

La feuille de route vise à proposer au Collège une orientation méthodologique pour répondre à une demande d'évaluation inscrite au programme de travail de la HAS. Cette proposition est fondée sur une analyse préliminaire (sur la base d'une faisabilité lorsqu'elle a eu lieu : demandes issues des organismes professionnels ou des institutionnels) ; elle est donc établie avant toute recherche documentaire structurée. Cette orientation sera à confirmer lors du démarrage de l'évaluation (phase de cadrage le cas échéant)

Collège d'orientation et d'information : 13 juin 2019

Demandeur : Demande conjointe de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM)

Objectif : Evaluation de la technique d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)

1. Contexte - Demande

Pour rappel, les actes de biologie médicale inscrits sur la liste complémentaire du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), actuellement financés provisoirement en tant qu'actes hors nomenclature (MERRI G03), ont vocation à faire l'objet d'une évaluation par la HAS afin de décider de la pérennisation ou non de leur prise en charge *via* une inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Dans ce contexte, l'évaluation de la technique d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA), actuellement inscrite sur cette liste complémentaire sous les codes B034 (intitulé : « Hybridation sur puce à ADN [sans les vérifications] ») et B050 (intitulé : « Réinterprétation d'une puce à ADN »), fait l'objet d'une saisine conjointe de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM).

L'ACPA est une technique de cytogénétique qui permet de détecter des variations quantitatives du génome, correspondant à des pertes ou gain de matériel chromosomique (délétions, duplications, insertions ou remaniements complexes) en comparaison avec un génome de référence diploïde. Ces variations quantitatives sont appelées variations du nombre de copies ou *Copy number variants* (CNV), un terme introduit avec l'apparition de cette nouvelle technique. Il s'agit d'une technique pangénomique (*i.e.* qui explore tout le génome) d'une résolution actuellement supérieure d'un facteur 100 à 1 000 (fonction des types de puces) à celle du caryotype conventionnel, considéré comme l'examen de référence pour l'analyse de l'ensemble du génome depuis les années 60. L'ACPA peut ainsi détecter des déséquilibres génomiques de très petite taille (microremaniements) non détectés sur le caryotype, permettant en corollaire une amélioration du rendement diagnostique dans le cadre du bilan exploratoire de certaines pathologies constitutionnelles postnatales, telles que la déficience intellectuelle, les syndromes malformatifs congénitaux et les troubles autistiques. En l'occurrence, pour ce type de pathologies, cette technique semble tendre à remplacer progressivement le caryotype comme examen de 1^{ère} intention. Il est à noter que sous le terme d'ACPA sont en réalité regroupés deux types de techniques qui sont l'hybridation génomique comparative sur réseau d'ADN ou *CGH array* (pour *Array comparative genomic hybridization*) d'une part, et la « puce à SNP » ou *SNP array* (SNP pour *Single Nucleotide Polymorphism*) d'autre part. Ces deux types de technologies se distinguent par des considérations techniques qui seront détaillées lors de l'évaluation.

L'ACPA est par ailleurs une technique qui semble aujourd'hui bien implantée sur le territoire français, notamment du fait d'une impulsion donnée en 2007 par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), qui a entrepris de soutenir le développement de plateaux techniques hospitaliers mutualisés de génétique constitutionnelle pour la détection et la caractérisation de microremaniements chromosomiques en diagnostic par la technique d'ACPA, ceci dans le cadre du plan Maladies rares 2007-2011. Au total, 12 CHU coordonnateurs, en relation avec 32 CHU associés, se sont ainsi organisés en un réseau, le réseau AChro-Puce, permettant de couvrir l'ensemble du territoire national pour la mise en œuvre de cet examen.

En pratique, à l'heure actuelle, outre le contexte de certaines pathologies constitutionnelles postnatales, l'utilisation de l'ACPA semble se développer dans deux autres contextes qui sont le diagnostic prénatal (*a priori* essentiellement en présence d'anomalies échographiques non expliquées par le caryotype), et en oncologie, où l'ACPA pourrait, dans certaines tumeurs et certains contextes particuliers, apporter des informations non apportées par le caryotype pouvant participer au diagnostic, au pronostic ou au traitement de la tumeur concernée. Les volumes d'activité récents rapportés pour ces différentes indications sont les suivants :

- concernant le diagnostic postnatal, le rapport d'activité 2017 de l'Agence de la biomédecine (ABM) recense environ 18 000 dossiers d'analyses pangénomiques par ACPA rendus aux prescripteurs en 2017. Quatre groupes d'indications représentent plus de 80 % des dossiers rendus, à savoir : « Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique » (5 801 dossiers), « Malformations sans retard psychomoteur » (2 159 dossiers), « Déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés » (3 282 dossiers) et « Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie » (3 031 dossiers) ;
- concernant le diagnostic prénatal, l'ABM rapporte environ 6 000 ACPA réalisées pour l'année 2016, essentiellement dans le cadre d'un signe d'appel échographique. L'ABM note par ailleurs une montée en charge continue de cette activité, en signalant qu'elle ne représentait que 913 demandes en 2012 ;
- en oncologie, les plateformes oncogénétiques de l'Institut national du cancer (INCa) rapportent 2 275 demandes d'ACPA pour l'année 2017, réparties dans six indications tumorales dont trois oncohématologiques : sarcomes (405 demandes), neuroblastomes (127 demandes), gliomes (908 demandes), leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et leucémie aiguë myéloïde (LAM) (692 demandes [données poolées]), et leucémie lymphoïde chronique (LLC) (143 demandes).

2. Recherche documentaire - analyse préliminaire de la littérature

À ce stade de feuille de route, il a été décidé de limiter la recherche bibliographique à une recherche systématique des recommandations de bonne pratique professionnelle (RBP) et de la littérature de plus haut niveau de preuve (revues systématiques/méta-analyses, rapports d'évaluation technologique) dans les trois principales thématiques rapportées pour l'utilisation de l'ACPA (pathologies relevant de la génétique constitutionnelle postnatale, diagnostic prénatal, oncologie). La recherche systématique des RBP (sur bases de données *Medline* et *LiSSa*, et sur les sites Internet des principales agences d'évaluation de technologies de santé, structures gouvernementales et sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié [françaises et étrangères], de 2007¹ à aujourd'hui) a été conduite avec pour objectif principal de déterminer si l'ACPA semble être, ou non, à l'heure actuelle une technique inscrite dans la stratégie de prise en charge en soins courants des patients dans les contextes thématiques évalués et, si oui, la position de cet examen dans cette stratégie. À l'issue de la recherche bibliographique, une phase initiale de sélection a été menée afin d'exclure les publications hors-sujet, obsolètes [existence d'une version actualisée] et les doublons².

Thématique postnatale

Concernant l'utilisation de l'ACPA en contexte postnatal, la recherche bibliographique suivie de la phase de sélection initiale de la littérature identifiée a retrouvé :

- une dizaine de RBP (une nationale, les autres internationales) concernées par les indications de déficience intellectuelle et/ou de syndrome malformatif congénital et/ou de troubles autistiques ;
- un rapport d'évaluation technologique portant sur les troubles autistiques ;
- deux revues systématiques et une méta-analyse portant sur les indications de déficience intellectuelle et/ou de syndrome malformatif congénital ;
- aucune publication ne concernant l'indication « épilepsie ».

¹ La recherche bibliographique a été limitée aux publications postérieures à 2007 car l'essor de l'ACPA en France a réellement commencé avec le plan Maladies rares 2007-2011 (cf. ci-dessus).

² À ce stade de feuille de route, il n'a pas encore été réalisé de sélection ne retenant que les publications jugées de qualité méthodologique suffisante.

L'analyse préliminaire de ces publications a montré que :

- les RBP attestent d'un consensus global quant à un intérêt majeur de l'ACPA dans les indications de déficience intellectuelle et/ou syndrome malformatif congénital et/ou troubles autistiques, amenant les professionnels concernés (cliniciens et biologistes) à préconiser l'utilisation de cet examen en remplacement du caryotype en 1^{ère} intention dans ces indications ;
- les revues systématiques/méta-analyses s'intéressent aux performances diagnostiques de l'ACPA. Elles visent essentiellement à démontrer la valeur ajoutée de l'ACPA au regard du caryotype conventionnel en matière de rendement diagnostique dans les indications étudiées et concluent favorablement dans ce sens.

Thématique prénatale

Concernant la thématique prénatale, la recherche bibliographique et sélection initiale de la littérature retrouvent une dizaine de RBP (une nationale, les autres internationales), un rapport d'évaluation technologique, une revue systématique et six méta-analyses.

En regard de la thématique postnatale, l'analyse préliminaire des RBP portant sur la thématique prénatale montre un consensus professionnel moins évident, d'une part quant aux contextes où l'utilisation de l'ACPA pourrait être à l'heure actuelle préconisée en soins courants, et d'autre part quant au positionnement du test au regard du caryotype (remplacement ou complément) dans les contextes d'intérêt potentiels. Ainsi, si un certain consensus se dessine quant à l'intérêt de recourir à l'ACPA en présence d'anomalies échographiques, il n'apparaît pas de consensus évident quant au positionnement de cet examen au sein de la stratégie diagnostique prénatale (utilisation de l'ACPA en 1^{ère} intention *versus* recours à l'ACPA lorsque le caryotype ne montre pas d'anomalie). Par ailleurs, d'autres situations pouvant justifier la réalisation d'une amniocentèse en l'absence d'anomalies échographiques (âge maternel, anxiété parentale...) sont évoquées comme des indications potentielles de l'ACPA mais ne semblent faire l'objet d'aucun consensus.

Comme pour la thématique postnatale, les revues systématiques/méta-analyses relatives au diagnostic prénatal portent essentiellement sur les performances diagnostiques de l'ACPA. Elles s'intéressent pour la plupart au contexte d'anomalies échographiques détectées non expliquées par le caryotype, et concluent à la démonstration d'une valeur ajoutée de l'ACPA au regard du caryotype conventionnel en matière de rendement diagnostique.

Enfin, il est à noter l'identification d'une dizaine de RBP dédiées à la bonne mise en œuvre de l'ACPA (conditions pré-analytiques et analytiques, modalités d'interprétation et de rendu de résultats...) en génétique constitutionnelle pré- et/ou postnatale.

Thématique oncologique

Concernant le domaine oncologique, la recherche systématique des RBP, rapports d'évaluation technologique, et revues systématiques/méta-analyses a été dans un premier temps menée en indexant la recherche sur la thématique cancéreuse en général, sans cibler spécifiquement un type de tumeur. Cette recherche visait à identifier, d'une part les types de tumeurs pour lesquelles l'ACPA serait actuellement intégrée aux pratiques, et d'autre part les objectifs (diagnostiques, pronostiques et/ou thérapeutiques) de l'utilisation de l'ACPA. Cependant, cette recherche et l'analyse préliminaire des publications en résultant n'a permis d'identifier aucune publication qui permettrait de répondre à ces questionnements. De ce fait, il a été décidé de se baser sur les données d'activité d'ACPA des plateformes d'oncogénétique de l'INCa pour conduire une nouvelle recherche bibliographique (de même méthodologie globale que la précédente recherche) ciblée sur les six indications tumorales ayant suscité des demandes d'ACPA auprès de ces plateformes en 2017 (sarcomes, neuroblastomes, gliomes, LAL, LAM et LLC ; cf. plus haut), avec pour objectifs principaux de déterminer si l'ACPA semble entrer ou non dans les stratégies diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique usuelles pour ces types de tumeurs à l'heure actuelle et, si oui, la place de cette technique dans cette (ces) stratégie(s). Sur cette base ont été identifiées (et retenues par la sélection initiale) sept RBP dans le domaine oncohématologique (LAL : deux RBP, LAM : deux RBP, LLC : deux RBP, diverses leucémies : une RBP), huit RBP pour les sarcomes, six RBP pour les gliomes et deux RBP pour les neuroblastomes. Ont également été identifiées cinq RBP dédiées à la mise en œuvre pré-analytique, analytique et post-analytique de l'ACPA en oncologie. Il n'a pas été identifié de rapport d'évaluation technologique ni de revue systématique/méta-analyse en rapport avec l'utilisation de l'ACPA dans le domaine oncologique.

L'analyse préliminaire des RBP montre que l'ACPA n'apparaît la plupart du temps pas évoquée dans les stratégies de prise en charge usuelles des patients concernés par les types de tumeurs ciblés par la recherche. Dans certaines publications, l'ACPA est brièvement mentionnée en tant que technique relevant vraisemblablement du domaine de la recherche clinique.

3. Problématiques associées à cette évaluation

Problématiques communes aux trois thématiques : difficultés d'interprétation des anomalies génétiques détectées et possibilité de découvertes incidentes

La mise en évidence d'un CNV chez un patient signifie qu'il est porteur d'un déséquilibre génomique. Mais le terme de CNV ne préjuge pas de l'existence d'un lien entre ce CNV et la pathologie observée. Schématiquement, quatre types de CNV peuvent être distingués : les CNV pathogènes, les CNV prédisposant à des pathologies (caractérisés par une pénétrance incomplète et une expressivité variable³), les CNV bénins et les CNV de signification inconnue ou incertaine, communément appelés *Variation of uncertain significance* (VOUS). Ces derniers posent des difficultés d'interprétation car il existe une incertitude quant à leur pathogénicité. L'impact de l'augmentation du nombre de résultats non interprétables rendus par l'ACPA en comparaison du caryotype (du fait d'une résolution très supérieure) pose problème, car si ces résultats « douteux » sont de moindre gravité dans le contexte du diagnostic postnatal où le diagnostic reste alors sans étiologie prouvée, la décision de recours ou non à une interruption médicale de grossesse (IMG) dans le cadre du diagnostic prénatal est un enjeu d'importance majeure.

L'ACPA peut par ailleurs conduire à des découvertes incidentes de CNV ayant un impact médical sans lien avec l'indication initiale, découvertes qui soulèvent une problématique éthique relative notamment à la décision de communiquer ou non des informations initialement non recherchées aux parents, voire à l'entourage familial concerné par le caractère héréditaire des anomalies génétiques lorsqu'elles sont constitutionnelles⁴.

Il est à noter que, parmi les RBP identifiées dédiées à la bonne mise en œuvre de l'ACPA en génétique constitutionnelle et oncogénétique (cf. ci-dessus), plusieurs proposent des modalités d'interprétation des résultats de l'ACPA. En outre, pour les contextes postnatal et prénatal, certaines RBP proposent des « modèles » de note d'information et de consentement à destination des parents.

Problématiques plus spécifiques de la thématique postnatale

L'analyse préliminaire de la littérature relative à la thématique postnatale montre un consensus global en faveur d'un remplacement du caryotype par l'ACPA comme examen de 1^{ère} intention dans plusieurs indications (déficience intellectuelle et/ou syndrome malformatif congénital et/ou troubles autistiques). En outre, l'utilisation de cette technique dans ces indications semble d'ores et déjà bien diffusée sur le territoire. L'ensemble de ces éléments laisse peu de doutes quant à l'intérêt reconnu de l'intégration de cet examen aux soins courants dans ces indications.

L'évaluation devra néanmoins discuter certaines problématiques et apporter des éclaircissements sur certains points. En effet :

- aucune littérature identifiée à ce stade ne soutient l'indication d'épilepsie, intégrée dans l'indication « Troubles envahissants du développement / Autisme / Épilepsie » qui a concerné plus de 3 000 dossiers rendus en 2017 selon l'ABM (cf. plus haut). La pertinence (ou non) de cette indication devra donc être précisée par l'évaluation ;
- les études s'intéressant à l'intérêt diagnostique de l'ACPA dans les pathologies constitutionnelles postnatales regroupent généralement indistinctement plusieurs de ces pathologies (déficience intellectuelle et/ou de syndrome malformatif congénital et/ou troubles autistiques) avec pour conséquence l'impossibilité probable à l'issue du travail d'évaluation d'estimer le rendement diagnostique pour chaque type de pathologie ;
- selon les RBP identifiées, l'identification par ACPA d'un CNV considéré comme pathogène doit être confirmée par une autre technique (différents types de techniques possibles). La nécessité de devoir recourir à une technique de confirmation à l'issue des résultats de l'ACPA devra être prise en compte pour établir la place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique au regard des autres tests (cyto-)génétiques ;
- l'analyse préliminaire de la littérature n'a pas permis de déterminer dans quelle mesure l'ACPA utilisée en 1^{ère} intention devrait être ou non complétée par une autre technique lorsqu'aucune anomalie susceptible d'expliquer le phénotype n'est détectée par cette technique. En effet, si l'ACPA est hautement résolutive pour la détection des anomalies déséquilibrées, elle ne détecte pas les remaniements chromosomiques équilibrés contrairement au caryotype conventionnel ;

³ Pour rappel, on parle de « pénétrance incomplète » d'un allèle morbide dans certaines maladies, lorsque les individus porteurs de cet allèle peuvent ne présenter aucun signe de l'affection ; on parle d'« expressivité variable » d'un allèle morbide lorsqu'il peut s'exprimer par des signes cliniques différents d'un individu à l'autre.

⁴ Pour rappel, les contextes postnatal et prénatal étudiés présentement relèvent de la génétique constitutionnelle, où les anomalies sont présentes à la naissance dans toutes les cellules de l'organisme et donc transmissibles à la descendance ; *a contrario*, l'oncogénétique relève de la génétique dite somatique qui explore le génome des cellules tumorales. Une exploration pangénomique des cellules tumorales peut néanmoins conduire à l'identification non recherchée d'anomalies génétiques constitutionnelles prédisposant à des pathologies sans lien avec la tumeur étudiée.

- un certain nombre d'arguments « de bon sens » peuvent justifier de l'utilité clinique d'améliorer le rendement diagnostique dans les indications postnatales concernées (diminution de l'errance diagnostique, possibilité d'anticiper dans une certaine mesure la survenue à venir de certaines complications syndromiques, possibilité de proposer un diagnostic préimplantatoire ou prénatal pour une future grossesse...). Néanmoins, l'analyse préliminaire de la littérature n'a pu identifier aucune référence bibliographique⁵ d'étude qui s'intéresserait à l'impact des résultats d'ACPA sur le devenir du patient, suggérant qu'une recherche complémentaire des études cliniques susceptibles de s'intéresser à ce sujet devrait peut-être être envisagée dans la suite de l'évaluation.

Problématiques plus spécifiques de la thématique prénatale

Dans le contexte prénatal, la place actuelle de l'ACPA en soins courants apparaît de prime abord moins évidente que dans le contexte postnatal. Ainsi, l'évaluation devra permettre de déterminer s'il existe des contextes médicaux où l'ACPA serait déjà actuellement utilisée en soins courants et, le cas échéant, préciser ce ou ces contextes et la place de cet examen dans le(s) contexte(s) médical(aux) concerné(s). Pour cela, l'évaluation devra notamment prendre en compte les éléments de problématique suivants :

- si les RBP identifiées semblent globalement favorables à l'intérêt d'intégrer l'ACPA au diagnostic prénatal en présence d'anomalies échographiques, il n'a été identifié aucun consensus clair concernant :
 - le positionnement à attribuer à cet examen au regard du caryotype,
 - l'opportunité d'intégrer l'ACPA dans le contexte d'amniocentèses réalisées pour une raison autre que la détection d'anomalies échographiques (ex : âge maternel, anxiété parentale...);
- les difficultés relatives à l'interprétation et au rendu des résultats d'ACPA (anomalies de type VOUS, anomalies de pénétrance incomplète et anomalies prédisposant à des pathologies chez l'adulte mais sans conséquences immédiates chez l'enfant à naître) conduisent à s'interroger sur l'estimation du rapport « bénéfiques/risques » à l'utilisation d'une technique pangénomique dans le cadre du diagnostic prénatal en l'absence d'anomalies échographiques pouvant justifier une recherche étiologique ;
- comme pour le contexte postnatal, il n'a été identifié à ce stade de feuille de route aucune référence d'étude d'utilité clinique qui documenterait notamment :
 - l'impact des résultats d'ACPA sur le déroulement ultérieur et l'issue de la grossesse (impact en matière d'anxiété parentale et de fréquence de décision d'IMG notamment),
 - le devenir après la naissance des enfants, en particulier de ceux pour lesquels un VOUS a été rendu lors du diagnostic prénatal (il semblerait intéressant de documenter si, *in fine*, le variant a eu ou non un impact clinique chez l'enfant).

Problématiques plus spécifiques de la thématique oncologique

La thématique oncologique se distingue d'emblée des deux autres thématiques par la difficulté rencontrée à identifier des RBP qui, *a minima*, évoqueraient l'ACPA, notamment dans le cadre des types de tumeurs pour lesquelles l'INCa rapporte un certain nombre de demandes formulées auprès de ses plateformes génomiques. En l'occurrence, interrogé par la HAS sur les motifs pouvant expliquer ces demandes d'ACPA, l'INCa a répondu ne pas les connaître précisément mais qu'il semblerait que ce test puisse être parfois utilisé comme un examen supplémentaire à l'interface soins courants/recherche clinique lorsque les examens génétiques de 1^{ère} intention (caryotype/FISH⁶ et biologie moléculaire) ne montrent aucune anomalie étiologique, pronostique et/ou actionnable (*i.e.* pour laquelle il existe une thérapie dite ciblée). Selon l'INCa, cet examen pourrait également être demandé comme examen de recours dans le contexte d'échec de réalisation du caryotype⁷.

L'ensemble de ces éléments suggère assez fortement que l'utilisation de l'ACPA en oncologie à l'heure actuelle relèverait plutôt de la recherche clinique que des soins courants, et soulève peu de problématiques résiduelles hormis les deux suivantes :

⁵ Il est possible qu'une recherche systématique et analyse des études cliniques, qui pourrait s'avérer pertinente ultérieurement, montre l'existence de ce type d'études.

⁶ FISH : technique d'hybridation fluorescente ou *fluorescent in situ hybridization*.

⁷ Contrairement au caryotype, l'ACPA ne nécessite pas de culture cellulaire mais une simple extraction d'ADN, ce qui offre la possibilité d'obtenir des informations sur des déséquilibres génomiques à partir de tissus en l'absence de division cellulaire.

- si le nombre d'actes rapporté par l'INCa pour chacun des six types de tumeurs concerné est faible, un faible nombre d'actes dans le contexte de tumeurs rares (ce qui est notamment le cas des sarcomes, neuroblastomes et gliomes) peut possiblement, en proportion, concerner la plupart des patients atteints de ces tumeurs. Pour exemple, dans le cas des neuroblastomes pour lesquels 127 demandes ont été formulées à l'INCa en 2017, ce faible volume d'activité est à mettre en relation avec une incidence de 130-150 nouveaux cas par an en France suggérant que cet examen est possiblement demandé pour tous les patients concernés ;
- s'il était confirmé par l'évaluation, le recours à la technique d'ACPA lorsque le caryotype n'est pas réalisable pourrait représenter une indication de soins courants en tant qu'alternative possible à un examen central du bilan oncologique. Sur ce point, il est à noter néanmoins à l'encontre de cette hypothèse que, d'une part les anomalies chromosomiques dont la recherche est d'intérêt reconnu en oncologie sont souvent équilibrées (notamment en oncohématologie) et donc non détectables par l'ACPA, et que d'autre part seules certaines anomalies tumorales sont concernées par l'existence d'une thérapie ciblée. De ce fait, la technique FISH (technique de cytogénétique ciblée) et la biologie moléculaire orientée vers la recherche de certaines mutations spécifiques semblent de prime abord des examens, déjà utilisés en soins courants et qui ne requièrent pas de culture cellulaire, qui restent disponibles en cas d'échec de caryotype.

4. Méthode proposée pour la conduite de l'évaluation

Compte tenu des éléments précédemment évoqués, l'évaluation sera réalisée selon les modalités suivantes :

- trois volets distincts seront réalisés, correspondant aux trois principales thématiques, et seront traités successivement ;
- l'évaluation sera initiée par le volet qui requiert la durée d'évaluation la plus courte, à savoir le volet oncologique (travail d'analyse bibliographique et complexité des problématiques sous-jacentes limités au regard des deux autres thématiques), l'objectif étant celui de pouvoir finaliser l'évaluation de l'un des volets d'ici fin août ;
- de traiter les indications post- et prénatales à partir de janvier 2020.

Dans ce contexte, le volet oncologique de l'évaluation de l'ACPA sera traité dans un premier temps selon une méthode consistant à :

- réaliser une analyse critique de la littérature issue de la recherche documentaire systématique des recommandations de bonne pratique portant sur la prise en charge usuelle (stratégie diagnostique, recherche d'éléments pronostiques, choix de la thérapeutique...) du patient dans les contextes cliniques à évaluer ;
- préciser les positions argumentées des Conseils nationaux professionnels (CNP) concernés sur les pratiques professionnelles actuelles relevant de leur expertise en matière d'utilisation de l'ACPA en soins courants (interrogation en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013) :
 - CNP d'oncologie médicale (dont relève le Groupe Sarcomes français) pour les sarcomes ;
 - CNP d'hématologie et CNP de pédiatrie (dont relève la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent) pour l'oncohématologie et les neuroblastomes ;
 - CNP de neurochirurgie pour les gliomes ;
 - CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire (toutes indications).
- réunir ces éléments dans un argumentaire court, soumis directement au Collège pour validation.

5. Actions envisagées en pratique pour la conduite de l'évaluation

Calendrier prévisionnel du premier volet (indications oncologiques) :

- Recherche bibliographique : déjà réalisée.
- Sélection et analyse de la littérature ; interrogation des parties prenantes (CNP mentionnés ci-dessus) : mai à juillet 2019.
- Rédaction de l'argumentaire : juillet - début août 2019.
- Soumission de l'argumentaire au Collège délibératif de la HAS : fin août 2019 ou début septembre 2019.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur www.has-sante.fr