



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Annexes

Analyse chromosomique sur puce
à ADN (ACPA) en contexte post-
natal

13 juillet 2023

Sommaire

Annexe 1.	Equations de recherche bibliographique	3
Annexe 2.	Rappels terminologiques en génétique	6
Annexe 3.	Compte rendu de réunion avec le réseau de laboratoires et des associations de patients/usagers	7
Annexe 4.	Compte rendu de réunion avec les institutionnels	14
Annexe 5.	Analyse des des méta-analyses avec la grille d'évaluation AMSTAR 2	20
Annexe 6.	Analyse des rapports d'évaluation des technologies (HTA) avec la grille d'évaluation INAHTA	22
Annexe 7.	Grille AGREE II	24
Annexe 8.	Analyse des recommandations de bonnes pratiques (RBP) avec la grille d'évaluation AGREE II	26
Annexe 9.	Présentation des méta-analyses analysées	28
Annexe 10.	Présentation des HTA analysées	31
Annexe 11.	Présentation des recommandations de bonne pratique analysées	35
Annexe 12.	Réponse des parties prenantes	54

Annexe 1. Equations de recherche bibliographique

Bases de données bibliographiques

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- les bases de données Medline et Lissa ;
- la Cochrane Library.

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les bases de données est 238.

Tableau 1 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données Medline.

Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les bases de données est 238.

Tableau 1. Stratégie de recherche dans la base de données Medline

Sujets		Période
	Termes utilisés	
	Puces à ADN / Prénatal	Janv.17 - Avril. 23
Etape 1	(oligonucleotide array sequence analysis OR comparative genomic hybridization OR microarray analysis OR DNA copy number variations)/de OR (microarray* OR oligonucleotide array sequence analysis OR comparative genomic hybridization* OR array CGH OR CGH array OR genomic array* OR genome array*)/ti	
	NOT	
Etape 2	(transcriptome OR microRNAs)/de OR (transcriptom* OR mRNA)/ti,ab OR gene expression profile/ti	
	ET	
Etape 3	(prenatal diagnosis OR fetal diseases/diagnosis)/de OR (prenatal OR antenatal)/ti	
	ET	
Etape 4	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (health planning guidelines)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt	
	OU	
Etape 5	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search OR pooled analysis)/ti OR (meta-analysis OR systematic review)/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so	
	Puces à AND / Postnatal	Janv.17 - Déc. 22
	Etape 1 NOT Etape 2	

ET		
Etape 6	(mental disorders/genetics OR congenital abnormalities/genetics OR epilepsy/genetics OR autistic disorder/genetics OR intellectual disability/genetics OR developmental disabilities/genetics)/de OR (postnatal OR mental retardation OR epilep* OR neuropsychiatric disorders OR congenital anomalies OR congenital abnormalities)/ti	

ET Etape 4 OU Etape 5

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type

Sites consultés

Agence de la biomédecine

Association des cytogénétiiciens de langue française – ACLF

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF

Fédération française de génétique humaine – FFGH

Haute Autorité de Santé – HAS

Réseau AChro-Puce

Société française de médecine générale – SFMG

Société française de pédiatrie - SFP

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA

Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ

Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry - AACAP

American Academy of Family Physicians - AAFP

American Academy of Neurology – AAN

American Academy of Pediatrics - AAP

American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG

American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG

American College of Physicians - ACP

American Pediatric Association - APA

American Pediatric Society - APS

Australia and New Zealand Horizon Scanning Network

Australian Clinical Practice Guidelines

Best Practice

British Maternal and Fetal Medicine Society – BMFMS

British Society for Genetic Medicine – BSGM

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH

Canadian College of Medical Geneticists – CCMG

Canadian Paediatric Society - CPS

Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE

Centre for Reviews and Dissemination databases

Clinical Practice Guidelines Portal

Cochrane Library

European Cytogeneticists Association - ECA

European Foundation for the Care of Newborn Infants – EFCNI

European Paediatric Association - EPA

European Society of Human Genetics - ESHG

European Society of Human Reproduction and Embryology - ESHRE

Genomics Quality Assessment

Guidelines and Audit Implementation Network - GAIN

Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC

Guidelines International Network - GIN

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS

International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium - ISCA

Kaiser Permanente

National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE

National Perinatal Association – NPA

New Zealand Guidelines Group - NZGG

NHS Evidence

Paediatric Society of New Zealand - PSNZ

Perinatal Society of Australia and New Zealand – PSANZ

Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists - RANZCOG

Royal Australian College of General Practitioners - RACGP

Royal College of General Practitioners - RCGP

Royal College of Paediatrics and Child Health – RCPCH

Royal College of Physicians - RCP
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Société canadienne de pédiatrie - SCP
Society for Maternal-Fetal Medicine – SMFM
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC
Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services - SBU
Tripdatabase
Union of European Neonatal & Perinatal Societies - UENPS
World Association of Perinatal Medicine – WAPM

Annexe 2. Rappels terminologiques en génétique

- **Amplification** : augmentation du nombre de copies d'un ou plusieurs gènes, voire de régions chromosomiques entières.
- **Aneuploïdie** : perte ou gain d'un ou plusieurs chromosomes.
- **Anomalie chromosomique** : tout remaniement du nombre ou de la structure des chromosomes. Ces anomalies peuvent : s'observer de manière constitutionnelle (présentes dès la naissance) ou de manière acquise au cours de processus malins (elles ne sont alors observées qu'au niveau des cellules tumorales). Elles peuvent impliquer un ou plusieurs chromosomes ; être dites homogènes quand toutes les cellules examinées portent l'anomalie, ou en mosaïque quand une fraction seulement des cellules est anormale ; être dites équilibrées quand, au total, il n'y a ni perte ni gain de matériel génétique, ou déséquilibrées dans le cas contraire.
- **Copy number variant (CNV)** : segment d'ADN de 1 000 paires de bases ou plus présent dans un nombre variable de copies comparé à un génome diploïde de référence.
- **Cytogénétique** : étude des chromosomes au niveau cellulaire.
- **Délétion** : perte de matériel génétique allant de la taille d'un exon à un ou plusieurs gènes, voire perte de régions chromosomiques entières.
- **Disomie uniparentale** : présence chez une personne de deux chromosomes d'une même paire provenant d'un seul de ses parents.
- **[Technique de] Génétique moléculaire** : étude de la structure, de la fonction et/ou du niveau d'expression des gènes au niveau moléculaire (ADN, ARN).
- **Inversion** : changement d'orientation d'une région chromosomique entière.
- **Mutation** : anomalie de la séquence génomique portant sur une ou plusieurs bases d'un gène.
- **Perte d'hétérozygotie (communément appelée LOH pour loss of heterozygosity)** : perte d'un des deux allèles d'un organisme diploïde pouvant conduire à une hémizygotie (un seul allèle sur un locus donné) ou encore au remplacement de l'allèle manquant par une copie de l'allèle restant (cnLOH : copy neutral loss of heterozygosity).
- **Polyploïdie** : nombre anormal de lots haploïdes entiers de chromosomes. Exemple : la triploïdie correspond à la présence de trois lots haploïdes de chromosomes dans la même cellule ($3N=23 \times 3=69$ chromosomes).
- **Translocation** : déplacement de régions chromosomiques entières entre deux chromosomes non homologues pouvant aboutir à la juxtaposition de parties de gènes habituellement séparées, conduisant à la création de gènes de fusion, dont le début correspond à une partie du gène porté par le premier chromosome et la fin correspond à une partie du gène porté par le second chromosome.

Annexe 3. Compte rendu de réunion avec le réseau de laboratoires et des associations de patients/usagers

COMPTE RENDU

Réunion d'information réalisée par la HAS à destination des conseil nationaux professionnels (CNP), réseau de laboratoires et associations de patients/usagers sur l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en contexte postnatal

Type de réunion : Réunion d'information

Titre : Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en contexte postnatal

Date : le 8 décembre 2021

Participants :

Conseil nationaux professionnels

- Madame Caroline SCHLUTH-BOLARD et François VIALARD¹, CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire
- Madame Carole VUILLEROT, CNP de Médecine Physique et de Réadaptation [Fédération Française de Médecine Physique et de Réadaptation]
- Monsieur Stéphane FABRI, Collège de la masso-kinésithérapie
- Monsieur Anthony SOTER, CNP des psychomotriciens
- Monsieur Laurent FIDRY, CNP de l'Ergothérapie

Réseau de laboratoires

- Monsieur Damien SANLAVILLE, Réseau d'analyse chromosomique sur puces à ADN (AChro-Puce)

Associations de patients et/ou d'usagers

- Madame Isabelle MARCHETTI-WATERNAUX, Valentin Association de porteurs d'anomalies chromosomiques
- Monsieur Michel DELCEY, APF FRANCE HANDICAP
- Madame Christine MEIGNIEN, Fédération française Sésame Autisme
- Madame Véronique MAEGHT LENORMAND, Fédération Trisomie 21 France

Haute Autorité de santé

- Monsieur Cédric CARBONNEIL (chef de service), Service d'évaluation des actes professionnels
- Monsieur Denis-Jean DAVID, (adjoint au chef de service), Service d'évaluation des actes professionnels
- Madame Wafa ELACHI (cheffe de projet), Service d'évaluation des actes professionnels

¹ Monsieur VIALARD est aussi président de l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF)

À noter que :

- Les deux associations suivantes n'ont jamais répondu aux sollicitations de la HAS : Autisme France et Alliance maladies rares ;
- les organismes suivants ont, eux, répondu à la sollicitation de la HAS mais n'ont pas participé à cette réunion : CNP de psychiatrie (aucun membre spécialisé), médecine générale (domaine trop spécialisé), neurologie (renvoi vers les pédiatres) ;
- Madame Valérie MALAN présidente du réseau AChro-Puce, Monsieur Jean-Michel DUPONT désignés également par le CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire ainsi que les deux représentants désignés par le CNP de pédiatrie (Madame Brigitte CHABROL et Monsieur Jean-Christophe ROZE) n'ont finalement pas pu se joindre à la réunion (ce compte rendu leur sera aussi adressés).

1. Présentation du sujet aux CNP et associations de patients/usagers

La technique d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) est une technique de cytogénétique moléculaire qui permet de détecter des variations quantitatives du génome, correspondant à des pertes ou gains de matériel chromosomique (délétions, duplications, insertions, anomalies de nombre de chromosomes...), ceci à l'échelle de l'ensemble du génome et avec une résolution très supérieure (facteur 100 à 1 000 en fonction des types de puces) à celle du caryotype conventionnel, considéré comme la technique de référence depuis les années 1960. Plus récemment, à côté de l'ACPA se sont développées les techniques de séquençage qui permettent aussi de détecter des variations du génome.

L'ACPA est inscrite sur la Liste complémentaire (LC) du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), ce qui permet sa prise en charge financière pour les laboratoires des établissements de santé, et de manière provisoire via la MERRI G03. Cette technique a fait l'objet d'une demande d'évaluation par la HAS, conjointement par le **ministère de la santé et l'Assurance maladie**, en vue d'évaluer l'**opportunité d'une prise en charge par une modalité plus large et plus pérenne** (« Nomenclature des actes de biologie médicale »).

L'ACPA semble présenter à l'heure actuelle trois principaux domaines d'application, qui sont les suivants :

- le diagnostic postnatal de certaines pathologies constitutionnelles, tels que la déficience intellectuelle ou les syndromes malformatifs congénitaux ;
- le diagnostic prénatal, dans certains contextes restant à préciser mais incluant vraisemblablement celui de la présence d'anomalies échographiques non expliquées par le caryotype ;
- la cancérologie.

L'ACPA a déjà été évaluée fin 2019 par la HAS pour une utilisation en cancérologie. Les travaux préliminaires de la HAS avant cette évaluation avaient mis en évidence des problèmes communs aux trois thèmes mais aussi des problèmes spécifiques qui avaient conduit à proposer trois évaluations distinctes.

La HAS débute actuellement l'évaluation des puces à ADN en contexte postnatal.

Informations concernant le séquençage haut débit

Le ministère de la santé a envoyé en octobre 2021 une saisine portant sur l'évaluation de certains actes inscrits sur le RIHN, dont la technique de **séquençage haut débit (SHD : panels de gènes)**. **Le séquençage très haut débit (STHD)**, portant sur le séquençage entier de l'exome (WES) ou du génome (WGS) est, quant à lui, une technique en cours de développement via le Plan France Médecine Génomique 2025 (avec actuellement une définition des pré-indications) et qui ne fait pas partie de cette saisine.

Une articulation sera donc nécessaire entre ces deux évaluations (ACPA et séquençage haut débit) ; il s'agira notamment d'anticiper le positionnement cohérent des techniques dans les différentes situations cliniques d'intérêt (par exemple : existe-t-il un intérêt à « basculer » certaines indications d'ACPA vers le séquençage ?).

Dans ce contexte, la HAS a souhaité organiser deux réunions d'information avec les acteurs concernés : d'une part avec les organismes des professionnels de santé impliqués dans la réalisation de l'acte lui-même (prescription, réalisation, interprétation) et dans la prise en charge médicale générale des patients, et avec les associations de patients et/ou d'usagers, puis d'autre part avec les institutions de santé.

L'objectif de ces réunions est de présenter le périmètre et la méthode de l'évaluation de l'ACPA en contexte postnatal afin de s'assurer que l'évaluation, qui sera ensuite menée, n'omette pas de points pertinents ou des éléments indispensables à sa bonne réalisation.

Trois questions d'évaluation ont été définies à ce stade par la HAS :

1/ Quelles sont les **indications d'intérêt** au regard des autres techniques utilisées dans les situations cliniques concernées (en particulier le caryotype) ?

2/ Quelles est **la place dans la stratégie de prise en charge, notamment diagnostique** au regard des autres techniques utilisées dans les situations cliniques concernées (en particulier le caryotype) ?

3/ Quelles sont les **conditions de prescription/réalisation/interprétation/rendu de résultats** de l'ACPA (au regard notamment de l'actualisation récente de la loi de bioéthique) ?

Pour identifier les populations d'intérêt, la HAS s'est appuyé sur les rapports d'activité de génétique postnatale de l'Agence de la biomédecine. Ainsi en 2019, quatre groupes d'indications représentent plus de 80 % des dossiers rendus en 2019 (~ 21 400) :

1. déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique (environ 5 900) ;
2. malformations sans retard psychomoteur (environ 2 900 dossiers) ;
3. déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés (environ 3 700 dossiers) ;
4. troubles envahissants du développement/Autisme/Épilepsie (environ 3 600 dossiers).

La **méthode d'évaluation** est la suivante :

Tout d'abord, une analyse critique de la littérature synthétique identifiée après avec **recherche systématique puis sélectionnée sur des critères explicites**.

Dans un second temps, la HAS demandera le point de vue collectif **des organismes professionnels, associations de patients/usagers et institutions** concernés sur une version du **rapport**, intégrant cette analyse de la littérature et les conclusions qui auront pu en être tirées.

Cette relecture interviendra courant mars dans le calendrier prévisionnel défini.

Les acteurs que la HAS a estimé concernés sont :

- organismes de professionnels de santé : CNP de l'ergothérapie, CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire², Collège de masso-kinésithérapie, Collège de la médecine générale, CNP de médecine physique et de réadaptation, CNP de neurologie, CNP de pédiatrie, CNP de psychiatrie, CNP des psychomotriciens et le réseau Achro-Puce ;
- associations de patients/usagers : Alliance maladies rares, APF France Handicap, Autisme France, Fédération française Sésame Autisme, Fédération trisomie 21 France, Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques ;
- institutions de santé : ABM, CNAM, DGOS, INSERM.

2. Commentaires des représentants

Les représentants du CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire demandent des précisions sur le **calendrier d'évaluation du volet prénatal** et le choix de **commencer par le volet postnatal**.

La HAS répond que le niveau de consensus et les problématiques des deux volets ne sont pas les mêmes. La HAS a fait le choix de commencer par l'évaluation de l'ACPA en contexte postnatal car l'évaluation de ce volet répond aux critères d'évaluation d'une méthode plus rapide, ce qui permettra de rendre un avis au premier trimestre 2022. En effet, une analyse préliminaire de la littérature a mis en évidence un périmètre d'évaluation explicite et restreint à la définition des indications et des conditions de réalisation de l'ACPA, une utilisation actuelle en routine, une absence d'effets indésirables propres (prélèvement le plus souvent sanguin), une absence de controverse sur son intérêt et aussi la disponibilité de littérature synthétique récente. Concernant le calendrier de l'évaluation prénatal, la HAS précise que l'évaluation sera initiée à la suite de l'avis sur le volet postnatal, a priori dès le deuxième trimestre de l'année 2022.

Les représentants de la Fédération française Sésame Autisme et de l'association APF FRANCE HANDICAP demandent si l'évaluation de la HAS va s'intéresser aux recherches menées actuellement. La HAS répond négativement et précise que le travail d'évaluation a pour but d'évaluer l'intérêt de l'ACPA à partir des données disponibles publiées, notamment en matière de performances diagnostiques pour donner son avis sur l'utilisation de cette technique au sein des soins courants, en aval donc de la recherche. Il est à noter que bien que la HAS n'évalue pas la recherche, des recommandations sur la nécessité de poursuivre la recherche sur tel ou tel volet peuvent être proposées dans ses conclusions.

Un représentant du CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire précise que l'ACPA n'est pas une technique limitée à la recherche mais un acte utilisé en routine. L'ACPA est même une technique de première intention qui a remplacé le caryotype dans plusieurs indications mentionnées par la HAS.

Les représentants du réseau AChro-Puce et du CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire font savoir que dans l'hypothèse d'un intérêt technique à basculer certaines indications d'ACPA

² A noter que l'association des Cytogénétiiciens de Langue Française (ACLF) et l'association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM) font partie de ce CNP

vers le séquençage, les plateformes actuelles de séquençage n'ont pas la capacité de prendre en charge les volumes d'activité conséquents de l'ACPA en France.

Certains représentants demandent si l'évaluation sera exclusivement limitée aux indications présentées. Le représentant du réseau AChro-puce mentionne l'indication de fœtopathologie ainsi que le groupe d'indications « autres » (qui comprend l'infertilité) des rapports de l'ABM. De plus, il demande si l'évaluation va distinguer l'intérêt de l'ACPA par indication ou traiter les indications de manière groupée.

La HAS répond que les pathologies concernées sont nombreuses et sont identifiées en groupes d'indications dans la littérature. Aussi, la HAS a, à ce stade, considéré les groupes d'indications principaux présentés dans les rapports d'activité de l'Agence de la biomédecine. Toutefois, l'évaluation menée pourra conduire, si justifié (notamment existence de littérature suffisante de bonne qualité), à l'inclusion d'autres indications non présentées dans la réunion. La HAS se positionnera sur chacun des groupes d'indications qu'elle aura évalués et si possible (en fonction des données) pour les différentes indications de chacun des groupes. Concernant la fœtopathologie, la HAS indique qu'elle ne relève pas de son périmètre réglementaire d'évaluation. En effet, le mode de financement pour ce contexte est particulier et ne relève pas de l'Assurance maladie auprès de laquelle la HAS émet ses avis.

La représentante de l'association Valentin Association de porteurs d'anomalies chromosomiques rapporte les enjeux pour les patients (mineurs et majeurs) de la pose d'un diagnostic de leur pathologie par les outils génétiques. Pour l'ACPA, elle indique :

- la reconnaissance de leur handicap ;
- l'accès à leur droits selon leur statut ;
- l'accès à des bilans et une prise en charge adaptés ;
- éviter l'errance diagnostique qui constitue une perte de chance ;
- la possibilité de prévenir certaines complications/conséquences de leur pathologie ;
- améliorer la qualité de vie, la protection sociale ou encore l'(ré)orientation scolaire/éducative/professionnelle.

De plus, la représentante de l'association insiste sur la difficulté pour les patients de comprendre les résultats des tests génétiques comme l'ACPA (ou le séquençage) car ils sont complexes (plus qu'un caryotype ou FISH). Elle exprime la nécessité que le rendu du résultat de l'ACPA soit fait par un spécialiste de la génétique capable d'expliquer les résultats et répondre aux interrogations des familles.

Le représentant du CNP des psychomotriciens indique que le diagnostic des patients se base à la fois sur un diagnostic génétique et un diagnostic phénotypique (lien étroit du diagnostic étiologique et du phénotype clinique). Ce CNP précise que les professionnels impliqués dans le diagnostic phénotypique (psychomotriciens, orthophonistes...) participent aussi au suivi des patients. Dans ce contexte, il souhaite savoir si l'évaluation à venir va porter sur l'émergence et la documentation des nouveaux phénotypes cliniques observés. La HAS indique qu'elle note bien le lien étroit entre le diagnostic étiologique (génétique) et le phénotype clinique, ainsi que l'importance de l'implication des professionnels aussi bien médicaux que paramédicaux. Toutefois, elle précise que l'objectif de l'évaluation est centré sur l'utilisation de l'outil d'ACPA et n'a pas vocation à définir toute la stratégie diagnostique ni à décrire les rôles de chaque professionnel impliqué dans le diagnostic des pathologies considérées. Les représentants du CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire répondent que les nouveaux phénotypes observés associés à des anomalies identifiées par ACPA font l'objet de nombreuses publications de « case reports » pour améliorer la prise en charge. Les représentants du réseau AChro-Puce et du CNP d'ergothérapie précisent que pour une même mutation, les évolutions des patients peuvent être différentes.

La représentante du CNP de Médecine Physique et de Réadaptation indique qu'une meilleure connaissance des pathologies, de leur origine génétique et de leur évolution naturelle au long cours permet d'améliorer leur diagnostic et donc leur prise en charge. Elle explique que la prise en charge des patients s'améliore et s'adapte aux phénotypes cliniques dont la description s'améliore avec l'identification des cas par les outils génétiques. Elle précise que pour certaines pathologies, les traitements actuels sont ciblés et qu'en l'absence de diagnostic génétique précis, les patients ne reçoivent pas de traitement. Enfin, la représentante insiste sur **l'intérêt du conseil génétique** aux familles notamment pour les accompagner dans un projet de grossesse et estimer le risque de transmettre une pathologie à leurs enfants. Le représentant de l'association APF FRANCE HANDICAP indique également que « l'étiquetage » des pathologies est primordial et reste un enjeu important également à l'âge adulte pour ce qui est de la reconnaissance qu'il confère et des possibilités de conseil génétique qui en découle.

La représentante de l'association Valentin Association de porteurs d'anomalies chromosomiques indique que l'information aux familles et aux patients est importante pour limiter l'errance diagnostique. Elle indique également que l'information doit être diffusée au corps médical pour un meilleur adressage en centre de référence en maladies rares où l'ACPA peut être réalisée. Elle considère que réduire l'errance diagnostique, améliorer la prise en charge, les capacités et l'autonomie, bien orienter et éviter les rejets des structures enfants et adultes handicapés (pour résumer sa qualité de vie), ouvrir des droits et limiter l'usure de l'aidant, anticiper la protection du majeur, prévenir conséquence et récives, passe par cette avancée technique qu'est l'ACPA.

Le représentant de l'association APF FRANCE HANDICAP demande si la technique est utilisée à l'étranger et si dans l'évaluation seront considérées les données internationales. La HAS répond que **l'évaluation ne fixe pas a priori de limite d'âge, les données sur les patients adultes, si elles sont disponibles seront considérées**. Concernant les données internationales, l'évaluation menée les intégrera au même titre que les données françaises, selon leur qualité méthodologique. Le représentant du réseau AChro-puce indique lui que :

- il existe plusieurs recommandations internationales et européennes sur l'intérêt de l'ACPA ;
- le réseau publie régulièrement pour faire évoluer l'état des connaissances : des études de cas, projets de recherche et appels à collaboration sur son site Internet.

Par ailleurs, il précise que le réseau **réalise l'ACPA aussi bien dans le cadre du soin courant** pour améliorer le diagnostic et les prises en charge mais aussi avec des applications :

- dans la **recherche clinique** : identification de nouvelles anomalies rares, récurrentes, ou non, avec une description des phénotypes, comorbidités et évolutions associés ;
- dans la **recherche plus scientifique** : meilleure compréhension de la mécanique chromosomique et l'origine chromosomique de certains syndromes.

Une représentante du CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire indique que le séquençage haut débit (panels) qui sera évalué en 2022 par la HAS ne vise pas à détecter les variations quantitatives de matériel génétique comme l'ACPA. Elle explique que dans les populations cibles, le séquençage haut débit ne peut pas suppléer l'ACPA car les deux techniques n'ont pas le même objectif et ne détectent pas les mêmes champs d'anomalies : l'ACPA vise à détecter des déséquilibres chromosomiques tandis que le séquençage haut débit des anomalies nucléotidiques. Elle précise que pour une indication donnée, les analyses des deux techniques peuvent être complémentaires mais l'une ne peut pas supplanter l'autre. Enfin, elle indique que la discussion est autre pour le séquençage très haut débit.

La HAS questionne les représentants sur **l'intérêt de développer des documents pédagogiques d'information sur l'acte potentiellement avec de l'infographie**.

Les représentants indiquent qu'il existe bien un besoin d'information en particulier sur l'intérêt de réaliser un test génétique à tout âge et que la diffusion d'information vulgarisée est pertinente auprès des professionnels de santé et des familles. Toutefois ils estiment qu'il doit d'abord être possible pour les patients d'avoir accès à la technique (dans un délai raisonnable) avant de diffuser largement de l'information dessus. Pour ceci, une prise en charge pérenne doit être assurée via l'inscription aux nomenclatures. Certains représentants considèrent qu'il existe actuellement une perte de charge pour les patients qui n'ont pas accès à l'ACPA. Le représentant du CNP d'ergothérapie indique que peu de patients sont orientés vers sa spécialité à la suite d'un résultat d'ACPA. Les ergothérapeutes constatent que de nombreux diagnostics sont fait tardivement par manque d'information ou d'accès aux tests génétiques comme l'ACPA. Dans ce contexte, l'information aux patients permettrait un meilleur accès.

Le représentant du Collège de la masso-kinésithérapie indique qu'il pourrait être pertinent de solliciter le CNP des orthophonistes qui sont impliqués dans la prise en charge des pathologies considérées. La représentante du CNP de Médecine Physique et de Réadaptation a, quant à elle, indiqué qu'il pourrait être pertinent de solliciter : la Société française de neurologie pédiatrique (SFNP), la Société française de pédiatrie (SFP) et la Société Francophone d'étude et de recherche sur les handicaps de l'enfant (SFERHE). La HAS précise qu'elle a sollicité les CNP de neurologie et de pédiatrie qui incluent la SFNP et la SFP.

Annexe 4. Compte rendu de réunion avec les institutionnels

COMPTE RENDU

Réunion d'information réalisée par la HAS à destination des institutionnels sur l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en contexte postnatal

Type de réunion : Réunion d'information

Titre : Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en contexte postnatal

Date : le 14 décembre 2021

Participants :

Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM)

- Monsieur Grégoire de LAGASNERIE, responsable du département des produits de santé
- Madame Chloé BOURGUE, département des produits de santé
- Madame Magali OZANEUX, département des produits de santé

Agence de la Biomédecine (ABM)

- Monsieur Philippe JONVEAUX, directeur médical et scientifique procréation, embryologie et génétique humaines
- Madame Pascale LEVY, référente génétique, direction médicale et scientifique procréation, embryologie et génétique humaines

Direction générale de l'offre de soins (DGOS)

- Madame Anne Sophie LAPOINTE, chef de projet, mission maladies rares

Haute Autorité de santé (HAS)

- Cédric CARBONNEIL, chef de service, service d'évaluation des actes professionnels (SEAP)
- Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
- Wafa ELACHI, cheffe de projet, SEAP

À noter que l'INSERM avait aussi été sollicité pour participer à cette réunion car il participe la coordination du Plan France médecine génomique 2025. Il n'a cependant pas désigné de représentant pour assister à cette réunion d'information. Ce compte rendu lui sera aussi adressé.

1. Présentation du sujet aux institutionnels

La technique d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) est une technique de cytogénétique moléculaire qui permet de détecter des variations quantitatives du génome, correspondant à des pertes ou gains de matériel chromosomique (délétions, duplications, insertions, anomalies de nombre de chromosomes...), ceci à l'échelle de l'ensemble du génome et avec une résolution très supérieure

(facteur 100 à 1 000 en fonction des types de puces) à celle du caryotype conventionnel, considéré comme la technique de référence depuis les années 1960. Plus récemment, à côté de l'ACPA se sont développées les techniques de séquençage qui permettent aussi de détecter des variations du génome.

L'ACPA est inscrite sur la Liste complémentaire (LC) du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), ce qui permet sa prise en charge financière pour les laboratoires des établissements de santé, et de manière provisoire via la MERRI G03. Cette technique a fait l'objet d'une demande d'évaluation par la HAS, conjointement par le **ministère de la santé et l'Assurance maladie**, en vue d'évaluer **l'opportunité d'une prise en charge par une modalité plus large et plus pérenne** (« Nomenclature des actes de biologie médicale »).

L'ACPA semble présenter à l'heure actuelle trois principaux domaines d'application, qui sont les suivants :

- le **diagnostic postnatal** de certaines pathologies constitutionnelles, tels que la déficience intellectuelle ou les syndromes malformatifs congénitaux ;
- le **diagnostic prénatal**, dans certains contextes restant à préciser mais incluant vraisemblablement celui de la présence d'anomalies échographiques non expliquées par le caryotype ;
- la **cancérologie**.

L'ACPA a déjà été évaluée fin 2019 par la HAS pour une utilisation en cancérologie. Les travaux préliminaires de la HAS avant cette évaluation avaient mis en évidence des problèmes communs aux trois thèmes mais aussi des problèmes spécifiques qui avaient conduit à proposer trois évaluations distinctes.

La HAS débute actuellement l'évaluation des puces à ADN en contexte postnatal.

Informations concernant le séquençage haut débit

Le ministère de la santé a envoyé en octobre 2021 une saisine portant sur l'évaluation de certains actes inscrits sur le RIHN, dont la technique de **séquençage haut débit (SHD : panels de gènes)**. **Le séquençage très haut débit (STHD)**, portant sur le séquençage entier de l'exome (WES) ou du génome (WGS) est quant à lui une technique en cours de développement via le Plan France Médecine Génomique 2025 (avec actuellement une définition des pré-indications) et ne fait pas partie de cette saisine.

Une articulation sera donc nécessaire entre ces deux évaluations (ACPA et séquençage haut débit) ; il s'agira notamment d'anticiper le positionnement cohérent des techniques dans les différentes situations cliniques d'intérêt (par exemple : existe-t-il un intérêt à « basculer » certaines indications d'ACPA vers le séquençage ?).

Dans ce contexte, la HAS a souhaité organiser deux réunions d'information avec les acteurs concernés : d'une part avec les organismes des professionnels de santé impliqués dans la réalisation de l'acte lui-même (prescription, réalisation, interprétation) et dans la prise en charge médicale générale des patients, et avec les associations de patients et/ou d'usagers, puis d'autre part avec les institutions de santé.

L'objectif de ces réunions est de présenter le périmètre et la méthode de l'évaluation de l'ACPA en contexte postnatal afin de s'assurer que l'évaluation, qui sera ensuite menée, n'omette pas de points pertinents ou des éléments indispensables à sa bonne réalisation

Trois questions d'évaluation ont été définies à ce stade par la HAS :

1/ Quelles sont les **indications d'intérêt** au regard des autres techniques utilisées dans les situations cliniques concernées (en particulier le caryotype) ?

2/ Quelles est la **place dans la stratégie de prise en charge, notamment diagnostique** au regard des autres techniques utilisées dans les situations cliniques concernées (en particulier le caryotype) ?

3/ Quelles sont les **conditions de prescription/réalisation/interprétation/rendu de résultats** de l'ACPA (au regard notamment de l'actualisation récente de la loi de bioéthique) ?

Pour identifier les populations d'intérêt, la HAS s'est appuyé sur les rapports d'activité de génétique postnatal de l'Agence de la biomédecine. Ainsi en 2019, quatre groupes d'indications représentent plus de 80 % des dossiers rendus en 2019 (~ 21 400) :

1. déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique (environ 5 900) ;
2. malformations sans retard psychomoteur (environ 2 900 dossiers) ;
3. déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés (environ 3 700 dossiers) ;
4. troubles envahissants du développement/Autisme/Épilepsie (environ 3 600 dossiers).

La **méthode d'évaluation** est la suivante :

Tout d'abord, une analyse critique de la littérature synthétique identifiée après **une recherche systématique puis sélectionnée sur des critères explicites**.

Dans un second temps, la HAS demandera le point de vue collectif des **organismes professionnels, associations de patients/usagers et institutions** concernés sur une version du rapport, intégrant cette analyse de la littérature et les conclusions qui auront pu en être tirées.

Cette sollicitation interviendra courant mars selon le calendrier prévisionnel défini.

Les acteurs que la HAS a estimé concernés sont :

- organismes de professionnels de santé : CNP de l'ergothérapie, CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire³, Collège de masso-kinésithérapie, Collège de la médecine générale, CNP de médecine physique et de réadaptation, CNP de neurologie, CNP de pédiatrie, CNP de psychiatrie, CNP des psychomotriciens et le réseau Achro-Puce ;
- associations de patients/usagers : Alliance maladies rares, APF France Handicap, Autisme France, Fédération française Sésame Autisme, Fédération Trisomie 21 France, Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques ;
- institutions de santé : ABM, CNAM, DGOS, INSERM.

2. Commentaires des représentants des institutions

La représentante de la DGOS indique que la mission maladies rares de la DGOS a pour objectif de piloter le **3ème plan national maladies rares (PNMR3, 2018-2022)**. Il s'agit d'un plan national de soins et de recherche composé de 55 actions dont les 2/3 sont pilotés par la DGOS en lien étroit avec la direction générale de la Santé (DGS), la direction générale de la cohésion sociale (DGCS) et le ministère de l'enseignement supérieur (MESRI). Elle indique que l'axe 1 de ce plan **concerne l'errance et les impasses diagnostiques** et comprend une partie sur la médecine génomique (en lien

³ À noter que l'association des Cytogénétiiciens de Langue Française (ACLF) et l'association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM) font partie de ce CNP

avec le plan France médecine génomique 2025). Elle explique que dans ce contexte, 23 filières de santé maladies rares existent et que le sujet de l'ACPA est notamment porté par la filière AnDDI-Rares⁴, filière des généticiens.

Le responsable du département des produits de santé de la CNAM indique que son département a, dans son périmètre de missions, les relations conventionnelles avec les biologistes médicaux et la gestion de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

Les deux représentants de l'ABM indiquent qu'une majorité **des actes d'ACPA sont réalisés par des cytogénéticiens et néanmoins ils sont aussi réalisés dans des laboratoires de génétique moléculaire par des biologistes** (spécialisés en génétique moléculaire et appelés « généticiens moléculaires »). Dans le contexte de l'ACPA (mais aussi du séquençage), ces représentants, ainsi que la représentante de la DGOS, indiquent qu'il est pertinent de solliciter les deux sociétés savantes suivantes :

- l'association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF) ;
- l'association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM).

La HAS précise que ces deux sociétés savantes font partie du CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire, qui a été sollicité. Ces deux sociétés étaient en copie de la sollicitation du CNP. La HAS pourra aussi solliciter directement ces sociétés savantes au cours de la phase de relecture du rapport.

Un représentant de l'ABM mentionne également le réseau AChro-Puce. La HAS confirme que le réseau a été sollicité et représenté à la première réunion d'information regroupant les professionnels de santé et associations de patients/usagers.

La représentante de la DGOS indique que l'ANPGM et l'ACLF sont impliquées dans les comités stratégiques pilotant l'axe 1 du PNMR3.

Par ailleurs, elle demande si l'évaluation va concerner la stratégie globale de dépistage néonatal. La HAS répond que l'évaluation va porter uniquement sur l'évaluation de l'utilisation de l'acte d'ACPA par indication d'intérêt. La stratégie de dépistage néonatal est un sujet traité par un autre service de la HAS avec une méthodologie différente, centrée sur la maladie et non une technique en particulier.

Les représentants de l'ABM demandent des précisions sur le **calendrier d'évaluation du volet prénatal** et le choix méthodologique de commencer par le volet postnatal.

La HAS répond que le niveau de consensus et les problématiques des deux volets ne sont pas les mêmes. La HAS a fait le choix de commencer par l'évaluation de l'ACPA en contexte postnatal car l'évaluation de ce volet répond aux critères d'évaluation d'une méthode plus rapide, ce qui **permettra de rendre un avis au premier semestre 2022**. En effet, une analyse préliminaire de la littérature a mis en évidence un périmètre d'évaluation explicite et restreint à la définition des indications et des conditions de réalisation de l'ACPA, une utilisation actuelle en routine, une absence d'effets indésirables propres (prélèvement le plus souvent sanguin), une absence de controverse sur son intérêt et aussi la disponibilité de littérature synthétique récente. Concernant le calendrier de l'évaluation prénatal, la HAS précise que l'évaluation sera initiée à la suite de l'avis sur le volet postnatal, a priori dès le deuxième semestre de l'année 2022.

Les représentants de l'ABM indiquent qu'il existe pour le volet prénatal une activité importante en France et une supériorité consensuelle de l'ACPA par rapport au caryotype dans la majorité des indications et notamment en la présence de signes d'appels échographiques. Ils expliquent qu'il existe

⁴ Filière de Santé Anomalies du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares

une perte de chance pour les patients qui découle de la non prise en charge de l'acte notamment dans le secteur privé. De plus, ils précisent que l'absence de consensus dans le volet prénatal repose essentiellement sur les **seuils de résolution** qui sont à harmoniser à l'échelle nationale. L'ABM indique qu'elle peut travailler sur les enjeux de résolution du volet prénatal en amont de l'évaluation de la HAS. Les représentants de l'ABM indiquent que le séquençage se développe dans les deux volets, postnatal et prénatal.

La HAS précise que pour le volet prénatal, toutes les indications identifiées par une analyse préliminaire de la littérature ne sont pas aussi consensuelles dans cette littérature que celles du volet postnatal. Elle indique que la méthode d'évaluation de ce volet sera adaptée aux enjeux de ce contexte. L'absence de consensus dans certaines indications prénatales nécessitera sans doute d'aller au-delà de la littérature synthétique et donc d'analyser une littérature plus importante que celle du volet postnatal. Toutefois, la HAS définira plus précisément sa méthode envisagée avant d'initier son évaluation en prenant en compte la littérature alors disponible et les nouveaux travaux de l'ABM.

Les représentants de l'Assurance maladie indiquent que le tarif des actes est fixé en fonction des populations cibles et des volumes d'activité, qu'il conviendrait donc de spécifier. De plus, ils demandent à la HAS de préciser autant que possible dans les **avis de la HAS si des restrictions sont à mettre en place concernant : les prescripteurs et les lieux de réalisation de l'ACPA**.

La DGOS indique qu'elle peut échanger avec la HAS sur la thématique des conditions de réalisation de l'acte. La HAS prend note de ces besoins et indique que les conditions de réalisation seront abordées dans le rapport pour aider l'Assurance maladie à tarifier au mieux l'ACPA. Elle se rapprochera le cas échéant, selon les thèmes et nécessités, des différentes institutions.

Certains représentants demandent si l'évaluation sera exclusivement limitée aux indications présentées. Les représentants de l'ABM mentionnent particulièrement l'indication de fœtopathologie représentée par la Société Française de Fœtopathologie (SoFFœt).

La HAS répond que les pathologies concernées sont nombreuses et sont identifiées en groupes d'indications dans la littérature. Aussi, la HAS a, à ce stade, considéré les groupes d'indications principaux présentés dans les rapports d'activité de l'ABM. Toutefois, l'évaluation menée pourra conduire, si justifié (notamment existence de littérature suffisante de bonne qualité), à un positionnement spécifique par indication et à l'inclusion d'autres indications non présentées dans la réunion. Concernant la fœtopathologie, la HAS indique qu'elle ne relève pas de son périmètre réglementaire d'évaluation. En effet, le mode de financement pour ce contexte est particulier et ne relève pas de l'Assurance maladie auprès de laquelle la HAS émet ses avis.

Un représentant de l'Assurance maladie confirme que le cadre réglementaire est particulier et qu'une personne décédée n'est plus considérée comme assuré social.

La représentante de la DGOS indique que les sujets de fœtopathologie et mort subite du nourrisson font l'objet depuis trois ans d'un travail sur les modalités de financement via une Mission d'intérêt général (MIG), par le bureau de la DGOS « Plateaux techniques et prises en charge hospitalières aiguës » (R3) du ministère (dirigé par Cécile Castelain). Elle indique que des fonds supplémentaires dédiés à la fœtopathologie ont récemment été alloués par la DGOS. Elle explique que sur le même principe des MIG destinés à financer les centres de maladies rares, ce ne sont pas les actes qui sont spécifiquement financés mais les parcours (professionnels impliqués, coordination des centres...). Elle souligne l'intérêt de financer les actes dans ces contextes via une modalité particulière et l'importance du **conseil génétique** pour les familles.

La HAS prend note des problématiques et indique que les modalités de financement de la fœtopathologie doivent être définies au préalable afin que la HAS puisse statuer si l'évaluation relève de son périmètre réglementaire.

La représentante de la DGOS indique qu'il pourrait être pertinent de solliciter **le CNP des orthophonistes** qui sont impliqués dans la prise en charge des pathologies considérées. La HAS y est favorable et indique que la spécialité a également été mentionnée par les représentants d'organismes professionnels et associations de patients/usagers lors de la précédente réunion d'information.

La représentante de la DGOS indique qu'il pourrait également être pertinent de solliciter les associations Valentin APAC et Génération 22 (association des personnes atteintes de la délétion 22Q11). Les représentants de l'ABM indiquent que l'association Génération 22 est davantage impliquée dans le volet prénatal. La HAS confirme que l'association Valentin APAC a été identifiée et sollicitée. Concernant l'association Génération 22, la HAS prend note que celle-ci est concernée par le volet postnatal et l'inclura dans ce volet.

La HAS indique aux représentants institutionnels que les associations de patients/usagers interrogées au cours de la première réunion d'information ont formulé le **besoin d'informations pédagogiques à visée informative sur l'ACPA**.

Les représentants de l'ABM indiquent que des documents de ce type peuvent être produits à l'issue des avis HAS au cours d'une collaboration inter-agences. Ils mentionnent leur site Internet genetique-medicale.fr sur lequel de l'information est disponible. Les représentants de l'Assurance maladie indiquent que des documents d'information à destination des patients sont publiés sur leur site Internet ameli.fr essentiellement sur les pathologies plus que sur les techniques. Ils indiquent que de l'information est toutefois disponible sur les examens gynécologiques comme l'amniocentèse (acte de prélèvement en prénatal). Des documents spécifiques peuvent être développés sur l'ACPA en fonction des avis de la HAS.

Les représentants de l'ABM proposent de transmettre à la HAS différents documents d'intérêt pour l'évaluation tels que des rapports annuels d'activité et la liste des laboratoires qui réalisent l'ACPA en post et/ou prénatal. Ils indiquent également que des recommandations de bonne pratique sont en cours de réalisation par l'ABM sur le sujet.

Annexe 5. Analyse des des méta-analyses avec la grille d'évaluation AMSTAR 2

Tableau 2. Tableau d'analyse critique des méta-analyses avec la grille AMSTAR 2

Questions	Sagoo <i>et al.</i> 2009 (1)	Sheidley <i>et al.</i> 2021 (2)
Les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue comprenaient-ils les éléments de PICO ?	Oui	Oui
Le rapport de la revue contenait-il un énoncé explicite selon lequel les méthodes de la revue ont été établies avant sa réalisation, et le rapport justifiait-il tout écart important par rapport au protocole ?	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils expliqué leur choix des modèles d'étude inclus dans la revue ?	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils eu recours à une stratégie exhaustive pour leur recherche de littérature ?	Partiellement (plusieurs bases de données + recherche manuelle mais pas de recherche des études non publiées)	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils réalisé la sélection des études en double ?	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils effectué la récupération des données en double ?	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils fourni une liste des études exclues et une justification de leur exclusion ?	Non	Non
Les auteurs de la revue ont-ils décrit suffisamment en détail les études incluses ?	Partiellement	Oui (dans une annexe)
Les auteurs de la revue ont-ils employé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?	Oui	Oui
Les auteurs de la revue ont-ils mentionné les sources de financement des études incluses ?	Non	Non
Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour réaliser une combinaison statistique des résultats ?	Oui	Oui
Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs de la revue ont-ils évalué les effets potentiels du risque de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'autres synthèses des données probantes ?	Non	Partiellement
Les auteurs de la revue ont-ils tenu compte du risque de biais dans les études primaires au moment d'interpréter ou de discuter des résultats de la revue ?	Partiellement	Partiellement
Les auteurs de la revue ont-ils expliqué et analysé de façon satisfaisante toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue ?	Partiellement (méta-régression mais trop de données manquantes)	Partiellement (analyses en sous-groupe mais trop de données manquantes)
S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs de la revue ont-ils effectué un examen adéquat du biais de	Oui	Oui

Questions	Sagoo <i>et al.</i> 2009 (1)	Sheidley <i>et al.</i> 2021 (2)
publication (biais résultant de la petite taille des études) et abordé ses effets probables sur les résultats de la revue ?		
Les auteurs de la revue ont-ils déclaré toutes les sources potentielles de conflits d'intérêts, y compris le financement reçu pour réaliser la revue ?	Oui (pas de conflits)	Oui (un des auteurs a des conflits d'intérêt)

Annexe 6. Analyse des rapports d'évaluation des technologies (HTA) avec la grille d'évaluation INAHTA

Tableau 3. Tableau d'analyse critique des HTA avec la grille INAHTA

Rapport d'évaluation	INSERM 2016			NICE 2021			NICE 2011			SIGN 2016			AHRQ 2015		
	oui	partiellem	non	oui	partiellement	non									
Préliminaires															
1. Présence de coordonnées permettant d'obtenir des informations complémentaires ?			X			X			X	X			X		
2. Identification des auteurs ?	X			X			X			X			X		
3. Déclaration sur les conflits d'intérêts ?	X			X			X			X			X		
4. Indication d'une validation externe du rapport ?	X			X			X			X			X		
5. Bref résumé en langage non technique ?	X			X			X			X			X		
Pourquoi ?															
6. Question posée et contexte de l'évaluation ?	X			X			X			X			X		
7. Indication du champ de l'évaluation ?	X			X			X			X			X		
8. Description de la technologie de santé évaluée ?	X			X			X			X			X		
Comment ?															
9. Détails sur les sources d'information ?	X			X			X			X				X	
10. Informations sur le choix des éléments d'évaluation ?		X			X			X		X				X	

Rapport d'évaluation	INSERM 2016			NICE 2021			NICE 2011			SIGN 2016			AHRQ 2015		
11. Informations sur l'interprétation des données recueillies ?	X			X			X			X			X		
Quoi ?															
12. Présentation des résultats de l'évaluation ?	X			X			X			X			X		
13. Interprétation des résultats de l'évaluation ?	X			X			X			X			X		
Implications															
14. Présentation des conclusions de l'évaluation ?	X			X			X			X			X		
15. Énoncé des conséquences médico-légales ?			X			X			X			X			X
16. Énoncé clair des conclusions de l'évaluation ?	X			X			X			X			X		
17. Suggestions d'actions complémentaires ?	X			X			X			X				X	

Annexe 7. Grille AGREE II

		ITEM
Champ & objectifs	1	Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement
	2	La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement
	3	La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement
		Score (%)
Participation des groupes concernés	4	Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés
	5	Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées
	6	Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis
		Score (%)
Rigueur d'élaboration	7	Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques
	8	Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits
	9	Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies
	10	Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites
	11	Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations
	12	Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent
	13	La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication
	14	Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite
		Score (%)
Clarté & présentation	15	Les recommandations sont précises et sans ambiguïté
	16	Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées
	17	Les recommandations clés sont facilement identifiables
		Score (%)
Applicabilité	18	La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles
	19	La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique
	20	Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées
	21	La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification
		Score (%)
Indépendance éditoriale	22	Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC
	23	Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés

	ITEM
	Score (%)
Évaluation générale	Qualité générale de la recommandation
	Recommandation de l'utilisation

Annexe 8. Analyse des recommandations de bonnes pratiques (RBP) avec la grille d'évaluation AGREE II

Tableau 4. Tableau d'analyse critique des RBP avec la grille AGREE II

ITEMS Score	Champ & objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur d'élaboration	Clarté & présentation	Appliquabilité	Indépendance éditoriale	Évaluation générale : qualité générale de la recommandation
Recommandations ACLF 2020	100 %	76 %	55 %	76 %	67 %	57 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite.
AChro-Puce 2018	100%	76 %	59 %	85 %	71 %	57 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
DefiScience-Verloes <i>et al.</i> 2012	100 %	61 %	32 %	76 %	60 %	85 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
ECA-Hastings <i>et al.</i> 2012	100 %	71 %	67 %	100 %	82 %	78 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
ISCA-Miller <i>et al.</i> 2010	100 %	76 %	76 %	90 %	71 %	50 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
BMJ 2022	90 %	66 %	52 %	80 %	71 %	64 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
AAN-Satya-Murti <i>et al.</i> 2013	85 %	66 %	58 %	90 %	60 %	64 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
AAP-Hyman <i>et al.</i> 2020	100 %	80 %	69 %	90 %	71 %	85 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
AAP-Moeschler <i>et al.</i> 2014	100 %	76 %	66 %	90 %	64 %	71 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
ACMG-Waggoner <i>et al.</i> 2018	100 %	71 %	71 %	76 %	64 %	50 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite

ITEMS Score	Champ & objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur d'élaboration	Clarté & présentation	Applicabilité	Indépendance éditoriale	Évaluation générale : qualité générale de la recommandation
Recommandations							
ACMG-Schaefer <i>et al.</i> 2013	100 %	66 %	33 %	90 %	57 %	71 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
ACMG-Manning <i>et al.</i> 2010	100 %	61 %	39 %	80 %	50 %	71 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
AACAP-Volkmar <i>et al.</i> 2014	100 %	76 %	69 %	85 %	64 %	57 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
RACGP 2020	100 %	80 %	71 %	85 %	71 %	71 %	La méthode d'élaboration de ces recommandations est insuffisamment décrite
CPS 2022							
CPS 2021							
CPS 2018							

Annexe 9. Présentation des méta-analyses analysées

Tableau 5. Présentation des résultats des méta-analyses) sélectionnées pour l'évaluation de l'intérêt potentiel de l'ACPA

Références	Sahoo <i>et al.</i> 2009	Sheidley <i>et al.</i> 2021
Nombre d'études incluses dans la méta-analyse	19 études	43 études
Nombre total de patients inclus dans la méta-analyse	13 926 sujets	5 654 sujets
Intervention	ACPA	ACPA
Comparateur	Pas de comparateur	Absence de test génétique
Type de patients inclus dans la méta-analyse	Sujets présentant une déficience intellectuelle avec malformations congénitales <i>Sans diagnostic étiologique après un caryotype +/- FISH ou MLPA</i>	Sujets de tous âges avec un diagnostic d'épilepsie
Type d'études incluses (ECR, ...) dans la méta-analyse Analyse critique des études originales par les auteurs	Séries de cas et études de cohortes	Séries de cas et études de cohortes
Critères d'évaluation en vue de la méta-analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de diagnostic d'anomalies causales (vrai positifs) ; - taux de diagnostic d'anomalies non causales (faux positifs). 	Rendement diagnostic (défini par le taux de détection d'anomalies causales)
Résultats des méta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de diagnostic d'anomalies causales (vrai positifs) : retrouvés chez 6 à 35 % des patients (qui avaient tous un caryotype normal +/- FISH ou MLPA), avec une moyenne de 10 % [IC95 % : 8 ;12]. Hétérogénéité $I^2 = 72$ % ; - taux de diagnostic d'anomalies non causales (faux positifs ou taux de détection d'anomalies non causales) : compris entre 1 et 67 %, avec une moyenne de 7 % [IC95 % : 5 ;10]. Hétérogénéité $I^2 = 91$ % 	<ul style="list-style-type: none"> - Le taux de diagnostic posé par ACPA est de 9 % [IC95 %=7-11 %] chez des sujets atteints d'épilepsie. Chez les patients présentant une déficience neurodéveloppementale (10 cohortes, 728 patients), ce taux est de 9 % [IC95 %=6-13 %] ; alors qu'en l'absence (1 cohorte, 359 patients) il est de 3 % [IC95 %=2-5%]. Hétérogénéité $I^2 = 80$ % ; - les taux de diagnostic des autres outils de génétiques sont de : 48 % [IC95 %=28-70 %] pour le séquençage du génome entier, 24 % [IC95 %=18-30] pour le séquençage de l'exome et 19 % [IC95 %=16-24 %] pour les panels de gènes.

Figure 1. Résultats de la MA de Sagoo *et al.* sur le critère de rendement diagnostique

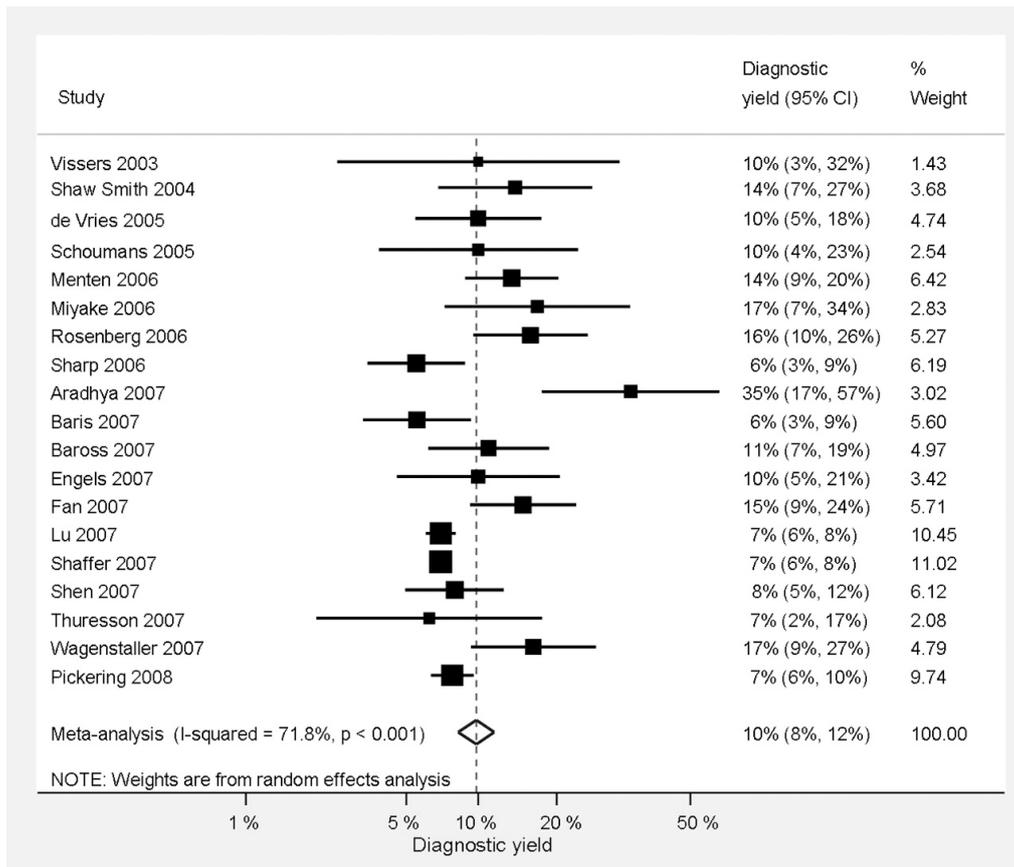


Figure 2. Résultats de la MA de Sagoo *et al.* sur le critère de faux positifs

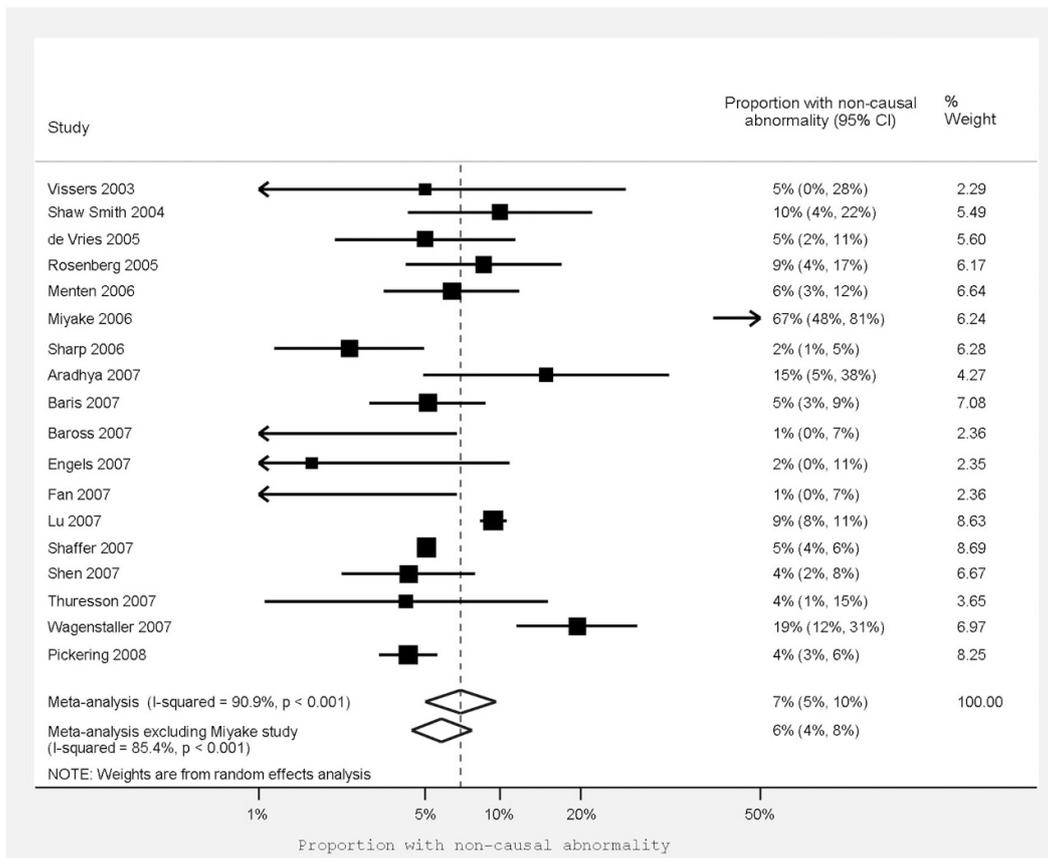
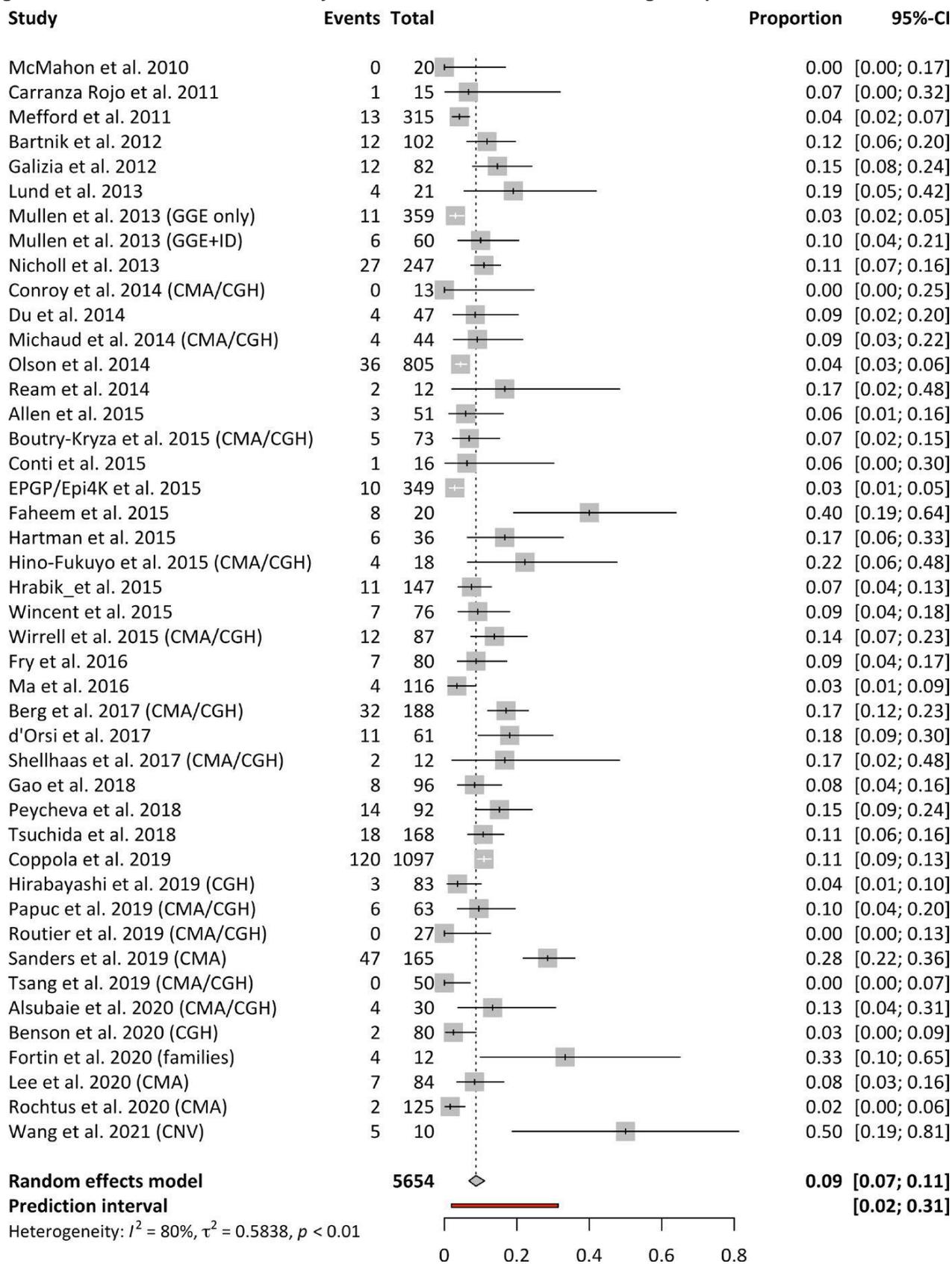


Figure 3. Résultats de la MA de Sheidley *et al.* sur le critère de rendement diagnostique



Annexe 10. Présentation des HTA analysées

Tableau 6. Présentation des résultats des rapports d'évaluations technologiques (HTA) sélectionnés pour l'évaluation de l'intérêt potentiel de l'ACPA

Réf.	Auteurs	Acronyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objets/thèmes abordés	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve des études incluses (Type d'études incluses et analyse critique des études originales par les auteurs)	Éléments apportés relatifs à l'ACPA
(3)	National Institute for Health and Care Excellence (UK)	NICE	Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management	2012, MAJ en 2021	Trouble du spectre autistique (autisme, syndrome d'Asperger, autisme atypique) chez l'adulte.	Le diagnostic et la prise en charge médicale.	Revue systématique de la littérature (2011-2013, veille jusqu'à 2021)	Selon les auteurs, les études identifiées étaient de faible qualité méthodologique (essentiellement des études observationnelles qui ne rapportaient pas de données de rendement diagnostique)	Ce rapport de HTA ne mentionne pas spécifiquement l'ACPA. Les tests génétiques ne sont pas recommandés en routine mais au cas par cas en présence de caractéristiques dysmorphiques spécifiques, d'anomalies congénitales et/ou de signes de troubles d'apprentissage.
(4)	National Institute for Health and Care Excellence (UK)	NICE	Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis	2011, MAJ en 2017	Trouble du spectre autistique chez l'enfant ≤ 19 ans.	Le diagnostic et l'orientation médicale (vers des professionnels spécialisés).	Revue systématique de la littérature	Selon les auteurs, les études identifiées étaient de faible qualité méthodologique (essentiellement des études observationnelles qui ne rapportaient pas de données de rendement diagnostique)	Les tests génétiques ne sont pas recommandés en routine mais au cas par cas en présence de caractéristiques dysmorphiques spécifiques, des anomalies congénitales et/ou des signes de troubles d'apprentissage. Le document recommande la poursuite des recherches sur l'ACPA pour mieux caractériser les causes génétiques des troubles du spectre de l'autisme.
(5)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	SIGN	Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders	2016	Trouble du spectre autistique	L'évaluation, le diagnostic et le traitement.	<ul style="list-style-type: none"> Revue systématique de la littérature (2006-2014, BDD : Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the 	<ul style="list-style-type: none"> Études non analytiques : séries et études de cas Opinion d'experts. 	Ce rapport de HTA émet des recommandations sur l'évaluation, le diagnostic et le traitement des troubles du spectre de l'autisme chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. Les tests génétiques ne sont pas recommandés en routine mais au cas par cas en présence

Réf.	Auteurs	Acronyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objets/thèmes abordés	Méthode d'évaluation	Niveau de preuve des études incluses (Type d'études incluses et analyse critique des études originales par les auteurs)	Éléments apportés relatifs à l'ACPA
							<p>Cochrane Library, sélection par deux lecteurs indépendants) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe de travail ; - consultation publique. 		de caractéristiques dysmorphiques spécifiques, d'anomalies congénitales et/ou de signes de troubles d'apprentissage. Les auteurs citent l'ACPA parmi les outils génétiques de première ligne. Ils indiquent que l'ACPA a remplacé le caryotype dans de nombreuses situations cliniques car la technique a un rendement diagnostique supérieur.
(6)	Agency for Healthcare Research and Quality (Etats-Unis)	AHRQ	Genetic Testing for Developmental Disabilities, Intellectual Disability, and Autism Spectrum Disorder	2015	<ul style="list-style-type: none"> - Déficience intellectuelle ; - déficience développementale ; - trouble du spectre autistique 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthodes génétiques et non génétiques utilisées d'exploration et de diagnostic. 	<ul style="list-style-type: none"> - Revue non systématique de la littérature (2000-2014) - avis d'expert et, - données de registre « <i>The genetic testing registry</i> » 	<p>Les données identifiées par la revue de la littérature étaient de faible qualité méthodologique (études observationnelles et séries de cas) et portaient essentiellement sur des comparaisons de rendements diagnostiques. Selon les auteurs, le rendement diagnostique est un critère de jugement clinique pertinent pour comparer les tests en matière de pose de diagnostic mais qui ne permet pas d'établir l'utilité clinique d'un test ni de confirmer le lien entre l'anomalie génétique identifiée et l'état de santé</p>	<p>Ce rapport de HTA fait la synthèse des méthodes génétiques utilisées aux Etats-Unis pour explorer les déficiences intellectuelles, développementale et les troubles du spectre autistique. L'ACPA fait partie de ces méthodes. Le rapport s'intéresse surtout à l'utilité clinique de cette recherche génétique et conclut qu'il n'y a pas d'étude de bonne qualité méthodologique qui s'intéresse directement à montrer cette utilité clinique mais uniquement des séries de cas s'intéressant aux rendements diagnostiques de ces techniques.</p>
(7)	Institut national de la santé et de	INSERM	Déficiences intellectuelles	2016	Déficiences intellectuelles	Le diagnostic et la prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> - Revue systématique de la littérature (jusqu'en 2014, 	<p>Des revues de la littérature aussi bien que des séries de cas sont citées sans analyse</p>	<p>L'évaluation d'une personne avec DI commence toujours par une phase clinique, comportant un</p>

Réf.	Auteurs	Acronyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objets/thèmes abordés	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve des études incluses (Type d'études incluses et analyse critique des études originales par les auteurs)	Éléments apportés relatifs à l'ACPA
	la recherche médicale					<p>médicale : dresser un bilan des données scientifiques dans les domaines suivants : définition et épidémiologie ; évaluations des déficiences et compétences de la personne ; accompagnement et soutien durant les principales étapes de la vie.</p>	<p>BDD : Medline, Web of science, Psycinfo, Scopus et Pascal)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe multidisciplinaire d'experts chercheurs et cliniciens 	<p>de leur qualité méthodologique.</p>	<p>recueil des informations familiales et personnelles du sujet, suivi d'un examen somatique complet, en insistant sur l'examen morphologique et l'examen neurologique. Parmi les examens complémentaires en l'absence d'hypothèse diagnostique à l'issue de la phase clinique, l'ACPA et la recherche d'une mutation complète du gène FRAXA (syndrome de l'X fragile, cause la plus fréquente des DI héréditaires) sont les examens génétiques à demander de première intention, quels que soient le sexe et la gravité de la DI. Les autres examens (génétiques et non génétiques) ont une place variable.</p> <p>Par principe, toute anomalie détectée sur une puce doit être confirmée par une seconde méthode (FISH, PCR quantitative...). En présence d'un CNV non répertorié, la comparaison des données obtenues chez l'enfant avec celles des parents est nécessaire.</p> <p>Les auteurs rapportent les éléments de stratégie diagnostique suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – tout patient présentant un retard de développement ou une déficience intellectuelle doit bénéficier d'une évaluation

Réf.	Auteurs	Acronyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objets/thèmes abordés	Méthode d'évaluation	Niveau de preuve des études incluses (Type d'études incluses et analyse critique des études originales par les auteurs)	Éléments apportés relatifs à l'ACPA
									<p>médicale visant à établir un diagnostic étiologique de certitude, quelle que soit la gravité du retard de développement ou de la DI ;</p> <ul style="list-style-type: none"> – lorsque l'étape clinique ne permet pas de poser un diagnostic, les examens génétiques préconisés de première intention sont la recherche d'X fragile par biologie moléculaire (quel que soit le sexe), et l'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA) ; – une IRM cérébrale de première intention est recommandée devant les situations suivantes : retard moteur important, signes neurologiques à l'examen, épilepsie, anomalie du périmètre crânien (microcéphalie ou macrocéphalie) ; – l'orientation peut se faire ensuite vers le séquençage NGS.

Annexe 11. Présentation des recommandations de bonne pratique analysées

Tableau 7 Présentation des résultats des recommandations de bonne pratique (RBP) sélectionnés pour l'évaluation de l'intérêt potentiel de l'ACPA

Réf.	Auteurs	Acronyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
RBP en France									
(8)	Réseau AChro-Puce	AChro-Puce	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) : GUIDE DES BONNES PRATIQUES pour l'activité postnatale	2018	Toutes indications	Le guide présente les conditions d'exercice et les pratiques techniques recommandées pour aboutir au diagnostic de déséquilibres génomiques en utilisant des puces d'ADN génomique (ACPA). Les auteurs indiquent que le guide n'a pas pour objectif de « privilégier une approche technologique particulière mais de préciser les points médico-techniques importants à suivre afin de pouvoir offrir aux prescripteurs et aux patients un examen de qualité ».	Rédaction, relecture, approbation par trois groupes différents d'experts listés.	Avis d'experts.	<p>Cette RBP présente les différents aspects techniques de mise en œuvre de l'ACPA en contexte postnatal : du pré analytique au rendu des résultats. Elle rapporte également le cadre réglementaire de cette technique.</p> <p>L'ACPA pourra être utilisée en première intention ou en complément des techniques de caryotype ou de FISH ciblée.</p> <p>La sensibilité de l'ACPA dépend en partie du nombre, de la distribution, de la taille des clones/sondes ou oligonucléotides imprimés et des critères biostatistiques utilisés pour l'analyse des données.</p>
(9)	Association des cytogénééticiens de langue française	ACLF	Guides de bonnes pratiques en cytogénétique	2020	Toutes indications	Présenter les conditions d'exercice et les pratiques techniques recommandées en France et nécessaires pour aboutir au diagnostic d'anomalies chromosomiques en	Non décrite. Rédaction par un groupe d'experts listés.	Avis d'experts.	Ce guide présente les conditions d'exercice et les pratiques techniques recommandées et nécessaires pour aboutir au diagnostic d'anomalies chromosomiques en tenant compte des indications cliniques, des tissus étudiés. Il rapporte les

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
						tenant compte des indications cliniques et des tissus étudiés.			<p>indications du caryotype et de l'ACPA en cytogénétique constitutionnelle postnatale. Une ACPA doit être envisagée en première intention dans les situations postnatales suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – hypotonie néonatale – Déficience Intellectuelle (DI) syndromique / DI non syndromique ; – troubles du comportement, troubles du spectre autistique ; – retard de croissance intra-utérin et dysmorphie, anomalie neurologique, syndrome polymalformatif sans DI – enfant mort-né, fœtopathologie (indication non traitée dans le présente rapport).
(10)	Verloes <i>et al.</i> Réseau français des Centres de Référence Maladies Rare « Déficiences Intellectuelles	DefiS- cience	Stratégie d'exploration d'une déficience intellectuelle inexplicée	2012	Déficience intellectuelle (ou retard mental)	Le document décrit les différentes méthodes de diagnostic de la déficience intellectuelle existantes et proposent une stratégie d'exploration des déficiences intellectuelles non syndromiques.	Revue narrative, méthode non décrite.	Avis d'experts.	L'ACPA est préconisée en première intention (à défaut quand l'ACPA n'est pas disponible : caryotype + MLPA). Les recommandations précisent que toute anomalie détectée sur une ACPA doit être confirmée par une seconde méthode : par PCR quantitative lorsque le fragment impliqué est de petite taille (moins de quelques centaines de kB), par FISH lorsque la taille du remaniement est suffisante

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
	de causes rares »								<p>pour permettre l'utilisation d'une sonde de type BAC.</p> <p>La recommandation propose pour le diagnostic du retard mental non syndromique (DI isolée ou associée à des éléments dysmorphiques mineurs ou à des signes neurologiques non spécifiques qui ne dominent pas le tableau clinique, avec ou sans anomalie de la taille ou du périmètre crânien) l'approche génétique diagnostique suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> – première ligne : <ul style="list-style-type: none"> • recherche d'un remaniement chromosomique par ACPA lorsque cette analyse est accessible (même lorsque le caryotype est dit « normal »), [le résultat d'une ACPA doit être confirmé par FISH] ; • ou à défaut, par un caryotype standard complété du criblage des sub-télomères et des délétions/duplications interstitielles communes par MLPA (ou équivalent) ; • recherche d'un X fragile (dans les deux sexes) ; – deuxième ligne : lorsque l'examen combiné (caryotype + MLPA) est normal chez un patient pour lequel une ACPA

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									n'est pas disponible, l'avis d'un généticien ayant accès à cette technique peut être demandé en présence d'une dysmorphie faciale ou de malformations (externes ou viscérales).

RBP en Europe

(11)	British medical journal	BMJ	Assessment of learning difficulty and cognitive delay	2022	<ul style="list-style-type: none"> - Difficultés d'apprentissage ; - troubles cognitifs (déficience intellectuelle et retard mental). 	Le guide porte sur l'évaluation des difficultés d'apprentissage et des troubles cognitifs (déficience intellectuelle et retard mental).	Revue narrative, méthode non décrite.	Avis d'experts	<p>L'ACPA est le test de première ligne en remplacement du caryotype et du test de l'X fragile pour le diagnostic des personnes présentant des difficultés d'apprentissage.</p> <p>Des tests génétiques supplémentaires peuvent être proposés selon les résultats de l'examen clinique. Les auteurs indiquent que le séquençage peut être utile chez des personnes pour lesquelles l'examen clinique n'oriente vers aucun diagnostic génétique.</p> <p>De plus les auteurs indiquent que l'ACPA est préconisée en première ligne pour les syndromes suivants : duplication 15q11, délétion 16p11.2.</p> <p>Le caryotype est quant à lui préconisé en première ligne pour le diagnostic des syndromes de Down (trisomie 21) et Turner. Le caryotype est également</p>
------	-------------------------	-----	---	------	---	---	---------------------------------------	----------------	--

Réf.	Auteurs	Acronyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									préconisé en test de seconde ligne pour le diagnostic du trouble de l'autisme.
(12)	European Cytogenetists Association (Hastings <i>et al.</i>)	ECA	Specific Constitutional Cytogenetic Guidelines	2012	Toutes indications	Le document rapporte des recommandations spécifiques sur l'utilisation des techniques de cytogénétique en génétique constitutionnelle.	Groupe de travail de l'ECA	Avis d'experts	<p>Cette RBP mentionne pour chaque technique de cytogénétique (dont l'ACPA) les indications jugées d'intérêt. Une ACPA (prélèvement : sang ou fibroblaste) peut-être préconisée pour les patients qui présente :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une croissance anormale cliniquement significative - une stature courte, une croissance excessive, une microcéphalie, une macrocéphalie ; – un phénotype clinique anormal ou une dysmorphie ; – des anomalies congénitales multiples ; – un retard mental ou un retard de développement ; – une suspicion de syndrome de délétion / microdélétion / duplication ; – un risque accru de syndrome de microduplication/microdélétion dû à des antécédents familiaux ; – un trouble récessif lié à l'X (patiente). <p>Ces RBP ne précisent pas si l'ACPA doit être réalisée pour ces indications en première ou</p>

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									seconde intention parmi l'ensemble des outils de diagnostic génétique disponibles.

RBP d'autres pays ou internationales

(13)	Waggoner <i>et al.</i> American College of Medical Ge- netics and Genomics	ACMG	Yield of additional genetic testing after chromosomal microarray for diagnosis of neurodevelopmental disability and congenital anomalies: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)	2018	<ul style="list-style-type: none"> – Troubles neurodéveloppementaux ; – anomalies congénitales 	Synthèse des données disponibles sur les anomalies cytogénétiques qui peuvent être manquées ou qui nécessitent des tests génétiques additionnels après une ACPA pour le diagnostic des troubles neurodéveloppementaux et des anomalies congénitales.	Revue non systématique de la littérature (Pubmed, 1er janvier 1983 au 31 mars 2017, langue : anglais uniquement), groupe d'experts multidisciplinaire	Vingt-six études ont été retenues par les auteurs et correspondent à des séries de cas rétrospectives ou études combinant des cohortes observationnelles rétrospectives et prospectives. Une classification de la qualité des données en quatre niveaux a été réalisée par les auteurs.	<p>l'ACPA est le test génétique de première ligne dans l'évaluation postnatale des pathologies non expliquées suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – retard du développement ; – déficience intellectuelle ; – anomalies congénitales multiples ; – troubles du spectre de l'autisme . <p>Le résultat d'une ACPA peut être complété par d'autres tests au cas par cas et selon les situations : caryotype, FISH de l'enfant et/ou des parents, qPCR. Selon les auteurs, l'utilisation d'un test additionnel peut permettre soit de préciser les résultats de l'ACPA (décrire le mécanisme du CNV, identifier si l'anomalie est héritée ou de novo) ou soit de diagnostiquer une anomalie qui ne peut être détectée par l'ACPA seule, tels que les réarrangements équilibrés, les disomies uniparentales, les délétion/duplications ou les régions d'homozygoties.</p>
------	--	------	--	------	--	--	---	---	--

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									Les auteurs indiquent qu'aucune étude identifiée ne documente les performances diagnostiques ou l'utilité clinique des diagnostics génétiques. De plus, ils rapportent que les études ne documentent pas l'impact médical sur le patient d'un diagnostic génétique.
(14)	Schaefer <i>et al.</i> American College of Medical Genetics and Genomics	ACMG	Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions	2013	Trouble du spectre de l'autisme	Cette RBP porte sur l'intérêt et les modalités possibles de diagnostic étiologique génétique du trouble de l'autisme.	Revue narrative, méthode de recherche et sélection documentaire non décrite.	Avis d'expert.	L'ACMG indique que le diagnostic étiologique doit avoir lieu après l'analyse de l'histoire familiale sur trois générations, l'examen physique avec recherche de dysmorphies caractéristiques (le cas échéant réaliser les tests génétiques et/ou métaboliques adaptés). L'ACPA est un outil de diagnostic étiologique recommandé en première ligne en remplacement du caryotype pour des personnes présentant des troubles du spectre de l'autisme (10 % contre 3 % selon les auteurs). L'ACPA n'est pas recommandé pour le diagnostic des patients suspectés d'aneuploïdie après examen clinique (par exemple les syndrome Down/trisomie 21, Turner et Klinefelter), de grossesses ou d'antécédents familiaux suggestifs de

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									réarrangements chromosomiques ; pour lesquels le caryotype reste l'examen de première intention. Pour les individus masculins le test génétique de diagnostic du syndrome de l'X fragile fait également parti des tests de première intention à réaliser en routine (au cas par cas pour les filles). Les techniques de séquençage du génome sont quant à elles citées comme techniques émergentes.
(15)	Manning <i>et al.</i> American College of Medical Genetics and Genomics	ACMG	Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities	2010	<ul style="list-style-type: none"> – Retard du développement ; – déficience intellectuelle ; – anomalies congénitales ; – syndromes dysmorphiques ; – trouble de l'autisme. 	Propose des recommandations d'utilisation de l'ACPA pour des patients présentant des retards de développement, déficiences intellectuelles, anomalies congénitales, syndromes dysmorphiques et troubles du spectre de l'autisme.	Non décrite.	Avis d'expert.	<p>L'ACPA est recommandée en première ligne dans l'évaluation initiale des enfants qui présente des :</p> <ul style="list-style-type: none"> – anomalies multiples non spécifiques d'un syndrome génétique connu ; – retards de développement ou déficiences intellectuelles apparemment non syndromiques ; – un trouble du spectre de l'autisme. <p>Des études cliniques prospective doivent être conduites pour déterminer l'intérêt de l'ACPA chez les enfants avec un retard de croissance, un retard du langage et autres indications.</p>

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									Par ailleurs, les auteurs indiquent que l'ACPA n'est pas appropriée en première ligne pour toutes les situations . Le caryotype est préconisé lorsqu'une aneuploïdie est suspectée (exemple : trisomie 21, 18). La FISH est préconisée pour confirmer une suspicion d'un syndrome bien documenté tel que le syndrome de Williams. Elle n'est également pas préconisée en première ligne en la présence d'antécédents familiaux de réarrangements chromosomiques ou des antécédents de fausses couches multiples.
(16)	Moeschler <i>et al.</i> American Academy of Pediatrics Committee on Genetics	AAP	Comprehensive Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delays	2014 [réaffirmée en octobre 2019]	<ul style="list-style-type: none"> - déficience intellectuelle ; - retard global de développement Le trouble de l'autisme n'est pas concerné.	Décrit les méthodes de diagnostic de la déficience intellectuelle et du retard global de développement.	RL non systématique (non décrite).	<ul style="list-style-type: none"> - Séries de cas - Avis d'experts 	Cette RBP décrit les méthodes de diagnostic de la déficience intellectuelle et du retard global de développement. Le trouble de l'autisme n'est pas concerné. Elle présente également les avancées médicales récentes. L'ACPA est l'outil génétique de diagnostic de première ligne en remplacement du caryotype et de la FISH pour le diagnostic génétique des enfants atteints de déficience intellectuelle inexplicée (« d'origine étiologique inconnue »).

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									<p>Selon les auteurs, le diagnostic doit être réalisé selon une approche graduelle. L'ACPA est recommandée après l'évaluation médicale/clinique de l'enfant (examen physique et antécédents depuis la période prénatale, histoire familiale sur trois générations, examen morphologique à la recherche de caractéristiques dysmorphique et neurologiques), selon l'arbre décisionnel suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – si un diagnostic de certitude peut être posé par l'évaluation médicale, le conseil génétique doit être évalué avec l'aide si besoin d'un conseiller en génétique. Le diagnostic clinique doit être confirmé par le test génétique approprié selon les circonstances ; – si un diagnostic est simplement suspecté à l'issue de l'évaluation médicale (exemple : présence de signes cliniques évocateurs) : <ul style="list-style-type: none"> • l'ACPA est proposée en examen génétique de première ligne et complétée ou non d'un caryotype et d'une FISH selon les situations cliniques ; • des tests métaboliques spécifiques doivent être à

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									<p>considérer (homocystéine sérique totale, profil des acyl carnitines, AA sanguins et AO urines, glyco-saminoglycanes, oligosaccharides, purines, pyrimidines, GAA/créatine urinaire) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> le test de l'X fragile doit être réaliser quel que soit le sexe. <p>En l'absence de conclusion diagnostique par l'examen médical et les outils de première ligne, d'autres examens non recommandés de manière systématique peuvent être proposés : des examens de génétique, de neuro-imagerie (IRM, scanner) et un bilan métabolique plus approfondit. Les techniques de séquençage du génome (entier ou exome) sont quant à elles citées comme techniques émergentes non utilisées en routine car peu accessibles. L'imagerie cérébrale est recommandée en première ligne chez les patients ayant une microcéphalie, une macrocéphalie, des convulsions ou des signes neuro-logiques anormaux. Enfin, les techniques de séquençage (génome, exome, panels de gènes) sont</p>

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									cités en tant que technologies émergentes.
(17)	Volkmar <i>et al.</i> American Academy of Child and Adolescent Psychiatry	AACAP	Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder	2014	Trouble du spectre de l'autisme	Rapporte des informations sur le diagnostic et le traitement des enfants et adolescents atteints de trouble du spectre de l'autisme.	Revue systématique de la littérature réalisée sur PubMed, PsycINFO, Cochrane et CINAHL entre 1991 et mars 2013. Seuls les documents en anglais ont été retenus par les auteurs	Etudes observationnelles	Tous les enfants et adolescents atteints de troubles du spectre de l'autisme doivent bénéficier d'une évaluation médicale qui inclut un examen physique, un test d'audition, un examen de la peau à la lumière de Wood à la recherche de signes de sclérose tubéreuse et un test génétique qui peut inclure un caryotype, un test de l'X fragile ou une ACPA [recommandation forte]. La place exacte de l'ACPA sans la stratégie diagnostique au regard du caryotype notamment n'est pas précisée.
(18)	Satya-Murti <i>et al.</i> American Academy of Neurology	AAN	Chromosomal Microarray Analysis for Intellectual Disabilities	2013	<ul style="list-style-type: none"> – retard de développement ; – déficience intellectuelle ; – trouble du spectre autistique 	La RBP porte sur l'intérêt de l'ACPA dans les déficiences intellectuelles, les troubles de l'autisme et les syndromes dysmorphiques.	Non décrite.	Avis d'experts.	<p>L'ACPA est appropriée et médicalement nécessaire pour diagnostiquer une anomalie génétique lorsque toutes les conditions suivantes sont remplies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les enfants ayant un retard de développement, une déficience intellectuelle ou un trouble du spectre autistique selon les critères du manuel diagnostique et statistique des

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									<p>troubles mentaux de l'association américaine de psychiatrie⁵ ;</p> <p>ET ;</p> <ul style="list-style-type: none"> – lorsque la situation clinique l'exigeait que des tests de détection de maladies métaboliques ont été réalisés et sont négatifs ; – des tests génétiques ciblés (par exemple : analyse du gène FMR1 pour le X fragile) si et lorsqu'ils ont été indiqués selon les antécédents cliniques et l'histoire familiale, sont négatifs ; – les résultats des tests par ACPA peuvent avoir un impact sur la prise en charge du patient ; – un conseil génétique en face-à-face avec un professionnel de santé dûment formé et expérimenté a été fourni au patient (ou tuteur(s) légal(aux) s'il s'agit d'un enfant mineur et que le patient ou les tuteurs légaux ont donné leur consentement au test. Les patients adolescents cognitivement compétents doivent également donner

⁵ <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									<p>leur consentement pour les tests.</p> <p>La recommandation indique que la présence de malformations congénitales majeures et mineures et de caractéristiques dysmorphiques doit être considérée comme une preuve que les tests par puce à ADN seront plus susceptibles de donner un diagnostic. Cependant, les caractéristiques dysmorphiques et syndromiques ne sont pas nécessaires pour réaliser un test.</p> <p>La recommandation précise que l'ACPA n'est pas médicalement nécessaire lorsque le diagnostic d'une pathologie ou d'un syndrome est faisable par une évaluation clinique seule.</p> <p>Un conseil génétique en face-à-face avec un professionnel de santé dûment formé et expérimenté a été fourni au patient (ou tuteur(s) légal(aux) s'il s'agit d'un enfant mineur et que le patient ou les tuteurs légaux ont donné leur consentement au test. Les patients adolescents cognitivement compétents doivent également donner leur consentement pour les tests.</p>

Réf.	Auteurs	Acronyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
(19)	Hyman <i>et al.</i> 2020	AAP	Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder	2020	Trouble du spectre autistique.	Le document porte sur le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints de trouble du spectre de l'autisme. Il s'agit d'une mise à jour d'une précédente recommandation publiée en 2007 (20).	Non décrite	Avis d'experts.	L'ACPA est l'outil génétique de diagnostic étiologique de première ligne en remplacement du caryotype et du test du syndrome l'X fragile des troubles de l'autisme. Le diagnostic étiologique commence par l'évaluation médicale, développementale et comportementale ainsi que l'évaluation de l'histoire familiale sur trois générations et la recherche de signes physiques et neurologiques caractéristiques. Le test de l'X fragile est proposé en complément de l'ACPA en présence d'antécédents familiaux et peut être accompagné de tests métaboliques au cas par cas. Le séquençage de l'exome entier est mentionné en fin de stratégie diagnostique si l'étiologie n'a pas été déterminée par l'examen physique, l'ACPA et le test de l'X fragile.
(21)	Canadian Paediatric Society	CPS	L'évaluation, le diagnostic et la prise en charge du trouble développemental de la coordination	2021	Trouble développemental de la coordination	Le document définit le trouble développemental de la coordination (TDC), décrit le diagnostic et la prise en charge des cas non compliqués, aborde les diagnostics différentiels et indique quand il faut procéder	Avis de comités, sections et groupes de travail.	Avis d'experts	L'ACPA est mentionnée en tant qu'examen envisageable en cas de crainte de trouble génétique sous-jacent au même titre que le caryotype ou le test de l'X fragile.

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
						à des explorations plus approfondies ou diriger le patient vers d'autres services			
(22)	Canadian Paediatric Society	CPS	Les tests et le dépistage génétiques chez les enfants	2022	<ul style="list-style-type: none"> – Retard de développement ; – trouble du spectre de l'autisme. 	Le document donne un aperçu des récents développements qui peuvent avoir des répercussions sur les tests génétiques chez les enfants.	Avis de comités, sections et groupes de travail.	Avis d'experts	L'analyse chromosomique sur micropuce et le test de l'X fragile sont souvent recommandés au moment d'évaluer des enfants qui présentent un retard de développement accompagné ou non d'un trouble du spectre de l'autisme.
(23)	Canadian Paediatric Society	CPS	L'évaluation de l'enfant ayant un retard global du développement ou un handicap intellectuel	2018	<ul style="list-style-type: none"> – Retard global du développement ; – handicap intellectuel 	Le document propose un cadre pour l'exploration étiologique du retard global de l'enfant et du handicap intellectuel chez les enfants. Les auteurs proposent également une approche graduelle adaptée à la pratique clinique canadienne.	Avis de comités, sections et groupes de travail.	<ul style="list-style-type: none"> – Avis d'experts <p>Les auteurs reprennent des recommandations de l'AAP, l'AAN et l'ACMG et les transposent à la pratique clinique canadienne.</p>	<p>L'ACPA est recommandée en première ligne chez les enfants ayant un retard global du développement, un handicap intellectuel et en présence d'anomalies congénitales multiples. Selon la document, il s'agit du test qui, utilisé seul, donne les meilleurs résultats diagnostiques (entre 8 % et 20 %). Seule l'évaluation clinique d'un clinicien chevronné spécialisé en RGD et en HI est plus efficace</p> <p>Le caryotype n'est pas recommandé en première ligne car son rendement diagnostique est inférieur à l'ACPA. On recommande le caryotypage plutôt que l'ACPA en cas de présomption clinique d'aneuploïdie (par exemple : syndrome de Turner, trisomie 21) ou d'histoire</p>

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									familiale de réarrangements chromosomiques ou de multiples avortements spontanés. Devant ce dernier scénario, il faut selon les auteurs d'abord demander le caryotypage des parents.
(24)	Royal Australian College of General Practitioners	RACGP	Genomics in general practice	2020	Pathologies diverses, dont : – retard de développement (DD) ; – déficience intellectuelle (DI) ; – trouble du spectre de l'autisme ; – anomalies congénitales multiples.	État des lieux des tests génétiques recommandés en pratique (dont l'ACPA) dans différentes indications.	Revue non systématique de la littérature par thématique (méthode de recherche et de sélection non décrite) + groupe d'experts	– Avis d'experts – Littérature : voir Miller <i>et al.</i>	<p>Selon les auteurs, l'ACPA est une technique génétique de première intention pour l'étude du retard de développement (DD), de la déficience intellectuelle (DI), du trouble de l'autisme et des anomalies congénitales multiples. L'ACPA ne détecte pas les variants génétiques responsables du syndrome de l'X fragile, les réarrangements équilibrés ; dans ces situations, un test supplémentaire doit être effectué.</p> <p>L'orientation vers un pédiatre pour une évaluation génétique clinique des enfants atteints de troubles du spectre autistique peut fournir un diagnostic spécifique dans 30 à 40 % des cas. Les médecins généralistes peuvent prescrire une ACPA au moment de la référence à un pédiatre afin d'accélérer ce processus. Les enfants présentant des caractéristiques de retard de développement (DD) ou de déficience intellectuelle (DI)</p>

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									doivent être référés à un pédiatre pour une évaluation génétique clinique.
(25)	Miller <i>et al.</i> International Standard Cytogenomic Array Consortium	ISCA	Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies	2021	<ul style="list-style-type: none"> - Déficience intellectuelle inexpliquée ; retard de développement inexpliqué ; - trouble du spectre de l'autisme ; - anomalies congénitales multiples. 	Faire un état des lieux des données disponibles afin de déterminer si l'ACPA pouvait remplacer le caryotype pour le diagnostic des retards de développement et déficiences intellectuelles inexpliqués (par l'examen physique), des troubles du spectre de l'autisme ou des anomalies congénitales multiples.	Revue non systématique de la littérature (Pubmed jusqu'au 15 avril 2009) + avis d'experts réunis dans deux séminaires internationaux.	<ul style="list-style-type: none"> - Séries de cas ; - études de cohortes ; - données issues de la CNV Database de l'ISCA Consortium. 	<p>Les auteurs recommandent l'ACPA comme test génétique de première ligne, à la place du caryotype, pour les patients présentant des retards de développement/déficiences intellectuelles inexpliqués, des troubles du spectre de l'autisme ou des anomalies congénitales multiples.</p> <p>L'analyse du caryotype doit être réservée aux patients présentant des syndromes chromosomiques flagrants (par exemple les syndrome Down/trisomie 21, Patau/trisomie 13, Turner et Klinefelter), des antécédents familiaux de réarrangement chromosomique ou des antécédents de fausses couches multiples.</p> <p>Rendement diagnostique ACPA versus caryotype : +10% (en moyenne 12,2 %).</p> <p>L'ISCA propose un algorithme pour guider le diagnostic génétique des pathologies évoquées. Les techniques de confirmation d'une ACPA</p>

Réf.	Auteurs	Acro- nyme	Titre document	Date	Pathologies abordées	Objectif	Méthode d'élaboration	Niveau de preuve (données et études compilées)	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
									<p>proposées sont : la FISH, la MLPA, la qPCR et le caryotype. La FISH est citée en tant que technique de confirmation de choix pour les délétions et duplications. L'algorithme évoque trois scénarios à l'issue d'une ACPA :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le résultat est normal : des investigations cliniques supplémentaires doivent être menées ; test de l'X fragile, test monogénique ou autres tests moléculaires ; – le résultat a mis en évidence un CNV pathogène : des tests complémentaires doivent être effectués chez le patient et ses parents (FISH, caryotype, qPCR, MLPA) pour confirmer et caractériser le mécanisme de la potentielle anomalie génétique ; – tout autre résultat est considéré comme un VOUS et des études familiales doivent être menées : tests ACPA, FISH, qPCR, MLPA.

Annexe 12. Réponse des parties prenantes

QUESTIONNAIRE ENVOYE AUX ORGANISMES PROFESSIONNELS

Mars 2023

Dans le cadre de l'évaluation de la technique d'ACPA, la HAS souhaite recueillir le point de vue collectif des organismes professionnels et des associations de patients/usagers qui s'exprimeront en tant que « partie prenante » au sens de la charte de l'expertise sanitaire annexée au décret n°2013-413 du 21 mai 2013.

A cet effet, nous vous adressons le rapport d'évaluation provisoire et le présent questionnaire, et vous remercions par avance pour le temps que vous consacrerez à cette consultation.

- **Votre réponse devra refléter le point de vue général et collectif de votre organisme, et non la position individuelle de l'un de ses membres.** Ainsi, si vous confiez l'élaboration des réponses à un ou plusieurs membres de votre organisme, veuillez-vous assurer qu'ils n'ont pas, pas plus que vous-même, d'intérêts personnels à faire valoir au détriment, ou en complément de ceux de votre organisme.
- Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire.
- Si vous estimez qu'une question dépasse le cadre de votre spécialité, vous pouvez l'indiquer en mentionnant « sans opinion » dans le cadre de réponse.
- Vos réponses seront intégralement reproduites dans la version finale du rapport que la HAS rendra publique à l'issue de sa validation. Jusqu'à cette échéance, les documents qui vous ont été transmis demeurent par conséquent strictement confidentiels.
- Enfin, nous vous rappelons que les conclusions présentées dans le rapport qui vous a été adressé sont provisoires. Elles vous ont été transmises pour vous permettre d'apporter tout commentaire qui pourrait éclairer les instances décisionnelles de la HAS. Les conclusions définitives seront publiées après examen du rapport d'évaluation par les instances de validation de la HAS.

Nous vous serons reconnaissants de nous retourner votre réponse par voie électronique avant le **20 avril 2023**.

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME CONCERNANT LE RAPPORT DANS SON ENSEMBLE

Q1	Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la clarté et la lisibilité du rapport provisoire qui lui a été adressé ?
Professionnels	
Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	<i>Non</i>
Conseil National Professionnel de Neurologie	<i>Non</i>
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	<i>Non</i> <i>Ce rapport est bien présenté et permet une lecture facile de différents éléments pourtant parfois complexes</i>
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	<i>Concernant la clarté du rapport provisoire, il serait bon qu'il soit utilisé comme référence uniquement, et ce dès l'introduction, la Classification Internationales des Maladies - 11^{ème} version (CIM-11) de l'OMS afin d'éviter des amalgames et erreurs d'interprétation par les professionnels, d'être mieux en accord avec les RBPP déjà publiées par la HAS et ainsi de contribuer à la rigueur scientifique de la revue de littérature.</i> <i>Pour exemple, il est utilisé certains termes tels que déficience intellectuelle désormais appelés Troubles du Développement Intellectuel (code 6A00 de la CIM-11), Troubles Envahissant du Développement désormais appelés Troubles du Spectre de l'Autisme (Code 6A02 de la CIM-11) ou encore des différents diagnostics relevant de la catégorie nosographique des anomalies de développement (Code L et suivants de la CIM-11) portant plusieurs appellations.</i> <i>Les diagnostics relevant des critères de sélection de la littérature ne sont pas concernés par ce commentaire car certaines études retenues sont antérieures à la publication de la CIM-11(OMS, 2018) et du DSM-5 (APA, 2013) bien que cela peut poser question compte tenu de modifications notables des critères diagnostics des TND (TDI et TSA notamment).</i>
Collège Français d'Orthophonie	<i>Rapport clair. Seule la partie 2.5.3. est complexe à comprendre, avec une terminologie très spécialisée et de nombreux sigles, rendant sa compréhension plus difficile.</i>
Filières maladies rares	
Association Française des Conseillers en Génétique	<i>Non</i>
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et	<i>Oui</i>

Moléculaire, FSMR Sengène	
Cardiogen	<i>Non</i>
Firendo	<i>Oui, voir Q12</i>
NeuroSphinx	<i>Non</i>
Q2	Votre organisme aurait-il des commentaires concernant la présentation des éléments de contexte ?
Professionnels	
Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	<i>Non</i>
Conseil National Professionnel de Neurologie	<i>Non</i>
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	<i>Ce rapport est très clair, présentant les différentes données de la littérature de façon simple et précise</i>
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	<i>Présentation du contexte claire et explicite.</i>
Collège Français d'Orthophonie	<i>Non</i>
Filières maladies rares	
Association Française des Conseillers en Génétique	<i>Non</i>
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, FSMR Sengène	<i>Oui</i>
Cardiogen	<i>Non</i>
Firendo	<i>Oui, voir Q12</i>
NeuroSphinx	<i>Non</i>

CONCERNANT L'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

Q3	<p>Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète justement l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature) concernant a) le rendement diagnostique, b) l'utilité clinique de l'ACPA et, c) sa place dans la stratégie diagnostique ?</p>	
Professionnels		
Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	Q3a)	Concernant le rendement diagnostique
	<i>Oui :</i>	
	Q3b)	Concernant l'utilité clinique de l'ACPA
	<i>Oui :</i>	
	Q3c)	Concernant sa place dans la stratégie diagnostique
<i>Oui :</i>		
Conseil National Professionnel de Neurologie	Q3a)	Concernant le rendement diagnostique
	<i>Oui</i>	
	Q3b)	Concernant l'utilité clinique de l'ACPA
	<i>Oui</i>	
	Q3c)	Concernant sa place dans la stratégie diagnostique
<i>Oui</i>		
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	Q3a)	Concernant le rendement diagnostique
	<i>Oui, en particulier en analysant les différentes indications (DI, épilepsie etc...)</i>	
	Q3b)	Concernant l'utilité clinique de l'ACPA
	<i>Oui</i>	
	Q3c)	Concernant sa place dans la stratégie diagnostique
<i>Oui</i>		
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	<i>Oui dans son ensemble.</i>	
	Q3a)	Concernant le rendement diagnostique
<p><i>Le document est représentatif de la littérature.</i></p> <p><i>En effet, comme indiqué au sein de cette revue de littérature, les études actuelles présentent certains biais et un niveau de preuve modéré est ainsi apporté.</i></p> <p><i>En revanche, parmi les méta-analyses et revues systématiques une vérification des critères diagnostics pourrait être réalisée au regard des dernières classifications nosographiques (CIM-11 et DSM-5). Ceci permettrait aux professionnels et usagers d'être certains qu'il s'agit bien du même profil de bénéficiaires tout en apportant une rigueur supplémentaire à l'argumentaire.</i></p>		

Q3b)	Concernant l'utilité clinique de l'ACPA
<p><i>L'utilité clinique reflète l'état actuel de la littérature.</i></p> <p><i>En effet, nous constatons que la littérature fait état d'un manque d'études possédant un bon niveau de preuve et certainement d'un manque d'études faisant le lien entre la recherche en génétique, la recherche en phénotypage neurodéveloppemental (comportant notamment des évaluations fonctionnelles et développementales) et la recherche expérimentale s'intéressant au suivi clinique à l'issue de la phase diagnostique (notamment les soins de rééducation).</i></p>	
Q3c)	Concernant sa place dans la stratégie diagnostique
<p><i>Une articulation plus précise et détaillant les allers-retours entre investigations cliniques et génétiques pourrait être plus détaillée et figurer dans l'arbre décisionnel.</i></p> <p><i>D'une part en spécifiant précisément les évaluations pertinentes en amont de l'indication pour une ACPA (Anamnèse développementale, examen clinique notamment somatique et neurologique, bilans neurodéveloppementaux notamment cognitif, perceptifs, langagiers et psychomoteurs et les bilan sensoriels).</i></p> <p><i>D'autre part, en précisant les évaluations complémentaires de manières exhaustives dans le cadre d'une analyse génétique (ACPA ou FISH) non concluante.</i></p>	

Collège Français d'Orthophonie	Oui
	Q3a) Concernant le rendement diagnostique
	Oui.
	Q3b) Concernant l'utilité clinique de l'ACPA
	Oui
	Q3c) Concernant sa place dans la stratégie diagnostique
	Oui

Filières maladies rares

Association Française des Conseillers en Génétique	<p><i>Pas vraiment les arbres décisionnels ne sont pas clairs en termes de suspicion de syndrome connu ou non. Quelques fois la suspicion diagnostic est présente mais l'analyse par ACPA et tout de même utile dans le cadre de syndrome lié à une haplo-insuffisance.</i></p>
	Q3a) Concernant le rendement diagnostique
	À ce jour environ 20 % donc concordant.
	Q3b) Concernant l'utilité clinique de l'ACPA
	Cette analyse est indispensable dans le cadre du diagnostic postnatal de même que prénatal
Q3c) Concernant sa place dans la stratégie diagnostique	
Primordiale avant une analyse pangénomique tels exome ou génome	
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et	<p><i>Il manque de très nombreuses références. La plupart des publications n'ont pas comparé l'ACPA par rapport au caryotype en raison du saut technologique qu'a représenté cette technique au début des années 2000, la résolution de l'ACPA étant bien supérieure à celle caryotype.</i></p>
	Q3a) Concernant le rendement diagnostique

Les chiffres mentionnés sont conformes à la littérature si l'on considère la globalité des analyses mais le rendement est beaucoup plus élevé pour les syndromes micro délétionnels et micro duplicationnels qui ne sont pas identifiable sur un caryotype cf la liste des publications depuis 2003." Nous ne sommes pas dans le contexte d'un dépistage.

Q3b) Concernant l'utilité clinique de l'ACPA

Les principales indications sont bien discutées mais d'autres indications actuellement faites en France ne sont pas mentionnées cf bilan du réseau AchroPuce 2022, <https://acpa-achropuce.com/les-journees-achro-puce/> (bilan des centres du réseau)

Pour nous, il existe un problème de méthodologie dans la comparaison de l'ACPA par rapport au caryotype. L'ACPA permet d'identifier des CNV de petites tailles, en particulier pathogènes (classe 4 et 5), et cela a été montré en France en soin courant. L'ACPA permet d'identifier non seulement les CNV détectés sur un caryotype mais en plus des CNVs non détectables par ce dernier, techniquement impossible à identifier comme les syndromes microdélétionnels et microduplicationnels. Ces CNV de petites tailles permettent un gain diagnostique d'environ 12% (David T Miller et al. Am J Hum Genet 2010, PMID: 20466091) «Available evidence strongly supports the use of CMA in place of G-banded karyotyping as the first-tier cytogenetic diagnostic test for patients with DD/ID, ASD, or MCA.»

Q3c) Concernant sa place dans la stratégie diagnostique

Le synoptique est à revoir car il nous paraît trop compliqué. Cf commentaires.

Il aurait été souhaitable d'aborder la place de l'ACPA en période prénatale

Nous vous proposons de reprendre le synoptique dans le guide de bonnes pratiques des sociétés savantes (<https://acpa-achropuce.com/diagnostic-postnatal/>, v3.1 Guide des bonnes pratiques: Postnatal, page 25)

Cardiogen	Q3a)
	Oui Concernant le rendement diagnostique
	Q3b)
	Oui Concernant l'utilité clinique de l'ACPA
	Q3c)
	Oui Concernant sa place dans la stratégie diagnostique

Firendo
Certaines publications sont trop anciennes (par exemple, méta-analyse de 2009 (Sagoo et al, 2009), études 2012, 2013n 2015 des Tableaux 7 et 9), au vu des avancées technologiques, expliquant les conclusions différentes sur le rendement diagnostique et l'utilité clinique de l'ACPA, notamment entre études françaises (Tableau 8) et méta-analyses internationales. L'inclusion de données anciennes conduit à des conclusions erronées (page 48) sur la place de l'ACPA et son rendement diagnostique sous-estimé au vu des études plus récentes.

Q3a) Concernant le rendement diagnostique

Figure 5 de la méta-analyse de Sagoo, 2009 incluant des études (203 à 2008) : trop anciennes au vu de l'évolution des pipelines d'analyses. Ne conserver que Figure 7 (Sheidley et al, 2022)

>> enlever Figure 5 ? même remarque pour Figure 6 basée sur la même méta-analyse.

Q3b) Concernant l'utilité clinique de l'ACPA

FIRENDO s'aligne sur la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Médicale.

Q3c) Concernant sa place dans la stratégie diagnostique

FIRENDO s'aligne sur la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Médicale.

NeuroSphinx	Q3a) Concernant le rendement diagnostique
	SANS OPINION
	Q3b) Concernant l'utilité clinique de l'ACPA
	SANS OPINION
	Q3c) Concernant sa place dans la stratégie diagnostique
	SANS OPINION

Q4 Existe-t-il selon votre organisme, des publications pertinentes, qui satisferaient aux critères de sélection préalablement établis (chapitre 3.3.2, page 25) mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport ?

Professionnels	
Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	Non
Conseil National Professionnel de Neurologie	Non
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	Non pas à notre connaissance
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	Non pas à notre connaissance.
Collège Français d'Orthophonie	Non
Filières maladies rares	
Association Française des Conseillers en Génétique	Sans opinion
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience,	Oui cf liste jointe

ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, FSMR Sensgène	
Cardiogen	Non
Firendo	FIRENDO s'aligne sur la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Médicale.
NeuroSphinx	SANS OPINION

Q5	Votre organisme estime-t-il que la figure 4. (chapitre 4.4, page 51) résume correctement la place actuelle de l'ACPA dans la stratégie diagnostique ?
Professionnels	
Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	Oui
Conseil National Professionnel de Neurologie	Oui
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	Oui ce tableau est clair permettant une bonne recommandation de pratique médicale.
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	Oui Néanmoins, l'utilisation de l'ACPA, même lorsque le diagnostic de certitude est posé, afin de renseigner sur la trajectoire développementale du TND repéré, par une meilleure caractérisation génétique de la pathologie, est peu mentionnée. Ce procédé peut représenter un intérêt clinique majeur pour les cliniciens et les usagers en mettant en place des mesures de prévention et des stratégies d'intervention plus ciblées.
Collège Français d'Orthophonie	Oui, figure très claire.
Filières maladies rares	
Association Française des Conseillers en Génétique	Non cf. réponse question 3 ce d'autant qu'il existe un nombre infini de microdélétion possible et que chacune peut avoir une répercussion clinique donc il est impossible de toujours avoir une orientation vers un syndrome « équilibré » ou « déséquilibré » comme précisé dans cette figure.
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et	Figure trop compliquée et les techniques de contrôle pour le conseil génétique sont oubliées ou mal positionnées.

Moléculaire, FSMR Sensgène	
Cardiogen	<i>Oui</i>
Firendo	<i>ACPA bien positionnée dans la Figure 4 mais -inexactitude à corriger dans cette figure : Dans le bras droit, « autre suspicion, syndrome évocateur d'une pathologie équilibrée », remplacer pathologie par anomalie ; enlever dans le rectangle suivant « analyse moléculaire (qPCR, MLPA) qui ne pourront pas détecter d'anomalies équilibrées. -Détailler pourquoi on utilise l'ACPA dans ce bras.</i>
NeuroSphinx	<i>OUI</i>

Q6	En particulier, est-ce que ce positionnement de l'ACPA en pratique courante vous paraît être une bonne base pour les prochaines évaluations qui porteront sur les autres techniques, séquençage à haut débit (NGS) par exemple ?
-----------	---

Professionnels

Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	<i>Oui le positionnement de l'ACPA en pratique courante nous paraît être une bonne base mais il est à noter qu'il pourrait être modifié selon les recommandations qui seront retenues pour le NGS pour les mêmes indications</i>
Conseil National Professionnel de Neurologie	<i>Oui</i>
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	<i>Oui , car le schéma présenté est déjà utilisé en pratique clinique même si il n'est pas encore validé</i>
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	<i>Oui complètement.</i>
Collège Français d'Orthophonie	<i>Oui</i>

Filières maladies rares

Association Française des Conseillers en Génétique	<i>L'ACPA doit être l'examen de base à réaliser avant tout autre analyse pangénomique.</i>
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, FSMR Sensgène	<i>Les indications sont similaires. Si la question est relative à des panels de gènes : la réponse est non Si la question est relative à des analyses génomes entiers, oui pour la question des CNVs mais le Séquençage Haut débit d'exome n'identifiera pas que des CNVs. Il identifiera des SNV et il ne sera pas possible de comparer un rendement diagnostic. En ce qui concerne le Séquençage Haut débit de Génome, il permet la détection des CNV, SNV et SV équilibrés.</i>

Cardiogen	<i>Oui mais peut évoluer en fonction des recommandations du NGS sur les mêmes indications. Le NGS (exome ou panels permet non seulement l'identification des variants ponctuels de l'ADN mais aussi la détection des remaniements plus larges comme la perte ou le gain de 1 ou plusieurs exons d'un gène). Seul le génome détecte les anomalies non codantes (introniques ou intergéniques) comme indiqué dans les perspectives.</i>
Firendo	<i>Oui en différenciant panel NGS, exome et génome</i>
NeuroSphinx	SANS OPINION

CONCERNANT LA CONCLUSION PROVISOIRE

Q7	Votre organisme aurait-il des commentaires concernant les indications retenues à ce stade par la HAS comme étant médicalement validées (conclusion, page 56) : a) les indications de première intention ? b) les indications de deuxième intention ?
-----------	---

Professionnels

Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	<i>Le seul commentaire porte sur le fait que les indications retenues dans ce rapport ont une forte probabilité d'être modifiées dans les années à venir en raison du recours au NGS en exome voir génome:</i>	
	Q7a)	Concernant les indications de première intention
	<i>En rapport avec le commentaire précédent, il est à noter que certaines indications de première intention telle que par exemple les troubles de l'apprentissage non syndromique (dyslexie, dyspraxie, etc.) n'ont pas conduit à une élucidation diagnostique définitive par ACPA</i>	
	Q7b)	Concernant les indications de deuxième intention
<i>Il pourrait manquer, dans le cadre des indications de deuxième intention, les troubles de la reproduction car ils font maintenant l'objet d'une recommandation par le réseau Achropuce</i>		
Conseil National Professionnel de Neurologie	Q7a)	Concernant les indications de première intention
	Non	
	Q7b)	Concernant les indications de deuxième intention
Non		
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	Q7a)	Concernant les indications de première intention
	<p>L'ACPA a un intérêt en première intention dans le diagnostic, principalement lors</p> <ul style="list-style-type: none"> - des troubles du neurodéveloppement: • la déficience intellectuelle (syndromique ou non) ; OUI • les troubles des apprentissages (syndromique : oui , si non syndromique et absence DI= NON • les troubles du spectre autistique/troubles envahissants du développement ; OUI 	

		<p>– de l'épilepsie, en particulier lorsqu'elle est associée : OUI si elle est associée à une dysmorphie</p>
	Q7b)	Concernant les indications de deuxième intention
		<p>– des anomalies de la croissance : préciser : PC, staturopondéral</p> <p>– d'une malformation isolée ;</p> <p>• de l'hypotonie néonatale ; Non pas systématique : de nombreuses maladies neuromusculaires ou métaboliques se révèlent par une hypotonie néonatale, dans ce cas, l'ACPA sera négative, et c'est une perte de temps dans la démarche diagnostique et de prise en charge</p> <p>mettre plutôt hypotonie néo-natale associée à un trouble du neurodéveloppement, une épilepsie, une malformation etc....</p>
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	Q7a)	Concernant les indications de première intention
		<p>Il serait bon de citer les TND selon la classification internationale la plus récente, à savoir la CIM-11.</p> <p>Pour exemple, les termes « troubles des apprentissages » sont utilisés au lieu de "trouble spécifique des apprentissages". Ce terme comprenait notamment le Trouble Développemental de la Coordination alors qu'il est désormais dans les troubles moteurs au sein du DSM-5 ou comme entité propre dans la CIM-11.</p>
	Q7b)	Concernant les indications de deuxième intention
		<p>En indicateur de deuxième intention, il serait pertinent d'ajouter les personnes présentant un TND pour qui le phénotype clinique évolue de manière inattendue (régression psychomotrice, présence de troubles neurocognitifs ou neuromoteurs d'allure lésionnelle, apparition de troubles associés généralement non-co-occurrent à la pathologie active...). Ces évolutions peuvent être repérées par les professionnels de santé qui assurent le suivi clinique.</p>
Collège Français d'Orthophonie		Oui
	Q7a)	Concernant les indications de première intention
		<p>Est-il possible de rappeler, au début de la partie « Ensemble des indications pour lesquelles l'ACPA est médicalement pertinente » (en page 56), la phrase de clôture de cette partie renvoyant à la figure 4 ? ceci pour plus de clarté des propos.</p>
	Q7b)	Concernant les indications de deuxième intention
		Non
Filières maladies rares		
Association Française des Conseillers en Génétique		<p>Pas certain que dans le cadre de l'épilepsie cette analyse soit pertinente, de même que dans le retard de croissance.</p>
	Q7a)	Concernant les indications de première intention
		<p>Primordiale dans les TND et les malformations syndromiques ou non.</p>
	Q7b)	Concernant les indications de deuxième intention

	Sans commentaire	
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, FSMR Sensgène	<p><i>Oui l'ACPA est indiquée même si le diagnostic est clairement suspecté afin de confirmer l'hypothèse. Il manque des indications. Cf les indications faites en pratique courante dans le dernier bilan du réseau AChroPuce (cf ci-dessus, site web journée AChroPuce, point bilan effectué à la demande de la DGOS depuis 2008). En cas de suspicion de déséquilibres génomiques, l'ACPA doit être proposée en première intention. Il existe néanmoins de rares indications où la clinique oriente fortement vers un syndrome microdélétionnel diagnosticable en FISH comme le syndrome de Williams et Beuren par exemple.</i></p> <p><i>Sur le bilan de l'ABM il est noté une diminution du nombre de caryotypes et une augmentation du nombre d'ACPA depuis son implémentation.</i></p>	
	Q7a)	Concernant les indications de première intention
	Cf. supra et arbre décisionnel proposé dans le guide des bonnes pratiques.	
	Q7b)	Concernant les indications de deuxième intention
Cf. supra et arbre décisionnel proposé dans le guide des bonnes pratiques.		
Quid des indications qui ne seront pas retenues par la HS		
Cardiogène	<p><i>Le principal commentaire est que ces indications vont probablement évoluer dans les prochaines années avec l'accès au NGS en particulier exome et génome..</i></p>	
	Q7a)	Concernant les indications de première intention
	Cf. supra (commentaire : les pathologies conduisant à un taux diagnostic en ACPA proche de 0 ou à des CNV d'interprétation difficile devraient directement être envisagées par une autre technique).	
	Q7b)	Concernant les indications de deuxième intention
Il n'y a pas les troubles de la reproduction alors que c'est une indication de deuxième intention recommandée par le réseau Achropuce et à mon avis c'est justifié.		
Firendo	Q7a)	Concernant les indications de première intention
	<p><i>FIRENDO s'aligne sur la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Médicale.</i></p> <p><i>FIRENDO souhaite ajouter que d'autres indications que celles centrés sur les maladies du neurodéveloppement sont reconnues, mais leur rendement diagnostique n'a pas été évalué sur de grandes séries. Ces indications-là méritent une évaluation de l'impact de l'ACPA néanmoins !</i></p>	
	Q7b)	Concernant les indications de deuxième intention
	<p><i>FIRENDO s'aligne sur la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Médicale.</i></p>	
NeuroSphinx	Q7a)	Concernant les indications de première intention
	NON	
	Q7b)	Concernant les indications de deuxième intention
	NON	

Q8	Selon votre organisme, quelles sont les situations pour lesquelles il est nécessaire de réaliser une analyse des parents pour interpréter les résultats d'un cas index ? Par quelle technique ?
Professionnels	
Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	<p>Réponse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dans le cadre de la détection de tout CNV pathogène - Dans le cadre de la détection d'un VSI « structurel » dont la ségrégation (de novo ?) conduirait à une classification en CNV probablement pathogène <p>Les techniques auxquelles il faudrait recourir (ACPA, caryotype, FISH, qPCR, MLPA) dépendent du type d'anomalie / taille / localisation.</p>
Conseil National Professionnel de Neurologie	Déficience Intellectuelle, Retard global de développement
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	Cf. avec les généticiens
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	« Sans opinion » car cette question soulève des questions éthiques et des compétences techniques qui ne semblent pas relever de notre organisme mais d'une concertation plus large.
Collège Français d'Orthophonie	Sans opinion
Filières maladies rares	
Association Française des Conseillers en Génétique	Mise en évidence d'un CNV de signification inconnue ou pathogène pour l'enquête familiale. Analyse par FISH ou qPCR voire ACPA si nécessaire selon le CNV.
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, FSMR Sensgène	<p>Il est nécessaire d'étudier la ségrégation familiale devant un CNV pathogène, probablement pathogène et VOUS ou PIEV (cf classification des CNV, https://acpa-achropuce.com/diagnostic-postnatal/ . Guide d'interprétation des CNVs) La technique utilisée dépend de la taille et de la nature du CNV (perte ou gain) ainsi que de la disponibilité des sondes FISH. La décision est à adapter à chaque cas. Une insertion dans le cas d'une duplication ne sera détectée que par la FISH sur métaphases (après une étape de culture). Cette ségrégation familiale sera nécessaire avant la réalisation d'un DPN/DPI. Une petite duplication « au locus » ne sera confirmée que par qPCR.</p> <p>Nous ne faisons pas de RT-qPCR mais faisons des qPCR sans rétro-transcription car nous ne travaillons pas sur l'ARN mais l'ADN.</p>
Cardiogène	<ul style="list-style-type: none"> - Pour tout CNV pathogène - Pour tout VSI dont la ségrégation (par exemple de novo) permettrait un reclassement en CNV probablement pathogène <p>Technique selon type d'anomalie, sa taille, sa localisation : ACPA, caryotype, FISH, qPCR, MLPA.</p>
Firendo	FIRENDO s'aligne sur la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Médicale.
NeuroSphinx	SANS OPINION

Q9	<p>Votre organisme, aurait-il des commentaires concernant les préconisations de réalisation retenues à ce stade par la HAS comme devant encadrer la pratique courante, en ce qui concerne :</p> <p>a) la réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence ?</p> <p>b) le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV ?</p> <p>c) les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu ?</p> <p>d) la centralisation des résultats dans les bases de références ?</p>	
Professionnels		
Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	<i>Pour l'item « d » préciser la/les bases de référence recommandée/s : ClinVar, Decipher, autre...</i>	
	Q9a)	La réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence
	<i>Non</i>	
	Q9b)	Le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV
	<i>Non</i>	
	Q9c)	Les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu
	<i>Non</i>	
Q9d)	La centralisation des résultats dans les bases de références	
<i>Cela semble nécessaire et pour reprendre la réponse Q9 : préciser la/les bases de référence recommandée/s : ClinVar, Decipher, autre...</i>		
Conseil National Professionnel de Neurologie	Q9a)	La réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence
	<i>Oui</i>	
	Q9b)	Le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV
	Q9c)	Les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu
	<i>Préciser s'il existe des VUS</i>	
	Q9d)	La centralisation des résultats dans les bases de références
<i>Oui</i>		
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	Q9a)	La réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence
	<i>Oui</i>	
	Q9b)	Le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV
	<i>La classification fournie est celle utilisée</i>	
	Q9c)	Les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu
<i>Oui, l'information sur ce type d'examen, sur sa réalisation et le rendu de résultats doit être fait par un généticien ou pédiatre ayant une expertise dans ce type de pathologie</i>		

	Q9d)	La centralisation des résultats dans les bases de références		
			<i>Oui, il est indispensable d'avoir un recueil de résultats</i>	
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	Q9a)	La réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence	<i>Nous sommes favorables à ce que la réalisation de l'ACPA soit effectuée en centre experts / de référence du fait de leurs compétences et du haut niveau de technicité requis.</i>	
	Q9b)	Le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV	« Sans opinion »	
	Q9c)	Les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu	<i>Concernant les éléments accompagnants la prescription et le compte rendu, il pourrait être pertinent d'ajouter précisément et de manière exhaustive les examens cliniques et fonctionnels en plus des « examens (biologie, imagerie, génétique...) » (p.57). Ceci permettant de mieux circonscrire les examens pertinents pour les professionnels et les usagers.</i>	
	Q9d)	La centralisation des résultats dans les bases de références	« Sans opinion »	
Collège Français d'Orthophonie			<i>Sans opinion</i>	
	Q9a)	La réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence	<i>Sans opinion</i>	
	Q9b)	Le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV	<i>Sans opinion</i>	
	Q9c)	Les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu	<i>Sans opinion</i>	
	Q9d)	La centralisation des résultats dans les bases de références	<i>Sans opinion</i>	
				<i>Sans opinion</i>
Filières maladies rares				
Association Française des Conseillers en Génétique			<i>Nous y sommes favorables, cela semble indispensable pour la bonne prise en charge des patients, des familles</i>	
	Q9a)	La réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence	<i>À réaliser par un laboratoire avec agrément pour analyse des caractéristiques génétiques avec compétence en cytogénétique. Pour un résultat clair avec une juste interprétation de/des CNV mis en évidence</i>	
	Q9b)	Le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV	<i>Sans opinion franche mais a priori nous dirions que le mieux est de suivre les recommandations du réseau AChro-Puce</i>	
	Q9c)	Les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu	<i>Pour la prescription : les informations cliniques pour que le biologiste connaissent le contexte clinique de prescription + le consentement éclairé et l'arbre généalogique</i>	

	<i>Pour le compte-rendu : Interprétation du/des cnv avec corrélation cnv et phénotype établi par le biologiste</i>		
	Q9d)	La centralisation des résultats dans les bases de références	
	<i>Important pour une homogénéisation des pratiques et bonne coopération en réseau</i>		
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, FSMR Sensgène	<i>Cf. commentaire ci-après</i>		
	Q9a)	La réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence	
	<i>Le laboratoire doit avoir les agréments pour exercer et des praticiens qui ont les agréments de l'ABM. Ces laboratoires doivent maîtriser et pouvoir faire des techniques de confirmation (FISH, qPCR...). Le biologiste qui signe un résultat d'ACPA doit pouvoir assurer les missions de conseils sur la prescription et le rendu du résultat (interprétation claire et détaillée du CNV identifié, classification du CNV)</i>		
	<i>Les prescripteurs doivent obligatoirement travailler en étroite coordination avec des centres experts/de référence ou avoir des compétences en génétique.</i>		
	Q9b)	Le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV	
	<i>Au minimum 200 kb pour l'ACPA, à comparer à une résolution de 5 à 10 Mb pour le caryotype en fonction des régions génomiques. Cette résolution, 50 fois supérieure, justifie que dès son introduction en pratique courante dans les laboratoires aucune étude comparative n'a été réalisée. Seule les données additionnelles de l'ACPA ont été rapportées.</i>		
Q9c)	Les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu		
<i>Le contexte clinique doit être mentionné mais pas forcément détaillé. Le Guide de bonnes pratiques résume les éléments indispensables qui doivent être présents. Cf aussi la loi de biologie médicale et la norme NF EN ISO 15189.</i>			
Q9d)	La centralisation des résultats dans les bases de références		
<i>Oui très important. Il existe une base nationale nommée BANCCO+</i>			
Cardiogène	Q9a)	La réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence	
	<i>Non</i>		
	Q9b)	Le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV	
	<i>Non</i>		
	Q9c)	Les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu	
	<i>Non</i>		
Q9d)	La centralisation des résultats dans les bases de références		
<i>Peut-être préciser de quelles bases on parle ? ClinVar, Decipher, autre ? Mais sur le principe c'est bien.</i>			
Firendo	<i>FIRENDO s'aligne sur la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Médicale.</i>		
	Q9a)	La réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence	
<i>Il est certain qu'aujourd'hui et contrairement au caryotype, ce sont les connaissances en génétique humaine, les liens avec les centres maladies rares, la participation aux RCP, plus que la maîtrise technique qui déterminent les compétences pour valider les indications et interpréter les</i>			

	ACPA. Il est d'ailleurs étonnant que la "juste prescription" ne soit jamais directement évoquée dans ce rapport. L'analyse médico-économique n'est pas non plus évoquée.	
	Q9b)	Le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV
	<i>100 kb mais peut-être plus faible fonction de l'informativité de la région et si une analyse des parents a été réalisée.</i>	
	Q9c)	Les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu
	<i>Se baser sur les recommandations du réseau Achro-Puce pour l'interprétation et classification des CNV identifiés.</i>	
	<i>L'ACMG et ClinGen ont également publiées des recos pour interprétation et compte-rendu, (Riggs et al, genet Med, 2020 et Brandt et al, genet Med, 2020) non rapportées dans ce rapport.</i>	
	Q9d)	La centralisation des résultats dans les bases de références
	<i>FIRENDO s'aligne sur la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AchroPuce, CNP de Génétique Médicale.</i>	
NeuroSphinx	Q9a)	La réalisation de l'ACPA en centre experts / de référence
	<i>Non</i>	
	Q9b)	Le niveau de résolution minimum pour retenir un CNV
	<i>Non</i>	
	Q9c)	Les éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu
	<i>Non</i>	
	Q9d)	La centralisation des résultats dans les bases de références
	<i>Non</i>	

Q10 | **Votre organisme, considère-t-il que d'autres préconisations de réalisation que ceux proposés dans les conclusions (page 54) doivent encadrer la pratique courante ?**

Professionnels	
Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	<i>Non</i>
Conseil National Professionnel de Neurologie	<i>Non</i>
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	<i>Non</i>
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	<i>Au sein de la pratique courante, il nous apparaît important de bien orienter les usagers dans le cadre des variants de signification inconnue (VOUS). Dans le cas où les évaluations cliniques et fonctionnelles n'auraient pas pu être réalisées de manière exhaustive en amont de l'analyse génétique, il apparaît opportun de réadresser les usagers vers les cliniciens compétents. Ce dernier point peut permettre d'apporter</i>

	<i>des réponses cliniques plus complètes aux usagers mais également de renseigner les généticiens sur le phénotype repéré.</i>
Collège Français d'Orthophonie	<i>Non</i>
Filières maladies rares	
Association Française des Conseillers en Génétique	<i>Que ce soit en termes de prescription ou de rendu de résultat, il est indispensable que cet examen soit demandé et réalisé par des professionnels avec des compétences en génétique pour la prescription et en cytogénétique pour le rendu de résultat. Il en va de la bonne prise en charge des patients et de leur famille. Un examen prescrit et rendu à une famille par une personne non compétente peut être source de conséquences psychologiques familiales lourdes.</i>
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, FSMR Sensgène	<i>Il faut ajouter la caractérisation de remaniements chromosomiques détectés par des techniques de NGS ou autre ainsi que les autres indications pré et post natales comme mentionnées précédemment</i>
Cardiogene	<i>Non</i>
Firendo	<i>FIRENDO s'aligne sur la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Médicale.</i>
NeuroSphinx	<i>SANS OPINION</i>
Q11	Selon votre organisme, quelles sont selon vous les principales bases de référence dans lesquelles les professionnels devraient communiquer leurs résultats ?
Professionnels	
Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	<i>L'avis des experts en lien avec notre organisme est que ClinVar est actuellement la base de référence la plus utilisée au niveau international et qu'elle est en voie de supplanter toutes les autres...</i>
Conseil National Professionnel de Neurologie	
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	<i>BAMARA</i>
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	<i>« Sans opinion »</i>
Collège Français d'Orthophonie	<i>Sans opinion</i>

Filières maladies rares	
Association Française des Conseillers en Génétique	Sans opinion
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, FSMR Sensgène	La base nationale de CNV BANCCO+ mais aussi DECIPHER, CARTAGENIA.
Cardiogene	ClinVar, actuellement la base de données la plus utilisée au niveau international et qui est en train de supplanter toutes les autres. Ce serait une perte de temps de nous demander de soumettre dans d'autres bases de données car la tendance est qu'elles sont progressivement supplantées par ClinVar.
Firendo	FIRENDO s'aligne sur la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Médicale.
NeuroSphinx	SANS OPINION

COMMENTAIRES LIBRES

Q12	Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?
Professionnels	
Conseil National Professionnel de Biologie Médicale	Non
Conseil National Professionnel de Neurologie	Non
Conseil National Professionnel de Pédiatrie	Non
Conseil National Professionnel des Psychomotriciens	<p>De manière générale, les études rigoureuses comportant une analyse causale mettant en lien les désordres génétiques et les désordres neurodéveloppementaux semble manquer pour que l'ACPA puisse être mieux utilisée dans les stratégies cliniques. Nous encourageons le développement de ces études.</p> <p>Ensuite, et cela a déjà été mentionné par la HAS, des études prospectives longitudinales avec groupe contrôle permettraient d'apporter un niveau de preuves solide quant aux bénéfices cliniques pour les usagers et leurs familles.</p>

	<i>Enfin, il nous apparaît nécessaire d'harmoniser les diagnostics du document pour éviter certains amalgames de la part des professionnels.</i>
Collège Français d'Orthophonie	Non
Filières maladies rares	
Association Française des Conseillers en Génétique	<i>L'ACPA que ce soit en pré ou en postnatal occupe depuis plusieurs années une place prépondérante dans la prise en charge et le diagnostic des patients. Elle est quasi toujours l'examen de base lorsqu'un diagnostic n'est pas encore posé dans une famille.</i>
FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, FSMR Sensgène	<p><i>La bibliographie étudiée est orientée vers la comparaison avec d'autres techniques. Plusieurs articles ont été publiés avant 2007 quand la technique a commencé à se mettre en place. Il faut maintenant réfléchir différemment : la CGH-array ou la SNP-array sont bien implantées dans notre pratique en détectant des anomalies non visibles par le caryotype. L'ACPA est actuellement utilisée en 1^{ère} intention par plus de 90% des laboratoires en France chez les patients avec des troubles du neuro-développement / malformations congénitales https://acpa-achropuce.com/wp-content/uploads/2023/01/PENNAMEN-Perrine-Bilan-Achropuce-2022-PP.pdf, bilan des centres du réseau, journées AchroPuce)</i></p> <p><i>Les publications depuis 2003 sont le reflet de nombreux nouveaux diagnostics réalisés dans le monde entier. Tous ces diagnostics ont évité l'errance diagnostique pour toutes les familles concernées et ont permis de proposer un diagnostic anténatal et/ou un DPN/DPI. Par ailleurs, l'ACPA a permis de décrire de nombreux nouveaux syndromes et de mieux définir les corrélations génotypes/phénotypes au niveau moléculaire (l'ACPA permet de connaître le contenu génique du remaniement chromosomique contrairement au caryotype)</i></p> <p><i>A titre indicatif, nous avons fait une recherche PubMed avec des mots clés et avons trouvés de nombreux articles :</i></p> <p><i>Array-CGH and mental retardation : 832 ; Array-CGH and mental retardation and Karyotype : 281 Array-CGH and developmental delay : 525 Intellectual deficiency and array-CGH : 48 Duplication and array-CGH : 839 Deletion and array-CGH : 1641 Seizures and array-CGH : 157 Epilepsy and array-CGH : 180 Malformation and array-CGH : 1402 Autism and array-CGH : 194</i></p> <p><i>Les conclusions à propos de la littérature ne prennent pas en compte le fait que chaque CNV identifié est une maladie rare en soit. L'hétérogénéité du rendement diagnostique est le reflet des différentes indications et présentations cliniques. Il ne s'agit pas de détecter des CNVs fréquents d'une même maladie mais de multiples pathologies différentes intéressant des gènes ou régions génomiques différentes.</i></p> <p><i>Si vous interrogez la littérature, région par région, vous aurez des résultats bien différents. Par exemple, 100% de positivité pour les microdélétions que l'on ne voit pas avec le caryotype, et que l'on pourra contrôler avec la FISH. Certaines de ces microdélétions, comme la microdélétion 22q11.2 ont une expressivité clinique très variable.</i></p> <p><i>Il faudrait faire une étude comparant les résultats avant et après la mise en place de cette technique. Tous les résultats positifs obtenu en CGH-array dans le bilan de l'ABM sont en majorité des résultats négatifs au caryotype.</i></p> <p><i>Nous ne comprenons pas pourquoi la place de l'ACPA en période prénatale n'a pas été abordée puisque que l'ACPA est actuellement réalisée en période prénatale en pratique</i></p>

courante et des études existent sur ce sujet dont l'étude de Wapner et al, (NEJM, 2012) qui est une des seules études ayant comparés l'ACPA et le caryotype.

Il serait nécessaire d'inclure la réinterprétation des ACPA et faire une proposition de mise à la nomenclature de cet acte.

Il est précisé dans la partie méthodologique que les documents retenus présentaient un risque global de biais incertain ou élevé et que par conséquent l'analyse documentaire était à prendre avec réserve. Or, la méthodologie choisie ne nous semble pas adaptée car elle ne prend pas en compte une littérature sur le sujet montrant la pertinence et l'utilité de l'ACPA dans le cadre du diagnostic. Le saut technologique était tellement important et l'intérêt clinique évident qu'il n'a pas été nécessaire de comparer l'ACPA et le caryotype sur des grandes séries. Cette analyse a été faite lors de l'implémentation de l'ACPA en période prénatale.

Un STIC en 2004 avait été porté par le Pr P. Jonveaux en France sur ce sujet avec une évaluation médico-économique. Lors de l'appel d'offre de la DGOS de 2007, il était précisé détection de microremaniement chromosomique sans mentionner d'indication. Une communication a été réalisé en 2012 à ce sujet : <https://assises-genetique.org/wp-content/uploads/2021/10/Recueil2012.pdf>

Nous avons noté un certain nombre d'imprécision dans le rapport

- qPCR et non RT-qPCR
- Chapitre sur la FISH incomplet
- On n'emploie plus le terme mutation
- Page 17 : le temps de culture des lymphocytes n'est pas de 2-3 semaines (vrai pour le DPN)
- Page 19 : Next et pas New generation sequencing. La partie NGS est parfois confuse
- Le conseil génétique n'est pas assez mis en avant

Erreur dans l'organigramme page 51. Outre que nous proposons de la changer, le carré bleu de gauche : ce n'est pas un test de confirmation mais un test diagnostic. Idem sur un autre carré bleu.

Cardiogene	Non
Firendo	<p><u>Dans partie 2.5.3</u></p> <ul style="list-style-type: none">- 2.5.3.1 RT-PCR n'est pas mise en œuvre comme méthode de confirmation d'un CNV ; C'est la PCR quantitative sur ADN génomique (qPCR), très simple à mettre en œuvre, qui est utilisée en 1^{ère} intention pour confirmer un CNV. Il y a eu confusion entre RT-PCR et qPCR méthodes comme l'attestent tableau 1, §3, ... Un paragraphe en 2.5.3 ;1 est à ajouter sur PCR quantitative (en Sybrgreen). La qPCR est réalisée si aucun kit MLPA sur les gènes délétés et/ou dupliqués existent.- Cette erreur est à corriger dans tout le document incluant certaines figures.- 2.5.3.2 « Cette technique permet de rechercher avec une haute résolution, et en une seule analyse, un panel de délétions et duplications connues, y compris de très petites tailles. Ses principales limites sont, comme la RT-qPCR, son caractère ciblé (i.e. non pangénomique) » : paragraphe inexact, on ne recherche pas par MLPA des délétions et duplications connues ; on recherche des délétions/duplications des exons des gènes ciblés dans le kit.- Nombreuses erreurs dans tout le document qui positionne la MLPA et qPCR pour détecter des anomalies équilibrées, incluant les conclusions p54-55 et certaines figures- 2.5.3.2 : Pour éviter toute ambiguïté avec la séquençage Sanger, préciser dans le titre « Techniques de séquençage NGS »

	<ul style="list-style-type: none"> - Dans ce paragraphe, nécessiter de différencier le séquençage très haut débit de l'exome et du génome complet. La recherche de CNV est beaucoup plus simple sur un génome que sur un exome. C'est notamment l'avantage du génome par rapport à l'exome >> § à revoir. - Enlever le paragraphe sur RNAseq (hors sujet) - Paragraphe 2.7 manque de clarté, par exemple, sur l'exome : comment est-il côté / génome fait par PFMG2025 >> ambiguïté - Paragraphe 2.8 : « un agrément est délivré aux professionnels de santé pour les activités de génétique (biologiste médical (médecin ou pharmacien), scientifique, médecin ou pharmacien non biologiste médical mais qualifié en biologie médicale) par l'agence de la biomédecine (ABM) » ; pour les scientifiques , sous certaines conditions uniquement, c'est important de les indiquer car sujet très débattu actuellement <p><i>FIRENDO soutient également les remarques soulevées par la réponse commune co-signée FSMR AnDDI-Rares, FSMR DéfiScience, ACLF, réseau AChroPuce, CNP de Génétique Médicale</i></p>
NeuroSphinx	SANS OPINION

Réponse du Collège de la Médecine Générale

« Nous vous remercions pour votre sollicitation.

Cependant, au vu du nombre de consultations extérieures portées auprès du Collège, il a été nécessaire de hiérarchiser les demandes.

Celui-ci ne transmettra pas d'avis sur « L'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en contexte postnatal »

Nous vous remercions de votre compréhension. »

Réponse du Collège de masso-kinésithérapie

« le CMK n'a pas de commentaires à faire sur ce rapport et qu'il l'approuve dans son intégralité »

Réponse du Conseil National Professionnel de l'Ergothérapie

« Après relecture de l'ensemble des documents transmis, le CNPE n'a pas de commentaire à faire sur ce rapport intermédiaire.

En revanche, nous attirons votre attention sur :

- Le besoin d'information « *en particulier sur l'intérêt de réaliser un test génétique à tout âge et que la diffusion d'information vulgarisée est pertinente auprès des professionnels de santé et des familles* » ; pourrait être ajouté à ce rapport en tant que recommandation ?
- Le fait que le rapport intermédiaire, dans sa partie 2. Contexte, n'évoque pas la prise en compte de l'environnement dans la stratégie diagnostique ; combinaison entre diagnostic génétique et phénotype clinique (*les évolutions des patients pouvant être différentes pour une même mutation ?*) ; pourrait être ajouté à ce rapport dans sa partie contexte ?
- L'accompagnement des familles, parents, leurs inclusions, dans la stratégie diagnostique, lors de l'annonce mais également dans le parcours d'accompagnement pouvant en découler ; un paragraphe pourrait être ajouté à ce rapport en tant que recommandation ? »

QUESTIONNAIRE ENVOYE AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS

POINT DE VUE DE VOTRE ASSOCIATION

Q1	Votre association a-t-elle connaissance du niveau actuel de satisfaction des patients en matière de connaissance et d'informations disponibles sur les modalités de réalisation d'une ACPA, de l'adressage pour réaliser un test génétique à l'annonce du résultat et la prise en charge qui en découle ?
APF France Handicap	<i>Non</i>
Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques	<p><i>Oui, les parents dont l'enfant est atteint, qui ont bénéficié d'une ACPA sont globalement satisfaits de cette technique, pour 3 raisons principales :</i></p> <ol style="list-style-type: none"><i>1) Pour ceux en errance diagnostique, elle a permis après 2 ou 3 caryotypes négatifs, une recherche sur 3 ou 4 syndromes spécifiques toujours négatifs, d'identifier enfin l'origine du tableau clinique et du handicap de leur enfant ;</i><i>2) Pour d'autres parents, c'est la précision de la technique qu'ils apprécient, avec le sentiment qu'ils ont un résultat poussé, complet.</i><i>3) Globalement, avec le résultat qui en découle, la prise en charge peut mieux être organisée selon les bilans et examens complémentaires qui seront faits selon l'anomalie chromosomique trouvée. Par ailleurs, ils pourront mieux faire valoir leurs droits auprès de la MDPH, faire réévaluer leurs besoins, l'orientation éducative et scolaire, voire professionnelle et du lieu de vie si le diagnostic est posé tardivement (adolescent-jeune adulte).</i> <p><i>Par contre, nous observons selon le niveau socio-culturel et le niveau d'étude, une différence pour les parents au niveau de la compréhension des résultats et de l'accès à l'information de cette technique.</i></p> <p><i>Enfin, encore aujourd'hui, nous constatons que les médecins généralistes, voire des spécialistes de ville, ne connaissent toujours pas la politique de santé au travers des plans maladies rares, et par là même, les centres de références et les filières de santé maladies rares : ils ne peuvent donc pas adresser leurs patients vers un généticien pour un examen.</i></p> <p><i>Ceci impacte les familles au niveau du diagnostic, de la prise en charge et tout ce qui en découle : éducation, scolarité, profession.</i></p> <p><i>Par ailleurs, des patients chez qui des variations du nombre de copies (CNV) inconnus ont été identifiés n'ont pas été informés de la possibilité d'une reprise du résultat par le généticien en procédant à une comparaison dans les bases de données internationales qui peuvent donner lieu à une réévaluation du variant en non pathogène ou en pathogène probable même plusieurs années plus tard.</i></p>
Q2	Quelles seraient, selon votre association, les attentes des patients concernant l'ACPA ? (prise en charge, suivi, autres éléments ? ... merci de préciser)
APF France Handicap	<p><i>La pérennisation de la prise en charge (passage LC à LAP) pour une équité d'accès de tous à partir des indications médicales, notamment post-natales (objet du rapport HAS) mais aussi ensuite, si cela est médicalement possible et justifié, pour un diagnostic plus tardif et pour requalifier l'immense « fourre-tout » des "retards psychomoteurs d'origine indéterminée", avec ou sans troubles associés (épilepsie, malformations). cf. Q3.</i></p>

Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques

Les familles souhaiteraient pouvoir y accéder plus rapidement, et avoir des résultats dans des temps plus raisonnables :

L'accès reste difficile ou est retardé,

- parce que la famille est en errance diagnostique,
- parce qu'elle n'est pas encore adressée rapidement au généticien malgré les signes d'appels évidents mais mal connus, méconnus des autres professionnels de santé.

Outre l'effet dévastateur que toute annonce provoque, par la longueur de son délai pour rendre le résultat (plusieurs mois pour beaucoup de familles), celui-ci :

- rend l'attente angoissante et délétère ;
- retarde et décale d'autant l'adaptation d'une prise en charge et du suivi médical, la décision d'une orientation éducative ou scolaire.

De plus, les lieux mêmes des CRMR et FSMR sont mal identifiés par les patients. La majorité des familles qui nous contactent, ne savent pas qu'elles ont consulté dans un tel centre et cela peut déboucher sur une errance de soins.

Ce défaut d'identification et d'information géographique de ces CRMR, pénalise les familles comme les professionnels de santé.

Les familles auraient donc besoin d'un accès mieux identifié aux CRMR, d'autant plus en génétique, d'accéder plus rapidement à l'ACPA quand la prescription de cet examen est nécessaire et que son rendu de résultat soit plus rapide.

Q3

Existe-t-il des réflexions/travaux en cours sur l'ACPA dans votre association ?

APF France Handicap

Pas spécifiquement, mais tout ce qui permet de mieux identifier la cause de pathologies invalidantes et notamment les TDN est positif, sur le plan médical mais également pour l'impact sur les personnes et les proches. En effet, "étiqueter" une maladie, même si on ne peut la soigner, reste important et moins anxiogène que d'en rester à une "cause indéterminée". Par ailleurs, c'est la seule façon de progresser dans la connaissance et la différenciation des pathologies et des causes et à terme de leur prise en charge. La performance de l'ACPA sur l'historique caryotype est donc un point central pour soutenir sa mise à disposition et sa prise en charge.

Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques

Non

Q4

Plus largement, votre association a-t-elle une position ou une réflexion en cours sur l'ACPA ?

APF France Handicap

Non

Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques

Non

CONCERNANT LA VERSION INTERMEDIAIRE DU RAPPORT D'ÉVALUATION

Q5	Votre association a-t-elle des remarques sur la clarté et la lisibilité de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?
APF France Handicap	<i>Le rapport est très clair, bien structuré même si sa lisibilité suppose des connaissances médicales ou biologiques quelles que soient les précautions prises pour définir les termes et les techniques citées. Pour les professionnels mais aussi les familles, un logigramme comme celui du § 4.4 (indexé également dans les conclusions) est particulièrement bienvenu.</i>
Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques	<i>Nous tenons à souligner la clarté de la synthèse et l'exhaustivité recherchées dans ce rapport.</i>
Q6	Existe-t-il selon votre association des points non abordés concernant l'intérêt clinique ou la place dans la stratégie diagnostique de l'ACPA dans cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?
APF France Handicap	<i>Non</i>
Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques	<i>Réduire l'errance diagnostique par l'utilisation de l'ACPA. Permettre une orientation adaptée (scolarité, professionnelle) et donc de la qualité de vie de la cellule familiale : patient, parents, fratrie. L'ensemble étant impacté, tout diagnostic, toute (ré)orientation peut changer le quotidien et l'améliorer.</i>
Q7	Dans sa conclusion (p. 54) la HAS, à ce stade, retient des indications médicalement validées de l'ACPA et émet un certain nombre de préconisations pour la réalisation de cet examen. Votre association aurait-elle des préconisations à émettre concernant l'information spécifique à apporter au patient avant la réalisation de cet examen, et les explications en accompagnement du résultat ?
APF France Handicap	<i>Un document court d'informations serait utile reprenant l'intérêt de l'ACPA versus le caryote, la distinction basique cytogénétique / génétique moléculaire, le logigramme (figure 4) et les indications présentées en conclusion (p. 56), en précisant pour les "secondes intentions" quel est l'examen de première intention.</i>
Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques	<i>Avant Il est important de vulgariser l'information génétique, d'informer qu'il n'existe pas que la trisomie 21 : trop de familles pensent qu'il n'existe que la trisomie 21, la myopathie ou la mucoviscidose. Or il existe tant d'autres maladies génétiques, que lorsqu'un autre diagnostic tombe, il s'ajoute au traumatisme subi, l'incompréhension de cette méconnaissance. De ce fait, il est essentiel de les prévenir de ce qui peut être trouvé et de ce qui sera rendu uniquement, et que tout n'est pas forcément gravissime quand on effectue des recherches de génétique. Donner un ordre d'idée du délai de l'examen, permet à la famille de ne pas attendre inutilement un appel tous les jours durant 3 mois si on sait qu'il ne pourra pas être rendu avant 6 mois par exemple.</i>

Rendez-vous

En revanche, quand les résultats sont là, il faut informer la famille qu'avec une date proche de 2 ou 3 jours, sinon c'est inutile : la famille s'angoisse, panique pour rien.

Rendu du résultat

Étant un moment clé dans la vie des parents, avec un avant et après, du temps doit être pris pour expliquer simplement, avec empathie et vulgarisation, le résultat.

On peut s'appuyer sur des dessins, des schémas, des livres, des fiches ou vidéos (Ressources d'AnDDI-Rares), des objets (la mallette génétique de DéfiScience), pour expliquer.

Pour la prise en charge, on peut expliquer ce qui est prévu selon l'anomalie et ce qui en est connu, s'il existe un PNDS précis ou générique,

Il est utile d'informer a minima des droits qui existent, qui peuvent être repris dans le courrier via le lien vers Orphanet, du monde associatif en remettant tryptiques et coordonnées dans le courrier.

Nouveau RdV

On propose l'aide ou soutien psychologique, on prévoit un nouveau rendez-vous pour affiner la prise en charge selon les 1ers bilans et remettre la carte urgence, si elle existe ou un générique le cas échéant, en la remplissant avec le généticien.

Cela peut être l'occasion de mettre à jour le dossier MDPH avec un nouveau certificat médical pour la reconnaissance des droits, qui aideront pour la prise en charge ou l'adaptation de la scolarité.

Il conviendrait également de donner des précisions au médecin traitant qui aura à suivre la famille au quotidien, le simple compte-rendu hospitalier et le résultat brut de l'ACPA avec son commentaire ne sont pas suffisants, beaucoup de médecins traitants ne prennent pas le temps de se renseigner de leur côté, ne connaissent pas les PNDS (parfois même pas ce que veut dire ce document), ont fait leurs études du temps des caryotypes classiques ou des FISH mais ne peuvent pas, à distance, répondre aux questions qui émergent des parents sur la technique, encore plus en cas de résultats négatifs « en l'état des connaissances », ou leur ré-expliquer en cas de questions la signification des variants inconnus. Le compte-rendu du généticien envoyé au médecin traitant pourrait inclure un document-type sur l'ACPA, un lien vers ce document et vers le PNDS s'il existe.

Q8	Votre association aurait-elle d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?
APF France Handicap	Notre nom est "APF France handicap" et non "l'APF France handicap" (§ 3.4.1)
Valentin Association de Porteurs d'Anomalies Chromosomiques	Non

Références Bibliographiques

1. Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JP, Burton H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med* 2009;11(3):139-46.
<http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e318194ee8f>
2. Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, Bier L, Gloss DS, Mu W, *et al.* Genetic testing for the epilepsies: a systematic review. *Epilepsia* 2022;63(2):375-87.
<http://dx.doi.org/10.1111/epi.17141>
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis and management. Clinical guideline. London: NICE; 2012.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg142/resources/autism-spectrum-disorder-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-35109567475909>
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Autism spectrum disorder in under 19s: recognition, referral and diagnosis. Clinical guideline. London: NICE; 2011.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg128/resources/autism-spectrum-disorder-in-under-19s-recognition-referral-and-diagnosis-pdf-35109456621253>
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2016.
<https://www.sign.ac.uk/assets/sign145.pdf>
6. Agency for Healthcare Research and Quality. Genetic testing for developmental disabilities, intellectual disability, and autism spectrum disorder. Rockville: AHRQ; 2015.
<https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/genetic-testing-developmental-disabilities-technical-brief.pdf>
7. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Déficiences intellectuelles. Paris: INSERM; 2017.
8. Réseau AChro-Puce. Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) : guide des bonnes pratiques pour l'activité postnatale. Paris: EAclf; 2018.
http://www.eaclf.org/docs/ACPA/GBP-ACPA_d%C3%A9cembre2018.pdf
9. Association des cytogénéticiens de langue française, Groupe français de cytogénétique hématologique, Groupe français de cytogénétique constitutionnelle. Guide de bonnes pratiques en cytogénétique. Version 4. Paris: ACLF; 2020.
http://www.eaclf.org/docs/GBPcyto/GBPC-ACLF_12032020.pdf
10. Verloes A, Héron D, Billette de Villemeur T, Afenjar A, Baumann C, Bahi-Buisson N, *et al.* Stratégie d'exploration d'une déficience intellectuelle inexplicée. *Arch Pediatr* 2012;19(2):194-207.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2011.11.014>
11. Shapiro K. Assessment of learning difficulty and cognitive delay. *BMJ Best Practice* 2022.
12. Hastings RJ, Bown N, Tibiletti MG, Debiec-Rychter M, Vanni R, Espinet B, *et al.* Guidelines for cytogenetic investigations in tumours. *Eur J Hum Genet* 2016;24(1):6-13.
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2015.35>
13. Waggoner D, Wain KE, Dubuc AM, Conlin L, Hickey SE, Lamb AN, *et al.* Yield of additional genetic testing after chromosomal microarray for diagnosis of neurodevelopmental disability and congenital anomalies: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018;20(10):1105-13.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0040-6>
14. Schaefer GB, Mendelsohn NJ, Professional P, Guidelines C. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* 2013;15(5):399-407.
<http://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.32>
15. Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010;12(11):742-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181f8baad>
16. Moeschler JB, Shevell M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics* 2014;134(3):e903-18.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-1839>
17. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, *et al.* Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(2):237-57.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2013.10.013>
18. Satya-Murti S, Cohen B, Michelson D. Chromosomal microarray analysis for intellectual disabilities : AAN; 2013.
https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/brochures/AAN_13_ChromoMicroIntelDisability.pdf
19. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2020;145(1).
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
20. American Academy of Pediatrics, Plauché-Johnson C, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007;120(5):1183-215.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2361> %J Pediatrics
21. Société canadienne de pédiatrie. L'évaluation, le diagnostic et la prise en charge du trouble développemental de la coordination. Ottawa: SCP; 2021.
<https://cps.ca/fr/documents/position/developpemental-de-la-coordination>

22. Société canadienne de pédiatrie, Moore A, Richer J. Les tests et le dépistage génétiques chez les enfants. Ottawa: SCP; 2022.
<https://cps.ca/fr/documents/position/le-depistage-genetiques>

23. Société canadienne de pédiatrie, Bélanger S, Caron J. L'évaluation de l'enfant ayant un retard global du développement ou un handicap intellectuel ; 2018.
<https://cps.ca/fr/documents/position/levaluation-de-lenfant-ayant-un-retard-global-du-developpement-ou-un-handicap-intellectuel>

24. Royal Australian College of General Practitioners. Genomics in general practice. Melbourne: RACGP; 2020.
<https://www.racgp.org.au/getattachment/684329c1-ceff-42e4-87bd-75952ac8e2ba/Genomics-in-general-practice.aspx>

25. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biasecker LG, Brothman AR, Carter NP, *et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 2010;86(5):749-64.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>

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

