodologique adapté permettant une évaluation à la fois rigoureuse sur le plan scientifique et rapide dans sa mise en œuvre. Cette double exigence a pour finalité de garantir que les actes médicaux remboursables soient non seulement fondés sur des preuves solides, mais également adaptés à l'évolution rapide des pratiques en soins courants, notamment dans un domaine aussi dynamique que la génétique médicale.

Principes d'évaluation : finalité, cadre, méthodologie

Les présents principes d'évaluation précisent les critères ainsi que les modalités d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé des panels de gènes en **génétique constitutionnelle postnatale (hors pharmacogénétique⁴)**, en vue de leur prise en charge pérenne par l'Assurance maladie.

Il s'agit de permettre, pour la première fois, le remboursement d'une technologie innovante en biologie médicale : le séquençage haut débit ciblé, et ce de manière très large, car de très nombreuses situations cliniques seront considérées. Il s'agit donc d'une « *primo-évaluation* » de ces actes.

Il s'agit d'évaluer, pour la première fois, la possibilité de remboursement d'une technologie innovante en biologie médicale : le séquençage haut débit ciblé. Cette *primo-évaluation* couvre un champ particulièrement large car de très nombreuses situations cliniques seront considérées.

La formalisation des présents principes d'évaluation s'est avérée nécessaire compte tenu du contexte particulier de ces évaluations, dont les spécificités doivent être prises en considération. Ces principes s'inscrivent dans le respect des valeurs fondamentales de la HAS : rigueur scientifique, transparence et indépendance, tout en répondant à un enjeu majeur : l'accès rapide à l'innovation.

Face aux technologies émergentes comme le séquençage haut débit et très haut débit, il devient essentiel de concilier exigence scientifique et réactivité.

Enjeux d'innovation et exigences méthodologiques pour une évaluation rigoureuse

Le caractère innovant de cette technologie suscite une forte attente de la part des patients et des professionnels de santé en faveur d'un **accès rapide**, ce qui nécessite, en corollaire, la mise en place de **modalités d'évaluation accélérées**.

Par ailleurs, la grande diversité et la multiplicité des évaluations à mener (85 groupes de situations cliniques en génétique constitutionnelle) nécessitent la mise en place d'une **méthode d'évaluation adaptée permettant de réaliser des évaluations plus synthétiques et homogènes** d'une évaluation à une autre. L'objectif étant d'assurer des décisions lisibles, reproductibles et cohérentes pour l'ensemble des vagues successives d'évaluation.

Cette méthode se doit également d'être **scientifiquement robuste et adaptée aux fonctions revendiquées** du test (**diagnostique, pronostique et/ou prédictive**, cf. infra).

Les principes d'évaluation ainsi établis explicitent les fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivis par la HAS lors de l'analyse critique des faits publiés, et de leur intégration dans ces évaluations spécifiques. Ils tiennent compte également du contexte médical particulier des soins courants, des maladies constitutionnelles : maladies rares et oncogénétique.

⁴ Les principes d'évaluation des actes de pharmacogénétique font l'objet d'un document dédié.

Rôle de la HAS dans l'évaluation de la pertinence des panels de gènes pour leur prise en charge en soins courants

Il est rappelé que le rôle de la HAS est **d'évaluer la pertinence du remboursement de ces actes, dans une perspective visant à définir le « bon acte, au bon moment, au bon patient ».**

Concrètement, il s'agit donc pour chaque indication de :

- déterminer la population cible, « le bon patient » ;
- d'identifier la composition pertinente du panel de gènes à séquencer et analyser « le bon acte », et ;
- définir la place du panel de gènes dans la stratégie de prise en charge (diagnostique et/ou thérapeutique) des patients, « au bon moment ».

Dans le contexte de ce travail, la pertinence du SHD ne peut donc être évaluée que par indication (ou parfois par groupe d'indications), car cette technique peut être pertinente pour une indication mais pas pour une autre.

Par ailleurs, il est essentiel de rappeler également qu'il convient de distinguer clairement entre la possibilité technique de réaliser un acte et la pertinence à le réaliser. Ces deux notions ne sont pas totalement superposables : le fait qu'un acte soit techniquement réalisable ne signifie pas qu'il soit pertinent pour la prise en charge du patient. Cette pertinence doit être évaluée notamment au regard des autres technologies existantes et de leur efficacité relative. A titre d'exemple, il est aujourd'hui techniquement possible de réaliser des IRM corps entier, mais il n'est pas pertinent d'en faire une pour une gonalgie, où une IRM ciblée du genou suffit et est donc plus pertinente. De même, il est techniquement possible de phénotyper l'ensemble des sous-populations lymphocytaires, macrophagiques et dendritiques par cytométrie en flux pour le suivi des patients infectés par le VIH. Cependant, le suivi pertinent des patients et de leur réponse au traitement repose actuellement sur le nombre de lymphocytes T CD4+ et la charge virale VIH.

Dans le cas de la génétique, il est désormais techniquement possible de séquencer un nombre très important (parfois des centaines) de gènes simultanément. Mais sont-ils tous pertinents à séquencer et analyser, et donc à intégrer dans un panel pour une indication ou un groupe d'indications donné ? Les évaluations à mener devront répondre systématiquement à cette question centrale relevant de l'utilité clinique du test : **quels gènes et, le cas échéant, quelles altérations géniques spécifiques sont pertinentes à rechercher pour chaque indication clinique ?**

Par conséquent, cette exigence de pertinence de l'acte nécessite que **la composition de la totalité du panel remboursable soit validée pour une indication donnée** (ou groupe donné précis d'indications). Il ne sera donc pas envisageable de proposer des formulations de panels de gènes remboursables trop génériques ou partielles⁵ (telles que « *le panel doit contenir au moins les gènes suivants...* »).

Contexte du soin courant : exclusion des actes relevant de la recherche ou de l'innovation

Comme évoqué précédemment, l'objectif des évaluations menées par la HAS est de permettre le remboursement en droit commun (inscription à la NABM) du séquençage haut débit ciblé en génétique constitutionnelle postnatale, pour les indications où leur intérêt médical est démontré.

⁵ Rappelons, comme précisé plus haut, que nous parlons bien ici uniquement du panel remboursable, en accord avec le périmètre de la saisine.

Les évaluations à mener devront donc permettre de s'assurer que les actes sont suffisamment validés pour être réalisés en soins courants et qu'ils ne relèvent donc plus de la recherche⁶ ou de l'innovation.

En effet, bien que la frontière entre recherche et soins courants soit parfois ténue et qu'il soit essentiel de permettre une transition fluide entre ces deux domaines, son maintien reste essentiel, notamment pour garantir la protection et l'information des patients, en particulier lorsqu'il s'agit d'une technologie qui n'a pas encore fait l'objet d'une validation scientifique.

Il est ainsi précisé que l'utilisation de panels de gènes pour sélectionner des patients en vue de leur inclusion dans des essais cliniques relève de la recherche clinique et non de la pratique de soins courants.

Il convient de rappeler que dans le cadre des soins courants, l'utilisation de ces tests impose conformément à la réglementation en vigueur (phase post-analytique d'un examen de biologie médicale et de génétique), que les résultats de l'examen soient interprétés, validés et transmis au prescripteur, qui a la responsabilité de les restituer au patient. Par conséquent, seules les altérations génétiques des gènes **séquencées ET analysées** peuvent faire l'objet d'un remboursement en droit commun.

La question des réinterprétations n'est pour le moment pas abordée dans cette première version des principes d'évaluation, compte tenu de travaux complémentaires préparatoires à mener sur ce sujet.

Dynamisme et actualisation des évaluations : adapter les évaluations aux évolutions continues des connaissances en génétique médicale

Enfin, l'ensemble de ces travaux n'aura d'intérêt que s'il est **évolutif et dynamique**.

En effet, les connaissances scientifiques sur les altérations génétiques à l'origine des maladies héréditaires ainsi que les modalités diagnostiques et thérapeutiques évoluent rapidement, rendant nécessaire une actualisation périodique et dynamique des évaluations menées par la HAS, en particulier pour ce qui concerne les indications et la composition des panels de gènes remboursables. C'est pourquoi, en parallèle des modalités de primo-évaluation, **la HAS a également développé une procédure fluide, dynamique et simplifiée pour actualiser les panels de gènes (compositions et indications), présentée dans la deuxième partie du présent document**. Pour garantir le bon fonctionnement de cette procédure, la HAS a veillé à son articulation avec la procédure de primo-évaluation et avec les autres procédures connexes : celles du RIHN et celles relatives aux demandes de remboursement des médicaments et de leurs tests compagnons associés⁷ (cf. infra).

Ces principes ont vocation à être actualisés, notamment pour intégrer les évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles qui pourraient impacter la pertinence ou les modalités des évaluations.

⁶ Recherche fondamentale, translationnelle ou clinique.

⁷ Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation, [Haute Autorité de santé](#).

2. Principes d'évaluation

Les principes d'évaluation définis dans ce document définissent : i) les éléments à considérer lors d'une évaluation d'un panel de gènes en génétique constitutionnelle dans le contexte des maladies rares et de l'oncogénétique (hors pharmacogénétique), ii) les sources de données à consulter ainsi que iii) les principes et critères d'évaluation.

Objectif et périmètre des évaluations

Chaque évaluation, pour une indication donnée (ou un groupe d'indications), vise à déterminer l'intérêt médical (ou pertinence) du séquençage haut débit (SHD) ciblé et de l'analyse des panels de gènes dans l'identification des altérations génétiques responsables des maladies héréditaires, dans le cadre de la pratique courante.

Le périmètre d'évaluation s'articulera autour des trois axes principaux suivants :

- 1) la **composition des panels de gènes** d'intérêt à séquencer et analyser par SHD ciblé ;
- 2) la **place** des analyses de panels de gènes par SHD ciblé dans la **stratégie de prise en charge** (diagnostique et/ou thérapeutique) ;
- 3) la **pertinence** des analyses de panels de gènes par SHD ciblé au regard des autres techniques disponibles, en prenant en compte :
 - l'efficacité diagnostique⁸, appréciée par le rendement diagnostique de la technique ;
 - l'utilité clinique⁹, appréciée par l'impact sur le parcours et le devenir des patients ayant bénéficié du test.

Les évaluations sont basées sur les données issues i) de la pratique française (en particulier de l'enquête de pratique française menée par la HAS entre 2022 et 2023), ii) des bases de données de génétique médicale, iii) d'une recherche systématique de la littérature synthétique ≤ 10 ans, ainsi que iv) des avis des groupes pluridisciplinaires d'experts et parties prenantes des domaines concernés.

2.1. Sources de données : ressources et outils pour l'élaboration et l'évaluation des panels de gènes

L'évaluation de la pertinence du recours au séquençage haut débit (SHD) ciblé pour l'analyse de panels de gènes, en vue de leur prise en charge par l'Assurance maladie, s'appuie sur l'exploitation rigoureuse de sources de données fiables, actualisées et scientifiquement reconnues.

Les données identifiées sont analysées de manière critique selon d'une méthodologie transparente et reproductible, afin de garantir la robustesse des évaluations et la légitimité des conclusions formulées par la HAS dans chacune des évaluations successives.

Les sources listées ci-dessous sont sélectionnées pour permettre de répondre aux trois questions d'évaluation. Pour chaque source, il est précisé à quel champ de l'évaluation elle contribuera (composition des panels (choix des gènes à inclure), impact diagnostique, utilité clinique, etc.).

⁸ Capacité de la technique à diagnostiquer correctement la maladie.

⁹ Impact que le test a sur le traitement ou le suivi du patient, autrement dit son influence sur la gestion du patient après l'obtention des résultats.

2.1.1. Données cliniques issues de la pratique française

- ▶ Les données issues de l'**enquête de pratique menée par la HAS¹⁰** constituent une première source à exploiter pour chaque évaluation. Cette enquête recense pour chaque indication (ou groupe d'indications), les panels de gènes proposés ainsi que la littérature scientifique transmise par les professionnels de santé pour justifier leur intérêt dans les maladies concernées.
- ▶ En complément, les **Protocoles nationaux de diagnostic et de soins¹¹ (PNDS)** constituent une source principale de données, lorsqu'ils sont disponibles. Ce sont des référentiels de bonne pratique, élaborés par les centres de référence et de compétence de maladies rares, selon une méthodologie validée par la Haute autorité de santé (HAS). Les PNDS définissent les pratiques de soins standardisées, fondées sur les données scientifiques probantes au moment de leur élaboration, afin d'assurer une prise en charge homogène et optimale sur l'ensemble du territoire français. Les PNDS clarifient les étapes stratégiques de prise en charge, notamment les traitements à administrer et les modalités de suivi, afin de faciliter la coordination entre les professionnels de santé et de garantir que les patients atteints d'une maladie rare donnée reçoivent des soins conformes aux meilleures pratiques médicales validées.

Enfin, les PNDS jouent également un rôle clé dans l'amélioration continue de la qualité des soins, en encourageant l'utilisation des pratiques les plus récentes et validées par les données scientifiques. Les PNDS permettent de **déterminer la place des panels de gènes dans la stratégie diagnostique et thérapeutique** des patients, ainsi que d'évaluer **l'impact et l'utilité clinique des tests**.

- ▶ Le **Plan France médecine génomique¹² (PFMG)** comprend actuellement un certain nombre¹³ de pré-indications, pour lesquelles l'utilisation de panels de gènes a été rapportée lors de l'enquête de pratique menée par la HAS entre 2022 et 2023.

Ces données permettent de répondre à la question d'évaluation portant sur la **place des panels de gènes dans la stratégie diagnostique**.

Par ailleurs, les gènes d'intérêt constituant les panels proposés dans le cadre de ces pré-indications seront comparés à ceux issus des trois autres sources de données : ceux rapportés dans l'enquête de pratique, ceux répertoriés dans les bases de données de génétique médicale de référence, et ceux décrits dans la littérature scientifique disponible. Cette comparaison permettra de consolider les choix de gènes pertinents pour chaque indication.

- ▶ Enfin, les **arbres décisionnels de l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire¹⁴ (ANPGM)** seront utilisés comme source complémentaire. Ces documents, élaborés par des laboratoires de diagnostic spécialisés, décrivent la démarche diagnostique à suivre pour l'analyse des patients atteints d'une maladie rare donnée et de leurs apparentés. Ces arbres sont des ressources cliniques largement employées par les professionnels de la génétique médicale pour guider le diagnostic et la prise en charge des patients. Ils permettent d'orienter les décisions cliniques en fonction des caractéristiques spécifiques des patients, de leurs symptômes et des

¹⁰ Enquête de pratique menée par la HAS entre 2022 et 2023.

¹¹ Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) ([lien](#)).

¹² Plan France médecine génomique (PFMG) 2025 ([lien](#)).

¹³ Soixante-cinq pré-indications concernant les maladies rares, et trois pré-indications concernant l'oncogénétique (date de consultation : 22 avril 2025).

¹⁴ Arbres décisionnels de l'ANPGM ([lien](#)).

résultats des tests génétiques réalisés. Ces **arbres décisionnels** permettent de documenter la **place des panels de gènes**.

Remarque : pour les données issues du PFMG et des arbres décisionnels, de l'ANPGM, les informations jugées obsolètes notamment en cas de discordance avec des données plus récentes issues d'autres sources validées (notamment les données issues de la littérature) seront écartées, afin de garantir la pertinence et la fiabilité des éléments pris en compte dans les évaluations.

2.1.2. Bases de données de génétique médicale pour évaluer le niveau de preuve d'une association gène-maladie

L'association entre un gène donné et une maladie est considérée comme validée dès lors qu'au moins une altération génétique (ou variant) identifiée dans ce gène est reconnue comme responsable de la maladie héréditaire spécifiquement ciblée.

Les bases de données de génétique médicale répertorient les niveaux de preuve de l'association entre un gène et une maladie, en fonction de la solidité des données scientifiques disponibles.

► La HAS a établi que les principales sources à consulter pour identifier les gènes d'intérêt et déterminer leur niveau d'association gène-maladie dans le contexte des maladies héréditaires sont les bases de données **PanelApp**, **ClinGen** et **GenCC**.

Le choix de ces sources repose sur deux principales conditions que la HAS a jugé essentielles pour garantir la robustesse et la pertinence des informations utilisées dans les évaluations. Ainsi :

- 1) elles reposent sur une méthodologie rigoureuse permettant de hiérarchiser de manière standardisée les niveaux de preuve de l'association gène-maladie :
 - **ClinGen** : propose une classification en huit niveaux d'association¹⁵, allant de l'association « définitive » à une association « limitée », voire non démontrée,
 - **GenCC** : classe également les associations en huit catégories, *inspirée de la terminologie ClinGen*,
 - **PanelApp** : classe les associations selon trois couleurs (vert, orange, rouge), ce qui permet une représentation visuelle de la robustesse des preuves : « vert » : association bien établie ; « orange » : association probable mais nécessitant d'être confirmée ; « rouge » : absence de preuves suffisantes / association non démontrée ;
 - 2) elles sont **utilisées à large échelle par les professionnels de santé dans la pratique clinique française**. Cette utilisation a été rapportée à travers : i) l'enquête de pratique menée par la HAS, ii) les retours des professionnels consultés au cours de la première vague d'évaluations ainsi que iii) l'avis de la CEDiag¹⁶ de la HAS. Cette utilisation large dans la pratique courante renforce leur légitimité en tant qu'outils d'aide à la sélection des gènes pertinents à inclure dans les panels remboursables.
- En complément, la revue clinique **GeneReviews** ainsi que les données issues d'**Orphanet** constituent des sources d'informations complémentaires, afin d'identifier des gènes potentiellement candidats. Leur niveau d'association gène-maladie devra néanmoins être déterminé à partir des bases de données génétiques listées ci-dessus.

¹⁵ 1) « définitive », 2) « forte », 3) « modérée », 4) « limitée », 5) « contestée », 6) « réfutée », 7) « aucune relation connue avec la maladie » et, 8) « modèle animal seulement ».

¹⁶ Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) du 8 avril et du 9 septembre 2025.

2.1.3. Données issues de la littérature

En complément des bases de données de génétique et des données issues de la pratique clinique française, la HAS intégrera, pour chaque évaluation, les **résultats d'une analyse critique ciblée de la littérature scientifique**, afin de répondre aux trois axes d'évaluation prédéfinis.

En effet, il est important de prendre en compte le fait que les bases de données de génétique et les données de pratique recueillies au cours de l'enquête de pratique ne sont pas toujours exhaustives, ni systématiquement mises à jour. L'exploitation rigoureuse de la littérature scientifique permet donc d'intégrer les données cliniques les plus récentes et de garantir une évaluation fondée sur l'état actuel des connaissances.

L'analyse critique de la littérature portera en priorité sur la **littérature synthétique datant de moins de dix ans**. Les documents recherchés sont les :

- évaluations des technologies de santé (HTA) des agences sanitaires homologues à la HAS ;
- recommandations professionnelles disponibles, nationales ou internationales ;
- revues systématiques avec ou sans méta-analyses.

L'analyse de la littérature contribuera à :

- valider les **choix des gènes** à inclure dans les panels, en croisant les données issues de la littérature avec celles provenant des bases de données de génétique médicale de référence, et des propositions recueillies dans l'enquête de pratique ;
- évaluer la **pertinence du SHD ciblé de panels de gènes** par rapport aux autres techniques diagnostiques, en s'appuyant notamment sur son efficacité diagnostique et l'impact clinique attendu. Pour cette question, les revues systématiques et les méta-analyses seront privilégiées en tant que sources de référence ;
- préciser les **indications** cliniques selon la population cible (adultes, enfants, par exemple) et ;
- définir la **place du panel de gènes** dans la stratégie de prise en charge (diagnostique et thérapeutique) du patient :
 - lors du bilan initial, pour poser un diagnostic rapide et précis, particulièrement dans les maladies rares où l'identification étiologique conditionne la prise en charge et le suivi des patients et leur apparentés,
 - avant l'initiation d'une thérapie ciblée ou d'une procédure thérapeutique spécifique (notamment chirurgicale) ou de mesures préventives ou de soins non médicamenteux¹⁷, lorsque l'identification d'un variant pathogène conditionne la décision médicale, particulièrement en oncogénétique, où certains traitements reposent sur les résultats génétiques du patient,
 - après un échec thérapeutique, pour réévaluer la situation et adapter la stratégie de prise en charge sur la base des données génétiques, particulièrement en oncogénétique.

2.2. Principes pour déterminer la composition des panels de gènes remboursables

Comme évoqué précédemment, l'enjeu majeur des évaluations est de définir les gènes qui sont pertinents à séquencer et à analyser par SHD ciblé, pour une indication donnée, afin de les intégrer dans des panels de gènes remboursables.

¹⁷ Par exemple : mesures hygiéno-diététiques, soins éducatifs et sociaux, thérapies physiques et corporelles, psychothérapie...

Pour garantir la pertinence médicale des panels remboursables, ceux-ci doivent démontrer un impact clinique avéré sur le parcours de soins, sur la prise en charge et sur le devenir des patients. Ainsi, l'inclusion d'un gène dans un panel remboursable en génétique constitutionnelle doit répondre à ces objectifs, en s'appuyant sur des critères scientifiquement robustes, tels que la validation clinique de son association avec la maladie concernée et son impact diagnostique.

2.2.1. Etat des connaissances, publié par l'INESSS en 2023

L'Institut national d'excellence en santé et services sociaux québécois (INESSS)¹⁸ a publié en 2023 un état des connaissances synthétisant les critères et principes guidant le choix des gènes à analyser pour le diagnostic moléculaire des maladies génétiques en contexte clinique.

Selon ce rapport, la majorité des sociétés savantes consultées s'accordent à dire que les gènes à inclure dans un panel à visée diagnostique sont **ceux dont l'association avec le phénotype du cas index¹⁹ a été prouvée** (association gène-maladie).

Certains autres gènes peuvent également être inclus dans des contextes spécifiques, sous certaines conditions (gènes associés aux diagnostics différentiels, gènes avec variants de pénétrance incomplète, gènes de signification incertaine, de validité « limitée »).

► Concernant les preuves d'association gène-maladie

L'INESSS souligne que :

- des évaluations robustes portant sur la validité de l'association gène-maladie sont à la **base d'une interprétation précise des variants** en génétique constitutionnelle ;
- la divulgation de **variants dans des gènes sans validité clinique démontrée** présente des risques pour la prise en charge des patients, en raison d'un **potentiel de mauvaise interprétation ou de diagnostic erroné**.

Deux types de preuves d'association gène-maladie en génétique constitutionnelle sont distingués dans le document de l'INESSS :

- les preuves génétiques** : issues d'**études visant à établir la relation gène-maladie**, principalement à partir : i) de données de cas individuels ; ii) de données de cas-témoins ;
- les preuves expérimentales** (*in vitro* ou sur modèles animaux) : issues d'**études qui ne visent pas à démontrer directement la relation gène-maladie, mais qui évaluent l'impact fonctionnel d'un variant génétique** notamment sur la fonction biochimique, les interactions moléculaires et expression.

Classification des niveaux de preuve de validité clinique

L'INESSS a identifié les ressources existantes qui rapportent les **niveaux de preuves d'association gène-maladie**. Dans ce cadre, l'INESSS a notamment rapporté le travail d'harmonisation des termes et des niveaux de preuves d'association gène-maladie réalisé par la *Gene Curation Coalition*²⁰

¹⁸ Principes et critères de sélection des gènes pour le diagnostic moléculaire des maladies en génétique constitutionnelle par séquençage de nouvelle génération - Rapport en soutien au déploiement du service de séquençage. État de connaissances rédigé par Chantale Provost et Catherine Gravel. Québec, Qc : INESSS ; 2023. 31 p. ([lien](#)).

¹⁹ Aussi appelé probant.

²⁰ Les membres actuels de GenCC sont les suivants : *Ambry Genetics, Broad Center for Mendelian Genomics, Clinical Genome Resource (ClinGen-ClinVar), DECIPHER, Franklin by Genoox, Genomics England PanelApp, HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee), Illumina Inc., Invitae, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Mass General Brigham Laboratory for*

(GenCC), qui a été créée en 2022 et qui regroupe la majorité des sociétés savantes (dont Orphanet). Ce travail a conduit au cours des dernières années à l'élaboration de recommandations, de critères et d'initiatives de curation des gènes. La classification ainsi harmonisée des niveaux de preuves se subdivise en huit catégories²¹, *en s'inspirant principalement de la terminologie utilisée par ClinGen*, soit : 1) « définitive », 2) « forte », 3) « modérée », 4) « limitée », 5) « contestée », 6) « réfutée », 7) « aucune relation connue avec la maladie » et, 8) « modèle animal seulement ».

La GenCC a également déployé une base de données²² centralisée rassemblant les preuves de la validité des associations gène-maladie, selon les déclarations de ses membres.

Divergences entre sociétés savantes

L'INESSS note une absence de consensus entre société savante sur le niveau de preuve minimal requis pour l'inclusion d'un gène dans un panel diagnostique. Ainsi :

- certaines recommandent d'inclure tous les gènes associés à une maladie mendélienne (GAMM) dont l'association est jugée « définitive », « forte » ou « modérée » ;
- d'autres préconisent, quant à elles, d'inclure uniquement les gènes dont la validité est « définitive » ou « forte ».

Néanmoins, un accord général se dégage sur l'inclusion des gènes dont la validité clinique est jugée « définitive » ou « forte ».

► Concernant les gènes associés aux diagnostics différentiels

Pour les maladies présentant un chevauchement clinique important, l'INESSS rapporte que certaines sociétés recommandent une stratégie visant à optimiser la sensibilité clinique. Cela implique d'inclure, dans les panels diagnostiques, les gènes associés à des maladies pouvant constituer des diagnostics différentiels d'un phénotype donné. Ainsi, il est conseillé d'intégrer les gènes des maladies dont les phénotypes se chevauchent avec ceux des maladies principales dans les panels diagnostiques.

► Concernant l'inclusion d'autres gènes

L'INESSS rapporte que certaines sociétés savantes encouragent dans un souci de prudence, l'inclusion de certains gènes dans des contextes spécifiques et sous certaines conditions, les :

- gènes pathogènes à pénétrance incomplète : s'ils contribuent²³ de manière significative à la maladie globale et que leur exclusion pourrait conduire à manquer un diagnostic. Leur inclusion doit être clairement explicitée et rapportée dans une section distincte du rapport de résultats ;
- gènes émergents de signification incertaine, de validité « limitée », mais pour lesquels de nouvelles preuves ont émergé. Leur inclusion : i) un consentement éclairé du patient, fondé sur une information claire précisant la possibilité de résultats non concluants, ii) les résultats

Molecular Medicine, Myriad Women's Health, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), Orphanet, PanelApp Australia, Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) and the Gene2Phenotype Database of TGMI (Transforming Genomic Medicine Initiative).

²¹ L'INESSS indique que « jusqu'à dernièrement, une grande variation entre les termes et les différentes initiatives de curation des gènes était observée dans la littérature. C'est pour cette raison que la Gene Curation Coalition (GenCC) a été créée. Elle regroupe la majorité des sociétés savantes qui ont proposé des recommandations, des critères ou des initiatives de curation des gènes au cours des dernières années et propose une harmonisation des termes et des définitions des niveaux de preuve des associations gène-maladie. Cette classification harmonisée se divise en huit catégories. »

²² The Gene Curation Coalition (GenCC) Database (DB) ([lien](#)).

²³ L'inclusion de ces gènes expose au risque de diagnostic incorrect. Ainsi, l'INESSS rapporte que « la contribution de ces gènes à la maladie doit être mise en équilibre avec le risque que ce test crée une anxiété inutile chez les patients et apparentés. »

doivent être rapportés séparément dans une section « recherche », en précisant que l'association gène-maladie n'est pas encore établie²⁴.

2.2.2. Critères d'inclusion d'un gène au sein d'un panel remboursable

2.2.2.1. Niveau de preuve minimal d'association gène-maladie dans les bases de génétique

Le **niveau de preuve minimal d'association gène-maladie** constitue un critère fondamental. Il garantit que l'inclusion d'un gène au sein d'un panel remboursable repose sur des données scientifiques fiables, validées et reconnues, assurant ainsi la pertinence clinique et la qualité des analyses réalisées.

► Cadre général : avoir une association gène-maladie « établie »

Pour être inclus dans un panel remboursable, un gène doit présenter une association cliniquement démontrée avec la maladie évaluée. Cette association doit être confirmée par des données probantes solides, disponibles. Ce qui se traduit dans les bases de données de référence **par un niveau de preuve élevé** concernant son association avec la maladie considérée :

- **ClinGen ou GenCC** : un niveau d'association « définitive » ou « forte » ;
- **PanelApp** : un niveau d'association « vert ».

Ce **niveau** de preuve minimal vise à :

- i. maximiser la sensibilité clinique des panels ;
- ii. faciliter l'interprétation en minimisant l'analyse de gènes non pertinents susceptibles de générer des variants de signification incertaine ;
- iii. garantir un diagnostic fiable.

► Cas particuliers : inclusion exceptionnelle de gènes avec une association « fortement suggérée » (hors oncogénétique)

Dans certaines situations spécifiques, un gène peut être inclus à titre exceptionnel dans un panel, **même si l'association avec la maladie évaluée n'est pas encore pleinement établie**. Son inclusion doit être appréciée au cas par cas, en tenant compte du contexte spécifique des maladies rares (hors oncogénétique). Cette décision repose sur une appréciation consensuelle et contextualisée des données disponibles par les experts et/ou les parties prenantes concernées.

L'inclusion du gène peut être envisagée lorsqu'au moins une des conditions suivantes est remplie :

- il est impliqué dans le **diagnostic différentiel**, dans un contexte clinique où le phénotype du patient est compatible avec plusieurs maladies génétiquement proches ou chevauchantes, dont celle faisant l'objet de l'évaluation ;
- il existe des **résultats préliminaires** (non encore publiés mais jugés solides), notamment issus de travaux menés par des laboratoires affiliés aux Filières de santé maladies rares²⁵ (FSMR) ;
- la maladie concernée est **particulièrement grave, sévère ou extrêmement rare**, rendant l'accès à un diagnostic génétique, même incomplet, potentiellement déterminant pour la prise en charge ou le conseil génétique.

²⁴ L'analyse de ses gènes peut conduire à des situations non concluantes et confuses. L'INESSS rapporte qu'ils sont majoritairement exclus des panels mais inclus dans les analyses d'exome et génome (partie recherche avec consentement patient).

²⁵ Source Internet ([lien](#)).

Dans les bases de données, ce type d'association se traduit par un niveau d'association :

- « modérée » dans **ClinGen** ou **GenCC** ;
- « orange » dans **PanelApp**.

Remarque : Il est important de noter que les bases de données de génétiques disponibles en ligne sont mises à jour de manière variable selon la disponibilité et la volonté des professionnels de santé. Par conséquent, les informations qu'elles contiennent ne sont pas toujours à jour. Il est donc essentiel de confronter et de compléter les données issues de ces bases par celles obtenues à partir d'une recherche systématique de la littérature récente.

2.2.2.2. Analyse du gène consensuellement recommandée en soins courants

Pour qu'un gène soit inclus dans un panel :

- **il doit être recommandé par des recommandations professionnelles formalisées récentes** (≤ 10 ans selon les contextes cliniques), émises par des sociétés savantes reconnues ou des experts dans le domaine médical concerné ;
- son inclusion doit être **validée par un consensus d'experts français**, afin d'assurer :
 - la **fiabilité/robustesse des recommandations** et,
 - la **cohérence avec la pratique clinique réelle** (« l'analyse du gène est effectivement réalisée en France »), sur la base de données probantes solides.

2.2.2.3. Impact clinique démontré sur la prise en charge des patients

Les gènes inclus dans les panels de gènes remboursables sont ceux dont l'impact clinique est démontré par leur capacité à améliorer la prise en charge des patients ou à **optimiser les décisions thérapeutiques**. Cet impact repose sur la démonstration :

- d'une **valeur ajoutée** dans la prise en charge clinique des patients, apportant une information utile et pertinente pour le suivi médical ;
- d'un « **caractère actionable** » : c'est-à-dire la possibilité de proposer une prise en charge spécifique, ciblée et efficace à un patient, en cas de variant(s) pathogène(s) identifié(s) ;
- d'une possibilité de **prise de décision clinique fondée sur les résultats génétiques** (interprétation clinique des variants identifiés).

Ainsi, l'inclusion d'un gène dans un panel de gènes remboursable sera considérée comme pertinente par exemple, lorsqu'il permet :

- un diagnostic précis ;
- une adaptation des traitements ;
- une meilleure stratification des risques ;
- une meilleure prévision de l'évolution de la malade ;
- une réduction des complications.

Possibilité de prendre une décision clinique sur la base des résultats génétiques

La possibilité de prendre une décision clinique fondée sur les résultats génétiques constitue un critère central pour l'inclusion d'un gène dans un panel remboursable. L'interprétation clinique des variants identifiés dans un gène donné doit permettre de prendre une décision clinique concrète : orientation diagnostique, décision thérapeutique, mise en place d'un suivi...

L'analyse des résultats génétiques est réalisée par un médecin généticien, qui évalue la pertinence clinique des variants identifiés et les classe selon leur pathogénicité (classification des variants en cinq classes « pathogène », « probablement pathogène », « de signification incertaine », « probablement bénin », « bénin »).

L'évaluation de ce critère repose sur plusieurs facteurs qui doivent être analysés et discutés avec des experts du domaine médical concerné par l'évaluation. Parmi les éléments à considérer figurent notamment : la pénétrance des variants identifiés, la sévérité des phénotypes associés aux variants, la fréquence (ou prévalence) du gène (ou des variants) dans la maladie, ainsi que la diversité des altérations génétiques possibles dans le gène.

► **La pénétrance** du variant d'un gène²⁶ correspond à la probabilité qu'un individu porteur de ce variant développe réellement la maladie associée²⁷.

Elle peut être complète (100 %) lorsque toutes les personnes porteuses du variant développent la maladie, ou incomplète lorsque seul un pourcentage des porteurs (par exemple, 50 %) exprime le phénotype.

Une pénétrance élevée facilite l'interprétation et donc la prise de décision clinique et le suivi médical. A l'inverse, une pénétrance faible peut complexifier l'interprétation et les décisions cliniques qui en découlent.

❖ Pour être inclus dans un panel, un gène doit présenter une pénétrance suffisamment établie afin que les résultats du test génétique permettent des prédictions fiables concernant l'apparition de la maladie.

► **L'expressivité**²⁸ des variants désigne la variabilité des manifestations cliniques observées chez différents porteurs d'un même variant génétique, c'est-à-dire l'amplitude et la diversité de son expression phénotypique. L'expressivité peut concerner :

- le **degré de sévérité** du phénotype (forme légère à sévère d'une même maladie) ;
- le **spectre phénotypique** c'est-à-dire la diversité **des manifestations cliniques (ou symptômes)** exprimées.

❖ Pour être inclus dans un panel, un gène doit présenter une expressivité suffisamment caractérisée, permettant d'interpréter les résultats de manière fiable et précise et d'adapter les stratégies de prise en charge.

► **La fréquence (ou prévalence) des altérations génétiques** désigne la proportion de patients atteints d'une maladie donnée chez lesquels des variants pathogènes dans un gène spécifique sont identifiées :

- ❖ une fréquence élevée des variants pathogènes dans la population ciblée justifie l'inclusion du gène dans un panel, car il contribue significativement au rendement diagnostique global du test ;
- ❖ à l'inverse, un gène rarement impliqué dans la maladie pourrait ne pas justifier un test systématique à l'échelle nationale, sauf s'il est lié à une maladie grave et cliniquement actionnable.

► **La diversité des altérations génétiques**

Outre la fréquence, la diversité des altérations génétiques d'un gène donné (variants ponctuels, délétions, duplications, insertions, réarrangements complexes, etc.) constitue un facteur important à

²⁶ Source Internet ([lien](#)).

²⁷ En d'autres termes, elle indique la proportion de personnes porteuses du variant génétique qui présentent la maladie associée à ce variant génétique.

²⁸ Source Internet ([lien](#)).

considérer. Certains gènes présentent une hétérogénéité génétique importante, ce qui peut compliquer leur analyse et leur interprétation.

Un gène présentant une grande diversité d'altérations génétiques justifie le recours à un panel, car son analyse isolée ou par des techniques plus ciblées peut s'avérer moins performante, voire insuffisante pour établir un diagnostic fiable. Cette approche contribue à garantir une meilleure sensibilité diagnostique et une prise en charge clinique plus adaptée, en détectant « en une seule fois » les différents types d'anomalies pouvant être associées à la maladie ciblée.

Critères d'inclusion d'un gène au sein d'un panel de gènes remboursable

- **Critère 1** : l'analyse du gène doit être **consensuellement recommandée en soins courants** dans l'indication **concernée**. Cette recommandation doit reposer sur une analyse critique de la littérature scientifique récente (≤ 10 ans) ainsi que sur l'avis d'un groupe d'experts pluridisciplinaire. Et, la place précise de l'analyse du gène dans la stratégie de prise en charge doit être clairement définie.
- **Critère 2** : le gène doit **présenter une association cliniquement validée avec la maladie concernée**. Il doit être **référencé dans une base de données de génétique médicale, avec un niveau de preuve élevé quant à son association avec la maladie** (association « définitive » ou « forte » dans ClinGen et GenCC ou association « verte » dans PanelApp).
- **Critère 3** : le gène doit avoir un **impact clinique démontré**. Son analyse doit contribuer à améliorer la prise en charge des patients ou à optimiser les décisions thérapeutiques. Il doit avoir une réelle **valeur ajoutée**, notamment par son « **caractère actionnable** ». Les résultats de son analyse génétique doivent permettre de **prendre une décision médicale concrète grâce à une interprétation clinique pertinente des variants identifiés**.

2.3. Principes d'évaluation des panels de gènes remboursables

2.3.1. Place des panels de gènes

En génétique constitutionnelle (maladies rares et oncogénétique), il est essentiel, avant de définir la composition des panels de gènes, d'évaluer leur pertinence et de préciser leur place dans la stratégie globale de prise en charge des patients, qu'elle soit diagnostique et/ou thérapeutique.

Concernant la place des panels, chaque évaluation visera à déterminer si :

- **critère 1** : l'analyse du panel est consensuellement recommandée en soins courants (consensus ou accord majoritaire) ;
- **critère 2** : la place du panel dans la prise en charge est clairement établie ;
- **critère 3** : la finalité clinique du panel est déterminée dans le cadre de la prise en charge des patients qu'il s'agisse du diagnostic, du pronostic ou de la décision thérapeutique. Les applications relevant de la recherche clinique sont exclues.

Enfin, selon le contexte clinique, d'autres critères spécifiques pourront être pris en compte et discutés avec les experts consultés pour définir la place des panels de gènes, tels que :

- l'étiologie génétique de la maladie ;
- le mode de transmission de la maladie ;
- l'impact organisationnel.

Par ailleurs, une articulation avec les pré-indications validées du Plan France médecine génomique (PFMG) devra être assurée.

- Il est également important de souligner qu'en génétique constitutionnelle un panel de gènes remboursable peut inclure plusieurs gènes, dont la recherche d'altérations génétiques peut répondre à des objectifs distincts : diagnostiques, pronostiques ou prédictifs selon les besoins spécifiques liés à l'étape de la stratégie de prise en charge du patient.

Par exemple, certaines altérations génétiques sont recherchées à visée diagnostique afin de confirmer l'étiologie génétique d'une maladie suspectée d'être héréditaire. D'autres altérations ont une valeur prédictive en permettant d'identifier un risque accru de complications, d'effets indésirables ou une résistance à un traitement. Ils permettent ainsi d'anticiper l'inefficacité thérapeutique et d'orienter vers des alternatives plus adaptées. Enfin, certaines altérations peuvent avoir une valeur pronostique, en affinant l'évaluation de l'évolution probable de la maladie, ce qui permet d'ajuster le suivi et la prise en charge individuelle des patients.

Ainsi, l'inclusion d'un gène dans un panel, plutôt que son analyse isolée par des tests plus ciblés (tests monogénétiques), peut se justifier par la complémentarité des apports des différents gènes du panel, chacun répondant à des objectifs cliniques spécifiques, à des moments différents du parcours de soins.

2.3.2. Pertinence des analyses de panels de gènes

Pour rappel, l'intérêt médical (ou la pertinence) des analyses de panels de gènes par SHD ciblé comparativement aux autres techniques utilisées, sera évalué pour chaque indication sur les deux aspects suivants :

- l'efficacité diagnostique²⁹, appréciée par le rendement diagnostique de la technique ;
- l'utilité clinique³⁰, appréciée par l'impact sur le parcours et le devenir des patients ayant bénéficié du test.

2.3.2.1. Efficacité diagnostique

L'efficacité diagnostique d'un panel par SHD ciblé est évaluée selon deux critères principaux :

- le rendement diagnostique ;
- à défaut, la concordance avec le comparateur de référence en l'absence de données publiées de performances diagnostiques³¹.

L'efficacité diagnostique d'un panel est évaluée comparativement aux autres techniques de diagnostic génétique de référence (telles que la PCR quantitative (qPCR), l'amplification multiplex de sondes dépendant d'une ligation (MLPA), l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) ou la technique d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)).

- Le rendement diagnostique en génétique désigne la proportion de cas pour lesquels l'analyse génétique permet i) d'établir un diagnostic clair, ii) de préciser une maladie ou iii) de guider la prise en charge clinique.

²⁹ Capacité de la technique à diagnostiquer correctement la maladie.

³⁰ Impact que le test a sur le traitement ou le suivi du patient, autrement dit son influence sur la gestion du patient après l'obtention des résultats.

³¹ Sensibilité, spécificité, VPP, VPN.

Ce rendement varie fortement selon le contexte médical et les populations étudiées. Il est donc difficile de définir un seuil unique applicable à toutes les situations, en particulier dans le champ des maladies rares.

- ❖ Pour être considéré comme pertinent, un test génétique doit démontrer un **rendement significatif**, c'est-à-dire une réelle valeur ajoutée en matière d'orientation diagnostique et de décisions médicales. Cela implique un impact tangible sur la précision du diagnostic et sur la mise en place d'un suivi ou d'un traitement adapté.

La détermination de seuils de rendements diagnostiques acceptables devra faire l'objet d'échanges avec les experts du domaine en tenant compte des enjeux cliniques spécifiques au contexte médical concerné.

En l'absence de données de performances diagnostiques publiées sur le test, l'évaluation pourra s'appuyer sur la concordance des résultats avec la méthode de diagnostic de référence.

- ❖ Une **concordance élevée, proche de 100 %**, est requise pour garantir la fiabilité analytique et diagnostique des panels de gènes.

Remarque : L'efficacité diagnostique d'un panel par SHD ciblé est étroitement liée aux gènes qui le composent. Comme évoqué précédemment, il est essentiel que chaque gène inclus dans un panel remboursable présente une impact clinique direct, démontré et documenté dans l'établissement d'un diagnostic. Ainsi, l'identification d'un variant pathogène dans ces gènes doit permettre :

- *de confirmer un diagnostic suspecté ou ;*
- *d'orienter de manière significative la prise en charge médicale du patient, notamment par la mise en place de traitements spécifiques ou d'un suivi adapté personnalisé ou d'un dépistage des apparentés à risque.*

2.3.2.2. Utilité clinique

Les maladies rares, par définition, touchent un nombre limité de patients, ce qui rend parfois leur diagnostic plus complexe et entraîne des prises en charge tardives. Dans ce contexte, la démonstration de l'utilité clinique des panels de gènes est un critère essentiel d'évaluation. Par conséquent, les gènes constituant le panel doivent avoir individuellement un caractère actionnable, permettant d'orienter vers une prise en charge médicale concrète du patient, qu'il s'agisse de l'instauration d'un traitement, de la mise en place de mesures préventives ou d'un suivi adapté.

Les évaluations à mener doivent ainsi chercher à documenter les **preuves d'utilité clinique** selon les trois axes suivants :

Axe 1 : Impact sur la prise en charge médicale du patient

- **prise en charge précoce** : l'identification rapide d'une altération génétique peut permettre de mettre en place une prise en charge adaptée à un stade précoce de la maladie, ce qui peut être déterminant pour limiter ou prévenir son évolution ;
- **diminution de l'errance diagnostique** : le recours à un test génétique peut raccourcir le délai diagnostique. Dans les maladies rares, les patients subissent fréquemment une errance diagnostique qui peut durer plusieurs années. Un diagnostic génétique précis permet d'interrompre ce parcours complexe et incertain, d'engager rapidement les traitements appropriés, et de réduire l'anxiété des patients et de leurs familles ;
- **accès à des traitements ciblés** : l'identification de variants pathogènes peut permettre de proposer aux patients des thérapies ciblées, ou des traitements spécifiques (médicamenteux

ou chirurgicaux), disponibles dans certaines indications, améliorant ainsi l'efficacité de la prise en charge ;

- **mise en place d'un suivi personnalisé** : un autre aspect-clé de l'utilité clinique dans les maladies rares est la possibilité, une fois le diagnostic établi, de proposer un suivi clinique spécifique personnalisé en fonction du risque évolutif de la maladie, avec pour objectif de prévenir ou de limiter les complications.

Axe 2 : Amélioration du pronostic

L'inclusion d'un gène dans un panel diagnostique doit pouvoir contribuer à une amélioration mesurable du pronostic du patient. Cela inclut :

- la **prévention des complications graves** ;
- l'initiation de **traitements spécifiques** « au bon moment » et « au bon patient » ;
- et l'amélioration potentielle de la **qualité de vie** et de l'**espérance de vie**.

Une prise en charge adaptée à un stade précoce peut aussi :

- réduire la sévérité des symptômes ;
- éviter des complications à long terme.

Axe 3 : Impact en matière de prévention³²

- **prévention primaire et conseil génétique** : lorsqu'un risque de transmission héréditaire est identifié, le diagnostic peut permettre de conseiller les apparentés sur les risques génétiques et d'orienter la planification familiale. Cela constitue une mesure de prévention de l'apparition de la maladie chez les descendants ;
- prévention secondaire : pour le cas-index, l'identification d'une cause génétique peut permettre de mettre en œuvre des interventions ciblées pour prévenir l'aggravation de la maladie. Cela peut inclure des traitements spécifiques, des suivis réguliers (souvent rapprochés) ou l'adaptation de certaines pratiques médicales, comme l'utilisation de dispositifs médicaux (par exemple, implantation de défibrillateurs pour les cardiomyopathies à risque de mort subite). Ces mesures visent à réduire les risques de complications futures et à optimiser la gestion à long terme de la maladie ;
- **prévention tertiaire** : une fois le diagnostic établi, l'identification génétique peut permettre de mettre en place des mesures préventives pour éviter l'aggravation de la maladie (par exemple, imiter certaines activités sportives dans les maladies cardiaques, afin de prévenir des complications futures).

³² Les trois niveaux de prévention selon l'OMS : https://www.celester.org/guide-methodologique-1/definitions/les-3-niveaux-de-prevention-selon-loms?utm_source=chatgpt.com.

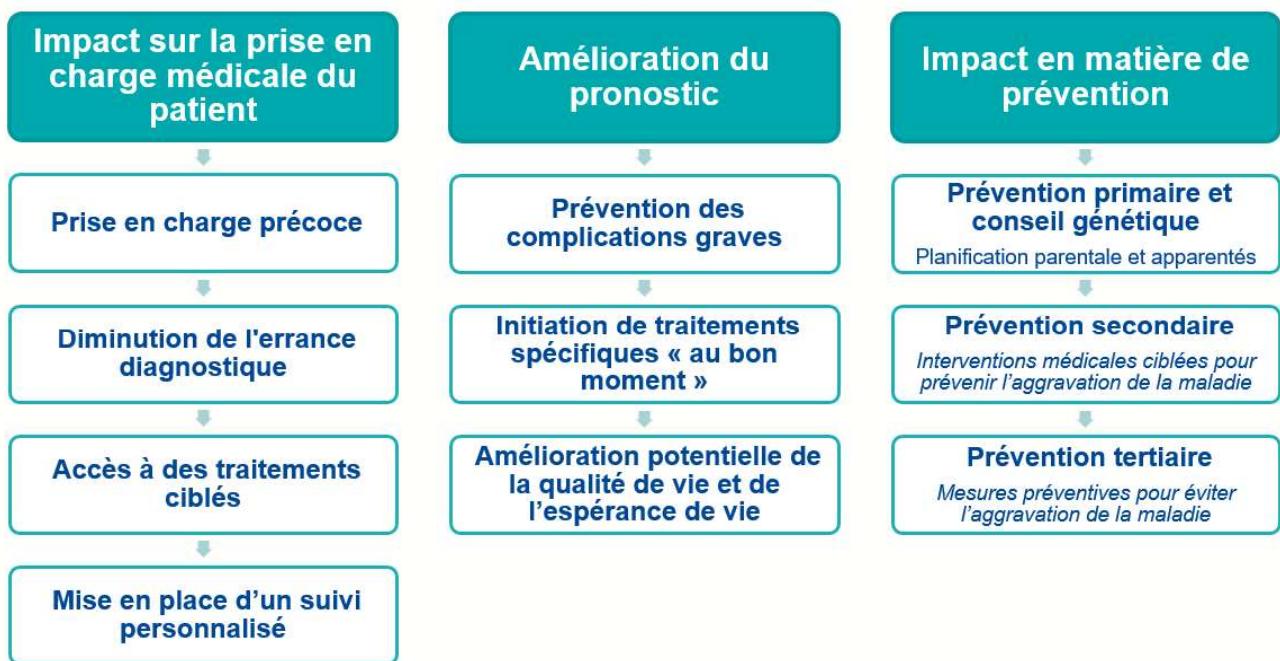


Figure 1. Axes d'évaluation de l'utilité clinique des panels de gènes remboursables

Distinction entre l'utilité clinique systématique et spécifique

Dans l'évaluation de l'utilité clinique des panels de gènes pour le diagnostic des maladies rares d'origine génétique, il est pertinent de distinguer deux types de bénéfices : **l'utilité clinique systématique et l'utilité clinique spécifique**.

L'évaluation des panels de gènes se concentrera prioritairement sur **l'utilité clinique spécifique**, car c'est elle qui permet de juger de la valeur ajoutée réelle d'un panel donné dans une situation clinique précise. L'utilité systématique, bien que reconnue et pertinente, sera considérée comme **déjà acquise**, sauf exception nécessitant une analyse détaillée.

► Utilité clinique systématique « avérée » et non évaluée

L'utilité clinique systématique regroupe les **bénéfices généraux et attendus du recours aux panels de gènes**, dans le cadre des pratiques actuelles de diagnostic des maladies rares.

Ces effets sont largement reconnus comme faisant partie des standards de soins, et seront donc **considérés comme acquis** dans les évaluations et ne feront donc l'objet que d'une analyse succincte, sauf cas particuliers justifiant une analyse spécifique.

Elle comprend :

- la **réduction de l'errance diagnostique** (un diagnostic précis est posé) ;
- la mise en place d'une **prise en charge adaptée** au diagnostic posé (souvent déjà encadrée et standardisée par des protocoles de soins dans les centres de référence maladies rares) ;
- ainsi que l'accès au conseil génétique et à des mesures de prévention primaire.

► Utilité clinique spécifique « à démontrer » et à évaluer

L'utilité clinique spécifique quant à elle désigne les bénéfices ciblés et individualisés liés à l'utilisation d'un panel de gènes, qui vont au-delà des effets attendus dans le cadre général du diagnostic des maladies rares.

Elle nécessite une analyse approfondie de la littérature et l'avis d'experts cliniciens pour être démontrée. Elle peut inclure :

- l'accès à des **traitements ciblés ou personnalisés**, en lien direct avec les altérations génétiques identifiées ;
- la mise en place (ou l'arrêt) d'un **suivi clinique personnalisé**, en fonction du génotype du patient (variants identifiés) ;
- la mise en place (ou l'arrêt) d'une **surveillance adaptée des apparentés à risque « présymptomatiques »** ;
- l'**amélioration du pronostic**, par des interventions spécifiques et précoces pour :
 - une meilleure prise en charge des comorbidités associées,
 - l'amélioration de la qualité de vie ;
- ainsi que les mesures de prévention secondaires et tertiaires pour limiter l'aggravation de la maladie.

Critères pour valider l'intérêt médical (ou pertinence) d'un panel de gènes :

- **Critère 1 : l'analyse du panel est consensuellement recommandée en soins courants** (soutenue par des recommandations professionnelles formalisées, émises par des sociétés savantes reconnues ou par des experts du domaine médical concerné).
- **Critère 2 : la place du panel est établie dans la prise en charge**, dans la stratégie diagnostique et/ou thérapeutique.
- **Critère 3 : la finalité clinique du panel est déterminée** dans la prise en charge des patients (diagnostic, pronostic, thérapeutique ; est exclue la recherche clinique).
- **Critère 4 : le test présente une efficacité diagnostique significative**.
- **Critère 5 : l'utilité clinique est démontrée** dans la prise en charge des patients.

3. Méthode de travail retenue

À la lumière des retours d'expérience recueillis lors de la première vague d'évaluations (et du besoin de recourir systématiquement à un groupe pluridisciplinaire d'experts) et des échanges menés au sein de la CEDiag lors de l'examen de ces évaluations, il a été convenu que le recours à la **méthode générale d'évaluation d'actes professionnels standard**³³ constitue l'approche la plus pertinente.

En effet, la première vague d'évaluation a mis en évidence le faible niveau de preuve disponible dans le domaine des maladies rares et l'évolutivité des pratiques, entraînant une absence de certitudes quant à l'intérêt des panels de gènes et à leur composition. Cela se traduit par une divergence d'opinions entre les différentes sources de données et les professionnels de santé. Ces éléments ont conduit à la conclusion qu'il est nécessaire de recourir systématiquement à un groupe pluridisciplinaire d'experts.

Toutefois, afin de tenir compte des spécificités de ces évaluations et du calendrier très contraint, la méthode générale est ici **adaptée, notamment en se focalisant sur l'analyse critique de la littérature synthétique**, en ciblant cette dernière. Le tableau ci-dessous détaille les étapes qui constitueront le socle des évaluations futures.

| Méthode d'évaluation standard <u>adaptée</u> | |
|---|---|
| 1) Fiche méthode | |
| 2) Sélection et analyse de la littérature | <ul style="list-style-type: none">– Recherche et sélection documentaire– Analyse de la littérature synthétique (recommandations, rapports HTA, méta-analyses...)– Analyse ciblée sur les rendements et performances diagnostiques des panels de gènes |
| 3) Consultations externes | <ul style="list-style-type: none">– Point de vue à titre individuel d'experts– Point de vue à titre collectif des parties prenantes– Point de vue d'institutions publiques (ABM) |
| 4) Examen par la CEDiag et validation du rapport d'évaluation et Avis par le Collège de la HAS | |

Pour le contexte particulier des maladies rares et de l'oncogénétique, il est essentiel, dans la sélection documentaire, de prendre en compte les productions en cours d'élaboration par les organismes et partenaires français, même si celles-ci ne sont pas encore publiées. Cette démarche permet d'enrichir la pertinence des évaluations. Elle s'inscrit dans une logique d'alignement avec les cycles d'actualisation des recommandations nationales, élaborées par des parties prenantes telles que les filières de santé maladies rares. La publication régulière de PNDS illustre l'importance de cette démarche.

De plus, en fonction de la capacité de la littérature à répondre aux questions posées, la HAS se réserve la possibilité d'augmenter la granularité de la recherche en mobilisant, si nécessaire, des sources autres que la littérature synthétique, afin de répondre au mieux aux questions d'évaluation posées, notamment en matière de rendements et performances diagnostiques. De même, la HAS se réserve

³³ Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels, Haute autorité de santé, 2018 ([lien](#)).

le droit d'élargir l'échelle temporelle de la recherche, fixée par défaut à dix ans, si cela est jugé pertinent pour apporter une réponse plus complète et adaptée.

Par ailleurs, la sélection des experts doit être effectuée avec une attention particulière, en identifiant des profils étroitement liés à la thématique étudiée et en s'assurant du caractère pluridisciplinaire du groupe d'experts. Lorsque des populations particulières sont spécifiquement concernées par des indications (population pédiatrique, gériatrique, immunodéprimée...), les groupes d'experts intègreront alors les spécialités concernées.

Enfin, lorsque des travaux similaires sont en cours au sein d'une société savante, il est fortement recommandé d'inclure, dans la mesure du possible, au moins un expert directement impliqué dans cette production (en s'assurant bien sûr au préalable de l'absence de conflits d'intérêt). Cette collaboration renforce la complémentarité des analyses et garantit une cohérence scientifique et méthodologique optimale.

4. Modalités d'actualisation d'un panel de gènes remboursable

Les connaissances scientifiques étant en perpétuelle évolution, il est essentiel de disposer d'une **procédure dynamique et simplifiée** permettant l'actualisation des panels établis lors de l'évaluation initiale conduite par la HAS. Cette démarche vise à optimiser en continu la prise en charge des patients.

L'actualisation par ajout ou retrait de gènes du panel remboursable établi lors de l'évaluation initiale effectuée par la HAS sera effectuée selon les mêmes critères cumulatifs retenus pour la primo-évaluation, à savoir :

- les données de pratique française (PFMG, PNDS, arbres décisionnels ANPGM, ...);
- les niveaux d'associations gène-maladie ;
- les conclusions de l'analyse critique de la littérature.

Conditions d'ajout d'un gène au panel de gènes remboursable

Une demande d'actualisation de la composition du panel remboursable pour introduire un nouveau gène pourra être adressée à la HAS si les **trois critères suivants sont réunis** :

- **critère n°1 : référencé dans une base de données de génétique médicale, avec un niveau de preuve élevé concernant son association avec la maladie** (par exemple : association « définitive » ou « forte » dans ClinGen ou association « verte » dans PanelApp) ;
- **critère n°2 : la publication de recommandations professionnelles précisant la place dans la stratégie de prise en charge du test** ;
- **critère n°3 : en cas de finalité thérapeutique, la publication d'un avis favorable de la CT en vue du remboursement de droit commun d'un médicament associé à ce gène.**

Conditions de retrait d'un gène du panel de gènes remboursable

Une demande d'actualisation de la composition du panel remboursable pour retirer un gène pourra être adressée à la HAS si **au moins un des critères suivants est rencontré** :

- **critère n°1 : la modification du niveau de preuve de son association avec la maladie pour un niveau de preuve inférieur**, quelle que soit la finalité : diagnostique, pronostique ou thérapeutique dans une base de données de génétique médicale ;
- **critère n°2 : la publication de recommandations professionnelles** (françaises) **retirant explicitement la recherche du gène de la stratégie de prise en charge** ;
- **critère n°3 : en cas de finalité thérapeutique, la publication d'un avis défavorable ou retrait de la CT en vue du remboursement pérenne du traitement associé** (à la suite d'une réévaluation du traitement).

Dans les deux cas (ajout ou retrait d'un gène), la HAS procèdera à la vérification des éléments transmis et les complètera par une analyse critique ciblée de la littérature associée à la consultation de parties prenantes (et d'experts le cas échéant), et ce afin de statuer sur la pertinence de cette ajout/retrait de gène.

NB : lorsqu'un gène est associé à plusieurs traitements dans la même indication, le retrait ne sera envisagé que si l'ensemble des traitements associés font l'objet d'un nouvel avis défavorable.

Comment solliciter la HAS pour une demande d'actualisation de la composition du panel remboursable ?

Il existe plusieurs canaux qui permettront aux professionnels de santé, *via* leurs Conseils nationaux professionnels (CNP), aux associations agréées de patients et aux exploitants industriels (pour le test ou pour le médicament associé) de solliciter la HAS pour une demande d'actualisation de la composition d'un panel de gènes remboursable :

- le dépôt, par les CNP ou les exploitants industriels d'une demande d'évaluation d'acte professionnel dans le cadre des campagnes annuelles, conformément à la législation (article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale) et à la procédure en vigueur³⁴ ;
- le dépôt, par les exploitants industriels, d'une demande conjointe de remboursement d'un médicament et de son acte de détection de l'altération génétique associée auprès de la HAS (dépôt du dossier de demande de remboursement du médicament auprès de la CT intégrant l'annexe « test compagnon »)³⁵.

Par ailleurs, si le test de détection d'une nouvelle altération génétique dans un gène par séquençage haut débit ciblé est inscrit au RIHN, la pertinence d'intégrer le gène au sein du panel de gènes remboursable sera automatiquement évaluée par la HAS en sortie de RIHN, conformément à la législation en vigueur (articles L.162-1-24 et R.162-128 du code de la sécurité sociale).

Enfin, la HAS pourra également s'autosaisir de l'actualisation de la composition d'un panel de gènes remboursable si cette actualisation a été proposée par la HAS au sein d'autres de ses travaux (évaluations de technologies de santé, recommandations professionnelles).

Evolution des nomenclatures (NABM/CCAM) à la suite des avis HAS d'actualisation d'un panel de gènes remboursable

Il est rappelé que l'évolution des nomenclatures à la suite des avis de la HAS incombe à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) selon la législation en vigueur (article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale) et à des procédures qui lui sont propres.

Evaluation d'actes de séquençage très haut débit en sortie de pré-indications du Plan France médecine génomique (PFMG)

Dans l'hypothèse d'un financement total ou partiel du séquençage très haut débit (STHD) *via* l'inscription d'actes à la LAP en application de l'article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale, la HAS pourra alors recourir aux présents principes pour évaluer les actes de STHD en génétique constitutionnelle postnatale (maladies rares et oncogénétique) en sortie de pré-indications du PFMG.

³⁴ Déposer un dossier d'évaluation d'acte professionnel, Haute autorité de santé ([lien](#)).

³⁵ Déposer un dossier d'évaluation d'un médicament ([lien](#)).

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

