



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

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

Validé par le Collège le 13 juillet 2023

Descriptif de la publication

Titre	Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en contexte postnatal
Méthode de travail	Analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, point de vue à titre collectif des organismes professionnels et associations de patients/d'usagers, recueil des remarques des institutions publiques de santé.
Objectif(s)	Évaluation de la technique en vue d'apprécier l'opportunité d'une prise en charge de l'acte par l'Assurance maladie.
Cibles concernées	Professionnels de santé, patients/usagers, industriels, institutionnels.
Demandeur	Demande conjointe de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM).
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS).
Pilotage du projet	Wafa ELACHI (cheffe de projet, SEAP) sous la direction de Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service) et de Cédric CARBONNEIL (chef du service évaluation des actes professionnels (SEAP)) et avec la contribution de Lina BISCOSI (assistante, SEAP).
Recherche documentaire	Recherche conduite par Virginie HENRY (documentaliste) et Juliette CHAZARENG (assistante documentaliste sous la responsabilité de Frédérique PAGES (chef du service documentation – veille).
Auteurs	Wafa Elachi, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean David, adjoint au chef de service, SEAP
Conflits d'intérêts	
Validation	Version du 15 juin 2023
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juillet 2023 – ISBN : 978-2-11-172073-2

Sommaire

Résumé	6
1. Introduction	7
2. Contexte	8
2.1. Éléments généraux sur les pathologies concernées par l'évaluation	8
2.2. Définition et finalité d'un examen de génétique constitutionnelle postnatale	11
2.3. Définitions de cytogénétique et de génétique moléculaire	11
2.4. Définition de l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)	13
2.5. Principales autres techniques actuellement utilisées pour la détection des anomalies chromosomiques et génétiques en contexte postnatal	14
2.5.1. Cytogénétique conventionnelle - caryotype	14
2.5.2. Cytogénétique moléculaire – technique d'hybridation fluorescente <i>in situ</i> ou FISH (pour <i>fluorescence in situ hybridation</i>)	15
2.5.3. Génétique moléculaire	16
2.5.3.1. <i>Quantitative polymerase chain reaction</i> ou qPCR	16
2.5.3.2. <i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i> ou MLPA	16
2.5.3.3. Techniques de séquençage par NGS	16
2.6. Données générales d'activité et de diffusion de la technique d'ACPA en contexte postnatal	17
2.7. Modalités actuelles de financement des principales techniques permettant d'identifier des anomalies chromosomiques et génétiques en contexte postnatal	18
2.8. Etat des lieux des principaux textes et recommandations relatifs aux conditions de réalisation de l'ACPA	19
3. Méthode d'évaluation	22
3.1. Périmètre et objectifs d'évaluation	22
3.2. Méthode de travail	22
3.3. Recherche et sélection documentaire	23
3.3.1. Stratégie de recherche et résultat	23
3.3.2. Critères de sélection et résultat	23
3.3.3. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée	25
3.4. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé	25
3.4.1. Structures consultées	25
3.4.2. Modalités de consultation	26
4. Résultat de l'analyse critique de la littérature	28
4.1. Liste des documents analysés	28
4.2. Description et analyse méthodologique des documents retenus	30

4.2.1. Revues systématiques (RS) avec méta-analyse (MA)	30
4.2.2. Rapports d'évaluation technologique (HTA) et recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP)	32
4.3. Indications d'intérêt de l'ACPA et place dans la stratégie diagnostique	34
4.3.1. Selon les RS avec MA	34
4.3.2. Selon les HTA et RBP françaises	36
4.3.3. Selon les données issues des HTA et RBP d'autres pays et internationales	42
4.4. Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique	48
5. Synthèse des points de vue des structures sollicitées	49
5.1. Points de vue des Organismes professionnels	49
5.2. Points de vue des associations de patients/usagers	53
5.3. Remarques des institutions publiques de santé	54
5.3.1. DGOS	54
5.3.2. CNAM	55
5.3.3. ABM	55
6. Synthèse et conclusions	56
Références bibliographiques	61
Abréviations et acronymes	64

Table des figures

Figure 1. Cytogénétique et génétique moléculaire (source : ABM)	12
Figure 2. Diagramme de sélection de la littérature	25
Figure 3. Arbre décisionnel, AChro-Puce 2018	36
Figure 4. Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique, d'après la littérature analysée	48
Figure 5. Places de l'ACPA comme test diagnostique, proposées par la HAS, d'après l'analyse de la littérature et le point de vue des organismes professionnels	60

Table des tableaux

Tableau 1. Modalités de financement actuelles des principales techniques permettant d'identifier des variations quantitatives du génome en contexte postnatal	18
Tableau 2. : Principales recommandations de bonne pratique professionnelles, relatives à la prescription, la réalisation, l'interprétation et le rendu des résultats d'ACPA	19
Tableau 3. Classification des CNVs (AChro-Puce, ACLF)	21
Tableau 4. Stratégie de recherche bibliographique	23
Tableau 5. Critères de sélection de la littérature, selon la structuration PICOTS	24
Tableau 6. Liste des documents retenus selon le type, le pays et les pathologies concernés	29
Tableau 7. Principaux résultats des revues systématiques avec méta-analyses	35
Tableau 8. Principaux résultats des RBP et HTA françaises	39
Tableau 9. Principaux résultats des RBP et HTA étrangères	44

Résumé

Contexte – Objectif

L'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...) en comparaison avec un génome de référence diploïde. Il s'agit d'une technique pangénomique d'une résolution très supérieure à celle du caryotype conventionnel, examen considéré comme de référence pour l'analyse de l'ensemble du génome. Elle 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'une prise en charge pérenne de droit commun.

L'ACPA a déjà été évaluée en 2019 par la HAS pour une utilisation en oncologie.

L'objectif de cette évaluation a été de déterminer l'intérêt actuel de l'utilisation de l'ACPA en contexte postnatal, dans le cadre des soins courants. Il s'est agi de définir les indications d'intérêt et la place de cette technique dans la stratégie diagnostique, dans les différentes situations cliniques concernées, ainsi que des conditions de sa réalisation.

Méthode

La méthode utilisée pour la présente évaluation a reposé sur une analyse critique de la littérature synthétique (17 recommandations de bonne pratique, cinq rapports d'évaluation technologique et deux revues systématiques) identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, le recueil du point de vue collectif des organismes professionnels, des associations de patients et d'usagers concernés par le sujet, ainsi que le recueil des remarques des institutions publiques de santé.

Résultats - Conclusions

Sur cette base, la HAS estime que la réalisation de l'ACPA est justifiée principalement :

- en première intention dans le diagnostic : i) des troubles du neurodéveloppement (déficience intellectuelle, syndromique ou non, troubles des apprentissages, syndromiques ou non, troubles du spectre autistique, en particulier lorsqu'ils sont associés à une déficience intellectuelle), ii) de l'épilepsie (en particulier lorsqu'elle est associée à un trouble neurodéveloppemental), et iii) des syndromes polymalformatifs ;
- en seconde intention au cas par cas : dans le diagnostic i) des anomalies de la croissance, ii) d'une malformation isolée et iii) de l'hypotonie néonatale ; ou pour iv) contrôler un CNV détecté par une autre technique, v) caractériser un remaniement chromosomique identifié par un caryotype et vi) réaliser des études familiales pour identifier le caractère hérité ou *de novo* d'un remaniement observé chez un enfant.

La Figure 5 présentée dans les conclusions (chapitre 6) résume la place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique des différentes situations cliniques traitées dans le rapport.

Ce rapport préconise (chapitre 6) un certain nombre de conditions de réalisation portant sur les éléments à transmettre avec la prescription, le lieu de réalisation de l'acte, le niveau de résolution minimum de l'ACPA, les éléments à mentionner dans le compte-rendu, les contextes pour lesquels une enquête familiale est nécessaire pour le diagnostic du cas index, la centralisation des résultats d'ACPA dans les bases de références pour en faciliter l'interprétation, et l'information à délivrer au patient.

1. Introduction

La technique d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) est actuellement financée *via* son inscription sur la Liste complémentaire (LC) sous les codes B034 (intitulé : « Hybridation sur puce à ADN [sans les vérifications] ») et B050 (intitulé : « Réinterprétation d'une puce à ADN »). Ce financement est provisoire et les actes inscrits sur cette liste ont vocation à faire l'objet d'une évaluation par la HAS afin de décider de la pérennisation, ou non, de leur prise en charge financière *via* une inscription sur la Liste des actes et prestations (LAP). Pour ce qui est de l'ACPA, la HAS a reçu une demande conjointe d'évaluation de la part de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) et de la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM).

L'ACPA est une technique de cytogénétique 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...) en comparaison avec un génome de référence diploïde. Il s'agit d'une technique pangénomique d'une résolution très supérieure à celle du caryotype conventionnel, examen considéré comme de référence pour l'analyse de l'ensemble du génome depuis les années 1960.

L'ACPA présente 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 (génétique somatique).

L'ACPA a déjà été évaluée en 2019 par la HAS (1) pour une utilisation en cancérologie. La feuille de route (2) publiée préalablement à cette évaluation incluait également une analyse préliminaire de la littérature pour les volets prénatal et postnatal. Celle-ci avait mis en évidence des problématiques communes aux trois thèmes mais aussi des problématiques spécifiques qui avaient conduit à proposer des évaluations distinctes.

En contexte postnatal, cette analyse préliminaire montrait un consensus global en faveur de l'ACPA et ceci a semblé être toujours le cas compte tenu de l'analyse effectuée préalablement à la rédaction du présent rapport. En effet, l'ACPA a la capacité de détecter des déséquilibres génomiques de très petite taille (microremaniements) non détectés sur le caryotype, semblant permettre en corollaire une amélioration du rendement diagnostique dans le cadre du bilan exploratoire de certaines pathologies constitutionnelles postnatales, tels que la déficience intellectuelle, les syndromes malformatifs congénitaux et les troubles autistiques. En l'occurrence, pour ce type de pathologies, cette technique remplacerait progressivement le caryotype comme examen de première intention.

Dans le contexte prénatal, la place actuelle de l'ACPA en soins courants était apparue au contraire moins évidente que dans le contexte postnatal (2) avec en général un consensus professionnel moins évident, d'une part quant aux contextes où l'utilisation de l'ACPA pourrait être préconisée en soins courants, et d'autre part quant au positionnement du test au regard du caryotype (remplacement ou complément) dans les contextes d'intérêts potentiels. Ceci a semblé être toujours le cas suite à l'analyse effectuée préalablement à la rédaction de ce rapport.

Il a donc été décidé de traiter distinctement les volets postnatal et prénatal et de commencer par le volet postnatal (objet du présent rapport) dans lequel la place de l'ACPA semble plus consensuelle. Le volet prénatal sera traité ultérieurement.

2. Contexte

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus essentiellement des revues générales et des recommandations de bonne pratique (RBP), et complétée par la consultation de différents sites *Internet*, principalement de sociétés savantes et d'agences d'évaluation. Les références bibliographiques sont mentionnées au fil du texte, et les sites *Internet* consultés sont listés en annexe 1.

2.1. Éléments généraux sur les pathologies concernées par l'évaluation

Selon le rapport d'activité annuel de génétique postnatale de l'Agence de la biomédecine (ABM) pour l'année 2021 (3), **quatre groupes d'indications représentent plus de 75 % des dossiers d'exams d'ACPA rendus à un prescripteur durant cette année**, à savoir :

1. « déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique » (environ 5 350 dossiers) ;
2. « déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés » (environ 3 700 dossiers) ;
3. « troubles envahissants du développement/l'autisme/épilepsie » (environ 4 050 dossiers) ;
4. « malformations sans retard psychomoteur » (environ 3 050 dossiers).

Les différentes situations citées dans ces quatre groupes d'indications sont soit des affections définies communément dans les classifications internationales comme des troubles du neurodéveloppement (TND) ou des troubles associés susceptibles de jouer un rôle dans l'étiologie ou influencer l'évolution clinique des TND (épilepsie, malformations).

Définition des troubles du neurodéveloppement (TND)

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (4), les troubles neurodéveloppementaux sont des troubles qui affectent le développement cérébral et surviennent au cours du développement. Ils entraînent des difficultés importantes dans l'acquisition et l'exécution de fonctions intellectuelles, motrices, de langage ou sociales spécifiques.

Deux classifications médicales récentes définissent les TND (5) : le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – 5e édition, de l'Association américaine de psychiatrie) publié en 2015 en version française (6), et la Classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS, dont la 11e version (CIM-11) a été publiée en juillet 2018 (7)

Selon ces deux classifications, les TND sont un ensemble d'affections qui débutent durant la période du développement. Ils sont responsables d'une déviation plus ou moins précoce de la trajectoire développementale typique et entraînent des difficultés significatives dans l'acquisition et l'exécution de fonctions spécifiques intellectuelles, motrices, sensorielles, comportementales ou sociales. L'étiologie présumée des TND n'est pas univoque. Les TND sont des affections complexes dont les facteurs de risque sont multiples et diversement associés : génétiques, épigénétiques et environnementaux, survenant en pré-conceptionnel, ante, péri ou postnatal.

Selon le DSM-5, les TND regroupent :

- les handicaps intellectuels (trouble du développement intellectuel) ;
- les troubles de la communication ;
- le trouble du spectre de l'autisme (TSA) ;

- le trouble spécifique des apprentissages (lecture, expression écrite et déficit du calcul) ;
- les troubles moteurs (trouble développemental de la coordination, mouvements stéréotypés, tics) ;
- le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) ;
- les autres TND, spécifiés (par exemple TND associé à une exposition prénatale à l'alcool), ou non spécifiés.

➔ Trouble du développement intellectuel (TDI) ou déficience intellectuelle (DI)

Selon le DSM-5, le trouble du développement intellectuel est un trouble développemental altérant le développement intellectuel et les capacités adaptatives, comme le raisonnement, la résolution de problèmes, la planification, la pensée abstraite, le jugement, les apprentissages scolaires et l'apprentissage à partir de l'expérience. Ces déficits entraînent une altération du fonctionnement adaptatif, de sorte que la personne ne parvient pas à répondre aux normes en matière d'indépendance personnelle et de responsabilité sociale, dans un ou plusieurs aspects de la vie quotidienne, notamment la communication, la participation à la société, le fonctionnement scolaire ou professionnel, et l'indépendance personnelle à la maison ou en collectivité. Le retard global du développement (RGD) est diagnostiqué, comme le terme le suggère, quand une personne ne parvient pas à franchir les étapes normales du développement dans plusieurs domaines du fonctionnement intellectuel.

➔ Troubles de la communication

Selon le DSM-5, les troubles de la communication incluent le trouble du langage, le trouble de la phonation, le trouble de la communication sociale (pragmatique) et le trouble de la fluidité verbale apparaissant durant l'enfance (bégaiement). Les trois premiers troubles sont caractérisés respectivement par des déficits dans le développement et l'utilisation du langage, de la parole et de la communication sociale. Le trouble de la fluidité verbale est lui caractérisé par des perturbations de la fluidité normale de l'articulation de la parole, avec la répétition de sons ou de syllabes, la prolongation de consonnes ou de voyelles et des mots qui sont hachés, bloqués ou bien produits avec un excès de tension physique.

➔ Troubles du spectre de l'autisme (TSA)

Selon le DSM-5, le trouble du spectre de l'autisme¹ est caractérisé par des difficultés persistantes de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés. Il s'agit notamment de difficultés dans les domaines de la réciprocité sociale, des comportements de communication non verbale utilisés au cours des interactions sociales, et du développement, du maintien et de la compréhension des relations. Outre les difficultés de la communication sociale, le diagnostic de trouble du spectre de l'autisme nécessite la présence de modes de comportements, d'intérêts ou d'activités qui sont spécifiques ou répétitifs.

Selon l'OMS (8), **les troubles du spectre autistique** sont caractérisés par un certain degré d'altération du comportement social et de la communication. D'autres caractéristiques sont des modes atypiques d'activités et de comportements, comme la difficulté à passer d'une activité à une autre, une focalisation sur des détails et des réactions inhabituelles à des sensations. De plus, l'OMS précise que « les personnes atteintes d'autisme présentent souvent des comorbidités, parmi lesquelles l'épilepsie, la dépression, l'anxiété, un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité ainsi que des

¹ Qui peuvent également être retrouvés dans la littérature sous le terme de « troubles envahissants du développement ».

comportements difficiles comme des troubles du sommeil et des automutilations. Le niveau de fonctionnement intellectuel est extrêmement variable et peut aller de la déficience profonde à des capacités cognitives supérieures. »

➔ Trouble spécifique des apprentissages

Selon le DSM-5, le trouble spécifique des apprentissages, est diagnostiqué quand il existe des déficits spécifiques dans la capacité de la personne à percevoir ou à traiter des informations de manière efficace et exacte. Ce trouble neurodéveloppemental se manifeste initialement pendant les années d'apprentissage scolaire structuré et est caractérisé par des difficultés persistantes dans l'apprentissage des compétences scolaires fondamentales pour ce qui est de la lecture, de l'écriture et/ ou des mathématiques.

➔ Troubles neurodéveloppementaux moteurs

Selon le DSM-5, les troubles neurodéveloppementaux moteurs incluent le trouble développemental de la coordination, les mouvements stéréotypés et les tics. Le trouble développemental de la coordination est caractérisé par des déficits dans l'acquisition et l'exécution de bonnes compétences de coordination motrice ; il se manifeste par de la maladresse ainsi que par de la lenteur et de l'imprécision dans la réalisation des tâches motrices. Les mouvements stéréotypés sont diagnostiqués quand une personne présente des comportements moteurs répétitifs, en apparence sans but, et qu'elle semble contrainte d'exécuter ; il s'agit par exemple du fait de se secouer les mains, de balancer le corps, de se cogner la tête, de se mordre ou de se frapper. Les tics sont caractérisés par la présence de tics vocaux ou moteurs, qui sont des vocalisations ou des mouvements soudains, rapides, récurrents, non rythmiques, stéréotypés.

➔ Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Selon le DSM-5, le TDAH est un trouble neurodéveloppemental défini par des niveaux handicapants d'inattention, de désorganisation et/ou d'hyperactivité-impulsivité. L'inattention et la désorganisation entraînent une incapacité à rester sur une tâche, l'impression que le sujet n'écoute pas et la perte d'objets, à un degré qui ne correspond pas à l'âge ou au niveau du développement. L'hyperactivité-impulsivité se traduit par une activité excessive, le fait de remuer, l'incapacité de rester assis, le fait de faire irruption dans les activités des autres personnes et une incapacité d'attendre – ces symptômes sont excessifs pour l'âge où le niveau de développement.

Définition des troubles associés aux TND

L'épilepsie ou les malformations congénitales sont des pathologies qui perturbent le développement et peuvent être à l'origine de TND, notamment le trouble spécifique des apprentissages (par exemple, un trouble du langage associé à une épilepsie ou une trisomie 21) ou le déficit intellectuel (par exemple : une évolution influencée par des altérations auditives ou visuelles).

➔ Épilepsie

Selon l'OMS (9), l'épilepsie est « une affection chronique du cerveau qui touche toutes les populations du monde. Elle se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps (crises partielles) ou l'ensemble du corps (crises généralisées). »

➔ Troubles congénitaux ou malformations congénitales

Selon l'OMS (10), « les malformations congénitales sont aussi appelées anomalies congénitales ou troubles congénitaux. Elles peuvent être définies comme structurelles ou fonctionnelles² (par exemple troubles métaboliques), elles surviennent durant la vie intra utérine et peuvent être identifiées avant la naissance, à la naissance ou plus tard durant la petite enfance. ». Les troubles congénitaux graves les plus courants sont les malformations congénitales du cœur et du tube neural et le syndrome de Down.

Selon les registres des malformations congénitales français³, une malformation ou anomalie congénitale correspond à « toute anomalie morphologique de la formation d'un tissu, d'un organe ou d'une région du corps, qui résulte d'un processus anormal du développement au cours de la formation de l'embryon ou du fœtus ».

2.2. Définition et finalité d'un examen de génétique constitutionnelle postnatale

Selon le Code de la santé publique (article L. 1130-1⁴), « L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles consiste à analyser les caractéristiques génétiques d'une personne héritées ou acquises à un stade précoce du développement prénatal. »

Le Code de la santé publique (article R. 1131-1⁵) précise par ailleurs que cette analyse a pour objet :

- soit de poser, de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'une maladie à caractère génétique chez une personne ;
- soit de rechercher les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'être à l'origine du développement d'une maladie chez une personne ou les membres de sa famille potentiellement concernés ;
- soit d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques.

2.3. Définitions de cytogénétique et de génétique moléculaire

Selon l'ABM (rapport d'activité annuel de génétique postnatale pour l'année 2021 (3), et site *Internet* (11)), différentes techniques permettent d'analyser les caractéristiques génétiques d'une personne. Si l'anomalie génétique est détectable au niveau du chromosome, les techniques utilisées seront le plus souvent des techniques de **cytogénétique** (analyses des chromosomes). Si l'anomalie se situe au niveau de la molécule d'ADN, du gène, une technique de **génétique moléculaire** sera plutôt employée (analyse des gènes).

Les techniques les plus récentes mixent l'approche de cytogénétique (analyses des chromosomes) et de génétique moléculaire (analyses des gènes), et permettent d'appréhender des **remaniements chromosomiques au niveau moléculaire (voir Figure 1)**. Il s'agit notamment de l'**analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA)**, des techniques de séquençage à haut débit aussi appelées séquençage de nouvelle génération (NGS pour *Next Generation Sequencing*), dont le séquençage massif en parallèle car permettant de tester plusieurs gènes avec une seule technique (panels de gènes, exome, génome).

² Il est entendu par cela qu'une anomalie structurale peut induire des conséquences fonctionnelles. En revanche, une anomalie fonctionnelle non associée à une anomalie structurale, n'est pas considérée comme une malformation (par exemple, les erreurs innées du métabolisme).

³ Santé publique France, Les registres des malformations congénitales ; 2023 ([lien](#))

⁴ Article L. 1130-1. Code de la santé publique ([lien](#))

⁵ Article R1131-1. Code de la santé publique ([lien](#))

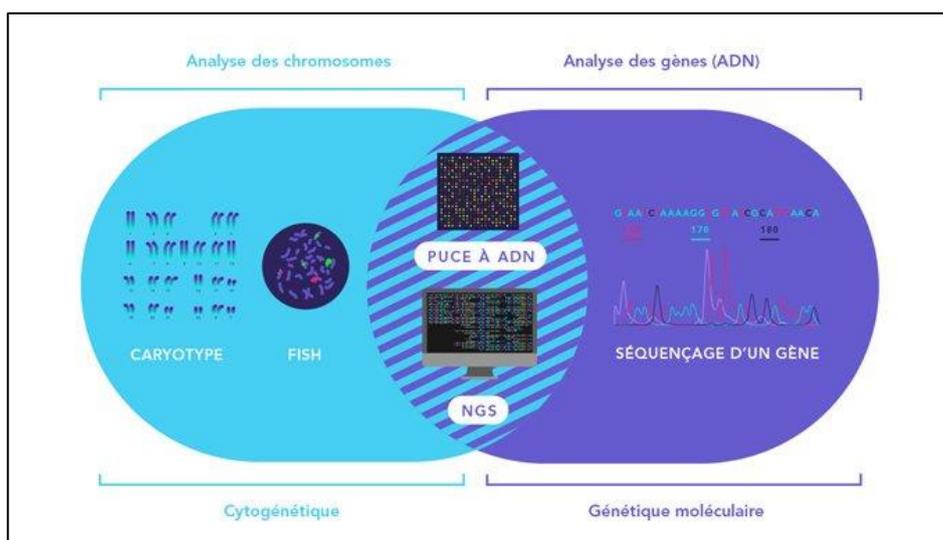


Figure 1. Cytogénétique et génétique moléculaire (source : ABM)

Le principe des techniques de **génétique moléculaire** repose sur la lecture des bases par séquençage pour repérer une variation ou une anomalie génétique. Néanmoins, elles peuvent être appliquées à la cytogénétique pour la détection de variation de nombre de copie, principalement : *quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction* (qPCR), *quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments* (QMPSF), *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA)... Elles sont le plus souvent utilisées dans le cadre de la vérification et/ou de la caractérisation d'un remaniement chromosomique en particulier lorsqu'il s'agit d'un remaniement de petite taille.

Pour ce qui est de la **cytogénétique**, on distingue selon le Guide de Bonnes Pratiques en cytogénétique de l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF), publié en mars 2020 (12) :

- La **cytogénétique** qui a pour objet l'étude de la structure et du fonctionnement normal et pathologique des chromosomes (condensation, recombinaison, réparation, ségrégation, transmission) et de la chromatine (organisation et rôle dans la régulation de l'expression des gènes) ;
- la **cytogénétique médicale** qui a pour but de détecter les anomalies chromosomiques constitutionnelles ou acquises, grâce à des techniques de cytogénétique (analyse des chromosomes) ou de génétique moléculaire (analyse des gènes) afin d'établir un diagnostic génétique et d'assurer un conseil génétique. Ces anomalies peuvent être de nombre (plus ou moins de 46 chromosomes), de structure (modification dans la succession de plusieurs locus) ou de réparation (cassures chromosomiques).

Au sein de la cytogénétique on distingue (10) :

- La **cytogénétique conventionnelle** met en œuvre des techniques de culture cellulaire et microscopiques (techniques de bandes) qui permettent l'établissement du caryotype ;
- la **cytogénétique moléculaire** développe des techniques basées sur les homologues de séquence ADN, permettant l'identification spécifique de tout ou partie d'un ou de plusieurs chromosomes (*Fluorescent In Situ Hybridation*, analyse chromosomique sur puce à ADN, QMPSF...).

En complément, des rappels terminologiques en génétique sont présentés en annexe2 (amplification, aneuploïdie, anomalie chromosomique, *Copy number variation*, délétion, disomie uniparentale, ...)

2.4. Définition de l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)

La mise au point de la technique d'ACPA remonte à la fin des années 1990 et le développement des puces à ADN oligonucléotidiques (celles actuellement utilisées) au milieu des années 2000 (13). Ce chapitre 2.4 a été rédigé d'après des revues générales et des RBP (14-20).

Principe de la technique

L'ACPA est une technique de cytogénétique moléculaire pangénomique qui permet de détecter des variations quantitatives du génome, correspondant à des pertes ou gains de matériel chromosomique en comparaison avec un génome de référence diploïde. Ces variations quantitatives sont appelées **variations du nombre de copies** ou ***copy number variants*** (CNV). La **résolution** de cette technique est élevée, actuellement de l'ordre de **10 à 100 kb** (kilobases) **pour les puces utilisant des sondes oligonucléotidiques**. Elle se situe entre le caryotype (environ 5 Mb (mégabases)) et la génétique moléculaire (à la base près).

Cette technologie dite sur « puces à ADN » **utilise le principe de l'hybridation génomique comparative** ou *comparative genomic hybridization (CGH)*, qui consiste à co-hybridiser une même quantité d'ADN d'un patient et d'un témoin contrôle, marqué chacun par un fluorochrome de couleur différente, sur un réseau de séquences d'ADN, appelées sondes, complémentaires de séquences précises d'emplacement connu dans le génome et réparties sur l'intégralité du génome. C'est l'ensemble de ce dispositif qui est appelé « **puce à ADN** » ou *microarray* ou *CGH array*. Après hybridation, les signaux générés par les deux fluorochromes sont numérisés, et un rapport de leurs intensités respectives (reflet du rapport de la quantité d'ADN du patient par rapport à celle du témoin) est établi au niveau de chaque fragment d'ADN fixé. Des logiciels dédiés effectuent un traitement statistique des données puis les résultats sont présentés sous forme de représentation graphique. **Les rapports d'hybridation sont proches de la valeur zéro⁶ pour les régions sans anomalie structurale** alors qu'une déviation significative de cette valeur sur plusieurs signaux d'une même région génomique suggère la présence d'anomalies dans cette région, perte (rapport d'hybridation inférieur à zéro) ou gain (rapport d'hybridation supérieur à zéro) d'ADN chez le patient. Cette analyse porte sur l'ensemble du génome.

En marge de ces puces « classiques » de *CGH array*, d'autres types de puces, dites « puces à SNP » (pour *single nucleotide polymorphisms*) ou *SNP array*, ont été développés. Les SNPs sont des variations portant sur une seule paire de base (analyse ciblée), distribuées uniformément dans le génome humain toutes les 100 à 1 000 paires de bases. La carte des SNPs étant établie, différents procédés ont été mis au point pour synthétiser des oligonucléotides contenant les deux allèles du SNP d'un locus donné, puis pour fixer sur les lames des sondes oligonucléotidiques contenant ces SNPs. Ainsi, les puces *SNP array* permettent non seulement d'étudier les variations du nombre de copies d'ADN aux loci étudiés, mais également de détecter les pertes d'hétérozygotie (ou LOH, pour *loss of heterozygosity*) pour déterminer l'origine parentale d'un remaniement (avec l'étude des parents).

À noter qu'en France, le terme d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) a été choisi par le réseau français de cytogénéticiens s'intéressant à cette technique, appelé « AChro-Puce », pour désigner aussi bien l'analyse par *CGH array* que par *SNP array*.

⁶ Les résultats sont exprimés en log₂R, qui correspond à un ratio normalisé d'intensité de fluorescence.

Principaux intérêts

- L'ACPA permet une **étude globale des gains et pertes de matériel génétique à l'échelle de l'ensemble du génome avec un haut niveau de résolution** (détection de microremaniements). Elle dépasse ainsi des limites importantes du caryotype (faible résolution) et de la *Fluorescent In Situ Hybridation* (étude ciblée du génome).
- L'ACPA permet de rechercher conjointement un grand nombre d'anomalies diverses incluant les aneuploïdies, microdélétions, amplifications/duplications et, en sus pour la SNP array, les polyplôidies et pertes d'hétérozygotie.
- L'ACPA ne requiert **pas d'étape de culture cellulaire**, et est donc utilisable lorsque le caryotype est irréalisable par échec de culture, et plus rapide à réaliser que le caryotype.
- L'ACPA est un **examen automatisable**, dont la lecture des résultats n'est pas soumise à l'expertise de l'œil humain. L'automatisation permet en outre l'étude simultanée d'un plus grand nombre de patients (gain de temps technique).

Principales limites

L'ACPA ne détecte pas les remaniements chromosomiques équilibrés sans perte ni gain de matériel chromosomique, telles que les translocations ou les inversions, ni les anomalies en faible mosaïque (*i.e.* lorsque moins de 10 - 20 % des cellules sont porteuses de l'anomalie).

Du fait de sa grande sensibilité et de son « introduction récente » en pratique clinique, **certaines variations ne peuvent pas être interprétées**, et sont considérées comme des variants de signification incertaine, ou VOUS pour *variants of unknown significance*. Le caractère transmis par un parent sain ou de novo peut dans ces situations de VOUS aider à l'interprétation, ainsi que les bases de données de CNV françaises et internationales.

2.5. Principales autres techniques actuellement utilisées pour la détection des anomalies chromosomiques et génétiques en contexte postnatal

Il s'agit (11) du caryotype, de la *fluorescent in situ hybridation* (FISH), de la *quantitative polymerase chain reaction* (qPCR), de la *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) et du séquençage haut débit et très haut débit. Elles sont présentées ci-dessous. Ce chapitre 2.5 a été rédigé d'après des revues générales et des RBP (14-19).

2.5.1. Cytogénétique conventionnelle - caryotype

Le caryotype a été mis au point dans les années 1960 ; c'est la technique historique de référence de détection des anomalies chromosomiques.

Principe de la technique

Le caryotype permet une étude globale et cellulaire du génome avec une résolution limitée à environ 5 Mb. La réalisation du caryotype impose une étape de culture cellulaire. Les chromosomes sont analysés au stade métaphasique (ou prométaphasique) du cycle cellulaire. Les cellules sont fixées, puis étalées sur une lame. Les chromosomes sont colorés à l'aide de divers colorants, généralement le Giemsa (bandes G et bandes R), qui produisent des motifs de bandes sur les chromosomes avec une résolution de 400 à 650 bandes par lot haploïde de chromosomes (23 chromosomes). Les chromosomes et leurs bandes sont ensuite examinés au microscope à la recherche d'anomalies, par exemple

la perte ou le gain de chromosomes entiers, ou des translocations de tout un bras (ou d'une partie de celui-ci) d'un chromosome à un autre.

Principaux intérêts dans le contexte postnatal

Le caryotype permet de visualiser l'intégralité du génome (technique dite pangénomique) tout en distinguant les chromosomes individuels. En pratique, il **permet essentiellement la détection d'anomalies du nombre de chromosomes** (en particulier trisomie 21, 13 ou 18) **et de réarrangements chromosomiques de taille supérieure à 5 Mb** (translocations diverses amenant par exemple à différents retards de croissance).

Principales limites dans le contexte postnatal

L'intérêt du caryotype est notamment limité par sa résolution assez faible (au maximum 5 Mb) par rapport aux techniques plus récentes et la nécessité d'obtenir des mitoses (du fait de l'étape nécessaire de réussite de la culture cellulaire – étape qui nécessite 2 à 3 semaines).

2.5.2. Cytogénétique moléculaire – technique d'hybridation fluorescente *in situ* ou FISH (pour *fluorescence in situ hybridation*)

Tout comme l'ACPA, la FISH est une technique de cytogénétique moléculaire. Sa mise au point remonte au début des années 1980.

Principe de la technique

Cette technique repose sur l'hybridation de sondes de séquences d'ADN spécifiques, couplées à un marqueur fluorescent, avec de l'ADN du patient, suivie par un examen ultérieur au microscope du signal de fluorescence. La technique de FISH **ne permet donc pas une analyse pangénomique, mais cible des loci spécifiques**. Peuvent être ainsi détectés d'une part la présence, l'absence, ou un nombre anormal d'exemplaires de la séquence cible, et d'autre part des emplacements anormaux ou pathologiques de cette séquence.

En règle générale, la FISH, **technique ciblée**, est une technique complémentaire d'une technique pangénomique (caryotype ou ACPA). La FISH permet notamment :

- ➔ la **détection/confirmation d'anomalies de nombre de chromosomes** ;
- ➔ la détection/confirmation de **translocations à l'origine de la formation de gènes de fusion**, *via* l'utilisation de deux sondes chromosomiques fluorescentes de couleurs différentes, qui reconnaissent des régions chromosomiques placées de part et d'autre des points de cassure et mettent ainsi en évidence la cassure du chromosome et la fusion des deux chromosomes anormaux ;
- ➔ la détection **d'amplifications et délétions géniques**, en utilisant une sonde marquée se fixant dans la région chromosomique du gène d'intérêt.

Principaux intérêts dans le contexte postnatal

La technique de FISH permet de détecter les anomalies qui se produisent dans certains syndromes comme ceux de Williams, Di-George, Smith-Magenis..., ou les microdélétions ou, plus rarement, les microduplications (délétions 22q13 et 16p11.2, duplication 15q11...) récurrentes qui ont été décrites dans l'autisme. Cette technique permet également d'étudier l'ensemble des régions subtélomériques qui sont le siège de nombreux remaniements.

Principaux avantages par rapport au caryotype :

- La FISH offre un **niveau de résolution** très supérieur (20 à 40 fois) à celui du caryotype pour identifier les délétions, insertions, duplications et points de cassure des translocations (**100 à 300 kb vs 5 Mb**).
- La FISH présente en outre l'avantage dans certains cas de **s'affranchir de la culture cellulaire** car les sondes d'une taille de plus de 150 kb sont visualisables dans le noyau interphasique.

Principales limites dans le contexte postnatal

La FISH **ne permet qu'une étude ciblée du génome**, car elle ne peut détecter que les séquences d'ADN spécifiques dont les sondes utilisées sont complémentaires et auxquelles elles peuvent s'hybrider.

L'utilisation de la FISH oblige à recourir à un grand nombre de sondes (processus coûteux et chronophage) lorsque le nombre de remaniements d'intérêt à rechercher est conséquent.

2.5.3. Génétique moléculaire

2.5.3.1. *Quantitative polymerase chain reaction* ou qPCR

La PCR quantitative ou qPCR, est une méthode particulière de réaction en chaîne par polymérase permettant de mesurer la quantité initiale d'ADN. En contexte postnatal, la qPCR est essentiellement utilisée pour **détecter/confirmer des réarrangements chromosomiques connus (recherche ciblée)**. Ses principales limites sont justement ce caractère ciblé (*i.e.* non pangénomique), et également son incapacité à détecter les anomalies chromosomiques équilibrées.

2.5.3.2. *Multiplex ligation-dependent probe amplification* ou MLPA

La MLPA est une méthode de **PCR multiplex** dépendant d'une étape de ligation, qui permet de **détecter simultanément les anomalies de nombre de copies (CNV)**, en pratique essentiellement des **délétions et duplications d'intérêt connu, pour jusqu'à 60 loci différents** au sein du génome, identifiés par des sondes oligonucléotidiques de très petite taille. Cette technique est en outre capable de distinguer des séquences différant par un seul nucléotide et donc **d'identifier certaines mutations ponctuelles**. Elle permet également d'étudier les statuts de méthylation génique.

Techniquement, après avoir défini la séquence cible sur l'ADN génomique, deux sondes sont utilisées : l'une contient la première moitié de la séquence complémentaire à la séquence cible, la seconde contient la suite directe de la séquence complémentaire. Après une étape d'hybridation entre les sondes et l'ADN génomique, l'ajout d'une ligase permet l'assemblage des deux sondes en une sonde unique. Cette étape est spécifique des extrémités du site de ligation et ne permet aucun mésappariement. À l'extrémité de chaque sonde est ajoutée une séquence additionnelle universelle qui permet l'amplification par PCR des oligonucléotides ayant subi une ligation. Les oligonucléotides qui ne sont pas parfaitement hybridés à l'ADN cible ne sont pas amplifiés.

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), et son incapacité à détecter les anomalies chromosomiques équilibrées.

2.5.3.3. Techniques de séquençage par NGS

Plusieurs techniques pangénomiques de séquençage par *next generation sequencing* (NGS), se sont développées ces dernières années. Leur utilisation est plus récente que l'ACPA :

- ➔ le **séquençage à haut débit (SHD)**, couramment appelé NGS, est une technique qui permet de séquencer un ensemble choisis de gènes et exons appelé « panels de gènes ». Sont communément ciblés les gènes/exons dont un lien avec la pathologie étudiée a été préétabli/documenté dans la littérature ;
- ➔ le **séquençage très haut débit (STHD) de l'exome⁷ et du génome⁸ complet** est une technique qui permet d'analyser l'ensemble du matériel génétique d'un individu (régions codantes ou à la fois codantes et non codantes). Il offre la perspective de rechercher en une seule analyse tous les types d'anomalies génétiques d'intérêt notamment en contexte postnatal ;
- ➔ le **séquençage du transcriptome, soit ciblé et à haut débit, soit non ciblé (entier) et à très haut débit**, ou RNAseq, pour *RNA sequencing*, est une technique qui identifie et quantifie les ARNm issus de la transcription du génome. Du fait de sa capacité à n'explorer que les gènes exprimés, cette technique n'apparaît pas être une technique de choix pour détecter les pertes et gains de matériel génétique.

2.6. Données générales d'activité et de diffusion de la technique d'ACPA en contexte post-natal

L'ACPA est une technique qui semble aujourd'hui bien implantée sur le territoire français, notamment du fait de l'impulsion donnée en 2007 par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS), qui a entrepris de soutenir dans le cadre du plan Maladies rares 2007-2011, le développement de plateaux techniques hospitaliers mutualisés de génétique constitutionnelle pour la détection et la caractérisation de microremaniements chromosomiques à visée diagnostique par la technique d'ACPA. Au total, 12 CHU coordonnateurs, en relation avec 44 CHU associés, se sont ainsi organisés en un réseau, le réseau AChro-Puce (21), permettant de couvrir l'ensemble du territoire national pour la mise en œuvre de cet examen.

Les volumes d'activité en 2021 en contexte postnatal sont les suivants, selon le dernier rapport d'activité annuel de génétique postnatal de de l'Agence de la biomédecine publié en septembre 2022 :

- environ 21 900 dossiers d'analyse par ACPA ont été rendus à un prescripteur en 2021 ;
- cette activité est en hausse régulière⁹ puisqu'elle représentait environ 16 000 dossiers en 2015 ; 17 300 en 2016 ; 17 600 en 2017 et 18 700 en 2018 ; 20 400 en 2019 (rapports ABM) ;
- à noter que 98 % de ces examens portent sur des analyses pangénomiques et non des analyses ciblées ;
- le taux de dossiers positifs (un dossier est considéré comme positif lorsqu'un résultat d'anomalie génétique causale est rendu) rendus à un prescripteur pour les examens pangénomiques se situe entre 17 % et 18 % ces cinq dernières années ; pour les examens ciblés (2 % des examens réalisés) le taux de dossiers rendus positifs en 2021 est de 30 %.
- en 2021, l'indication majoritaire « déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique » présente le meilleur taux de dossiers positifs rendus avec 22 % ;

⁷ Il s'agit de l'ensemble des exons du génome, soit toutes les parties qui sont exprimées pour produire des protéines. Il représente un peu plus de 1 % de l'ensemble du génome, les 98 % restant correspondant aux régions non-codantes.

⁸ Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme. Il contient à la fois les séquences codantes, c'est-à-dire celles qui codent pour des protéines, et les séquences non codantes.

⁹ Données de 2020 non prises en compte au vu du contexte épidémique qui a ralenti les activités de cytogénétique en France

- en 2021, la caractérisation par ACPA d'une anomalie précédemment découverte par caryotype ou par une autre technique, a quant à elle un taux bien supérieur de 61 % (toutes indications confondues).

Par ailleurs, les autorisations pour les laboratoires de biologie médicale pour la réalisation des examens de cytogénétique y compris de cytogénétique moléculaire et/ou de génétique moléculaire en pré et/ou postnatal, sont délivrées par les Agences régionales de santé (ARS), et les agréments des praticiens le sont par l'Agence de la biomédecine. De plus, depuis 2020, les laboratoires de biologie médicale doivent être accrédités par le COFRAC (Comité français d'accréditation) pour l'ensemble des portées qu'ils réalisent.

2.7. Modalités actuelles de financement des principales techniques permettant d'identifier des anomalies chromosomiques et génétiques en contexte postnatal

Le caryotype et la FISH sont pris en charge *via* une inscription sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) (voir Tableau 1 ci-dessous), ce qui permet leur prise en charge financière par l'Assurance maladie, sans restriction quant à la nature réglementaire du laboratoire de biologie médicale qui les réalise.

L'ACPA est quant à elle prise en charge, et à taux partiel, *via* une inscription sur la Liste complémentaire (LC), ce qui limite cette prise en charge financière aux laboratoires de biologie médicale des établissements de santé où a lieu la prescription.

Parmi les autres techniques présentées dans les chapitres précédents, la MLPA figure également sur la LC ; le séquençage à haut débit figure lui sur le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), ce qui implique la même limite que les actes de la LC, pour ce qui est de la prise en charge financière.

Les techniques de séquençage à très haut débit sont quant à elles prise en charge dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 ; ainsi, elles ne bénéficient pas d'une prise en charge pérenne dans les nomenclatures actuelles.

Tableau 1. Modalités de financement actuelles des principales techniques permettant d'identifier des variations quantitatives du génome en contexte postnatal

Intitulé de l'examen	Modalité de financement
Caryotype constitutionnel postnatal	NABM - codes 0901 (Caryotype sanguin : B800) et 0902 (Caryotype sur fibroblastes : B1200)
Hybridation sur chromosomes métaphasiques/hybridation sur noyaux interphasiques (FISH)	NABM - codes 0903 et 904 (Hybridation sur chromosomes métaphasiques B500 & B1000) / code 905 (Hybridation sur noyaux interphasiques B500)
Hybridation sur puce à ADN/réinterprétation d'une puce à ADN (ACPA)	LC - code B034/code B050
Recherche de réarrangements génomiques ciblés par multiplex <i>ligation-dependent probe amplification</i> (MLPA)	LC - code N318
Mise au point d'une PCR quantitative à façon pour vérification d'une anomalie détectée en microarray	LC – code N317

Intitulé de l'examen	Modalité de financement
Séquençage haut-débit ¹⁰ (cas index)	RIHN – codes N350, N351, N352
Séquençage très haut débit (exome et génome)	Plan France Médecine Génomique (PFMG)

2.8. Etat des lieux des principaux textes et recommandations relatifs aux conditions de réalisation de l'ACPA

La présente évaluation n'a pas pour objectif principal de définir ces conditions de réalisation, c'est-à-dire les conditions de prescription, de réalisation technique, d'interprétation des résultats et de rendu du résultat de l'ACPA car ces conditions ont déjà fait l'objet de nombreux textes et travaux :

- elles sont encadrées juridiquement par la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique¹¹ qui a modifié plusieurs articles des codes civil, de la santé publique et de la sécurité sociale, de l'action sociale et des familles et du code pénal ;
- il existe plusieurs recommandations professionnelles européennes et françaises, notamment celles du réseau national Achro-Puce (voir Tableau 2) ;
- sous l'égide de l'ABM, des règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal) ont été rédigées et validées en décembre 2012 par la Haute Autorité de Santé (22) ;
- des autorisations d'activité sont délivrés aux laboratoires de biologie médicale par les agences régionales de santé (ARS) pour réaliser des examens de cytogénétique y compris de cytogénétique moléculaire et/ou de génétique moléculaire ;
- un agrément est délivré aux professionnels de santé pour les activités de génétique (biologiste médical (médecin ou pharmacien), scientifique¹², médecin ou pharmacien non biologiste médical mais qualifié en biologie médicale) par l'agence de la biomédecine (ABM) ;

Tableau 2. : Principales recommandations de bonne pratique professionnelles, relatives à la prescription, la réalisation, l'interprétation et le rendu des résultats d'ACPA

Référence	Auteurs	Acronyme	Titre document	Date	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
– France					
(12)	<ul style="list-style-type: none"> – L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française ; – le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique – le Groupe Français de Cytogénétique constitutionnelle 	<ul style="list-style-type: none"> – ACLF – GFCH – GFCC 	Guide de bonnes pratiques en cytogénétique. Version 4	2020	<ul style="list-style-type: none"> – Environnement réglementaire ; – conditions pratiques de réalisation des actes de cytogénétique ; – rendu des résultats ; – contrôle qualité.

¹⁰ À noter que la HAS a été saisie, postérieurement à la saisine sur l'ACPA, pour évaluer les actes de NGS et l'évaluation est en cours.

¹¹ LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique
<https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000038811571/>

¹² Sous certaines conditions

Référence	Auteurs	Acronyme	Titre document	Date	Éléments apportés relatifs à l'intérêt clinique de l'ACPA
(20)	Réseau AChro-Puce	AChro-Puce	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) : GUIDE DES BONNES PRATIQUES pour l'activité postnatale	2018	<ul style="list-style-type: none"> – Environnement réglementaire ; – conditions pratiques de réalisation de l'ACPA ; – rendu des résultats ; – contrôle qualité
(23)	Réseau AChro-Puce	AChro-Puce	Recommandations pour l'interprétation clinique des CNV (Copy number variations)	2022	<ul style="list-style-type: none"> – Interprétation clinique des CNV ; – classification des CNV
(24)	Réseau AChro-Puce	AChro-Puce	Fiche d'aide à la classification et à l'interprétation de CNV identifiés de façon récurrente, Version 5	2022	<ul style="list-style-type: none"> – Interprétation clinique des CNV ; – classification des CNV
Europe					
(16)	European Cytogenetics Association	ECA	European guidelines for constitutional cytogenomic analysis	2019	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions pratiques de réalisation des actes de cytogénétique – rendu des résultats
(25)	European Society of Human Genetics	ESHG	Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic)	2014	Rendu des résultats des actes de génétique.
(26)	European Cytogeneticists Association (ECA)	ECA	General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics	2012	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions pratiques de réalisation des actes de cytogénétique ; – interprétation et rendu des résultats des actes de cytogénétique ; – système qualité des analyses de cytogénétique.

Dans les recommandations professionnelles françaises, il est notamment précisé les points suivants :

- La technique d'ACPA en contexte postnatal est réalisée à partir d'un prélèvement peu invasif, le plus souvent issu d'une prise de sang (de l'enfant et/ou des parents) ;
- la réalisation de l'examen de l'ACPA comprend trois phases : pré-analytique (gestion du prélèvement, connaissance du phénotype du patient), analytique (étape technique, connaissance et choix de la technique) et post-analytique (interprétation et rendu des résultats) ;
- l'interprétation des résultats de l'ACPA se fait en deux temps, d'abord l'identification des régions en nombre de copies, différent de deux (exception des chromosomes X et Y) puis l'interprétation de la pathogénicité potentielle de ces régions ;
- selon le guide de bonnes pratiques en cytogénétique pour l'activité postnatale de l'AChro-Puce rédigé en 2018 (20), les praticiens doivent avoir connaissance des classifications des CNVs de bénin à pathogène pour classer les CNVs observés (voir Tableau 3). Ils doivent ensuite établir

une interprétation globale pour le patient idéalement en concertation avec le clinicien. Par ailleurs, l'Achro-Puce met régulièrement à jour des recommandations pour l'interprétation clinique des CNV (23) ainsi que des fiches d'aide à la classification et à l'interprétation de CNVs identifiés de façon récurrente (24) ; leur dernière mise à jour date de septembre 2022. De plus, les recommandations du réseau indiquent qu'au cours de son travail d'interprétation, le cytogénéticien est amené à consulter des bases de données de populations contrôles ou de patients pour évaluer la fréquence d'identification d'une variation génomique et confronter le tableau phénotypique du patient évalué à celui des individus enregistrés dans la base de données.

Tableau 3. Classification des CNVs (AChro-Puce, ACLF)

Classe	Description
PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux, à Pénétrance Incomplète et/ou Expressivité Variable
Classe 5	CNV pathogène
Classe 4	CNV probablement pathogène
Classe 3	VOUS, variant de signification incertaine
Classe 2	CNV probablement bénin
Classe 1	CNV bénin

3. Méthode d'évaluation

3.1. Périmètre et objectifs d'évaluation

L'objectif de cette évaluation est de déterminer l'intérêt actuel de l'utilisation de l'ACPA en contexte postnatal, dans le cadre des soins courants.

Le périmètre d'évaluation consiste ainsi à définir les indications d'intérêt et la place de cette technique dans la stratégie diagnostique, au regard des autres techniques utilisées dans les situations cliniques concernées (en particulier le caryotype, comparateur de référence).

Les deux questions d'évaluation traitées dans le présent rapport sont :

- question 1 : Quelles sont les indications validées de l'ACPA dans les soins courants au regard des autres techniques utilisées dans les situations cliniques concernées (en particulier le caryotype) ?
- question 2 : Quelles est la place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique, au regard des autres techniques utilisées dans les situations cliniques concernées (en particulier le caryotype) ?

3.2. Méthode de travail

L'évaluation de l'ACPA en contexte postnatal remplissant les critères d'éligibilité pour la procédure d'évaluation rapide¹³ des actes professionnels de la HAS, a consisté à :

- réaliser une analyse critique de la littérature synthétique, notamment des recommandations de bonne pratique (RBP), portant sur la prise en charge usuelle (stratégie diagnostique, choix de la thérapeutique...) du patient dans les contextes cliniques à évaluer, littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites ;
- recueillir le point de vue à titre collectif des organismes professionnels (les Conseils nationaux professionnels [CNP], le réseau de laboratoires AChro-Puce, six filières de santé maladies rares) et des associations de patients et usagers, concernés par le sujet et interrogés en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹⁴, sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse critique de la littérature synthétique) et les conclusions pouvant en être tirées ;
- recueillir les remarques des institutions publiques de santé concernées par le sujet sur cette même version du rapport : Assurance maladie, Agence de la biomédecine, Direction générale de l'offre de soins ;
- réunir ces éléments dans un argumentaire et élaborer un rapport d'évaluation qui sera soumis à la Commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (CEDiag) pour examen, puis au Collège de la HAS pour validation.

Préalablement à l'évaluation, deux réunions avaient été conduites avec les acteurs mentionnés ci-dessus pour les informer de l'évaluation à venir et recueillir leurs remarques éventuelles. La première réunion avait été organisée avec les organismes professionnels et les associations de patients et

¹³ Haute Autorité de Santé. Procédure d'évaluation rapide d'actes professionnels : critères et modalités de mise en œuvre. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. ([lien](#))

¹⁴ Décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L. 1452-2 du code de la santé publique ([lien](#))

usagers, la seconde avec les institutions concernées par le sujet. Les comptes-rendus de ces réunions sont présentés en annexe 3 et annexe 4.

3.3. Recherche et sélection documentaire

3.3.1. Stratégie de recherche et résultat

Une recherche documentaire de la littérature a été menée sur la période de janvier 2007 à décembre 2022.

La stratégie de recherche est présentée succinctement dans le Tableau 4 ci-dessous. Les équations de recherche dans la base Medline et la liste des sources interrogées sont détaillées dans l'annexe 1.

Tableau 4. Stratégie de recherche bibliographique

Bases de données interrogées	Medline, Cochrane Library
Recherches complémentaires	Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé, de structures gouvernementales, d'institutions sanitaires et de sociétés savantes compétentes dans les domaines étudiés (françaises et étrangères) ; références des publications identifiées ; références suggérées par les représentants des organismes professionnels, associations de patients/usagers.
Période de recherche	Janvier 2007- jusqu'à avril 2023.
Langues	Français ou anglais

Le nombre total de références obtenues par la recherche dans les bases de données bibliographiques est de 238. Les recherches complémentaires ont permis d'identifier 102 publications, soit 340 documents au total.

3.3.2. Critères de sélection et résultat

Les critères d'inclusion suivants ont été appliqués à ces 340 documents identifiés par la recherche documentaire :

- Conformément à la méthode d'évaluation retenue (*cf.* ci-dessus), ont été sélectionnés les documents étant bien des RBP, des rapports d'évaluation de technologie de santé (ou HTA *pour Health Technology Assessment*) ou des revues systématiques (avec ou sans méta-analyses), portant sur la prise en charge courante actuelle des patients dans les contextes cliniques entrant dans le champ de l'évaluation (déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique, malformations sans retard psychomoteur, déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés, les troubles du spectre de l'autisme, épilepsie) et/ou jugées informatives à l'égard de l'objectif défini pour l'évaluation ;
- n'ont également été retenus que les documents répondants aux critères du Tableau 5 ci-dessous, présenté selon la structuration PICOTS (Patients, Intervention, Comparateur, *Outcomes* pour critères de jugement, Temps, Schéma d'étude).

Ces différents critères de sélection de la littérature ont été appliqués pour les deux questions d'évaluation (voir chapitre 3.1).

Tableau 5. Critères de sélection de la littérature, selon la structuration PICOTS

Patients	Tous patients (enfants ou adultes) susceptibles de présenter ¹⁵ : <ul style="list-style-type: none"> – une déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique ; – des malformations sans retard psychomoteur ; – une déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés ; – un trouble du spectre de l'autisme ; – une épilepsie.
Intervention	Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)
Comparateurs	Principal : caryotype À défaut : toute autre technique génétique d'intérêt dans le diagnostic des pathologies mentionnées telles que : <ul style="list-style-type: none"> – hybridation fluorescente <i>in situ</i> (FISH) ; – <i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i> (MLPA) ; – PCR.
Critère de jugement	<ul style="list-style-type: none"> – Performances diagnostiques : sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeurs prédictives positives (VPP) et négative (VPN) ; – à défaut : rendement diagnostique se définissant par le pourcentage de patients diagnostiqués grâce à l'ACPA ; – si disponible : utilité clinique, avec tout critère d'amélioration du devenir des sujets ayant bénéficié du test.
Temps (délai de suivi)	Suivi sans limite.
Schéma d'étude	Littérature synthétique : recommandations de bonne pratique professionnelles françaises, européennes et internationales, rapports d'évaluation technologique, revues systématiques avec ou sans méta-analyse.

Processus et résultats de la sélection

Une première étape de sélection bibliographique a été réalisée sur titres et résumés ; elle a permis de retenir 46 documents. Une seconde étape de sélection a été menée sur lecture intégrale des publications conservées à l'issue de la première étape de sélection ; elle a permis de retenir 24 documents.

Ces 24 documents sont : deux revues systématiques avec méta-analyses, 17 recommandations de bonne pratique (RBP) et cinq rapports d'évaluation technologique (HTA). Ces documents portent sur la technique (toutes indications potentielles) ou des situations cliniques particulières, majoritairement :

- la déficience intellectuelle (syndromique ou non) ;
- le retard global du développement (RGD) ou déficience du développement ;
- les troubles du spectre de l'autisme (TSA) ;
- les anomalies congénitales (isolées ou multiples).

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-après.

¹⁵ Ces situations cliniques, sont celles qui correspondent aux situations de l'activité en France décrite par l'Agence de la biomédecine (voir p. 9).

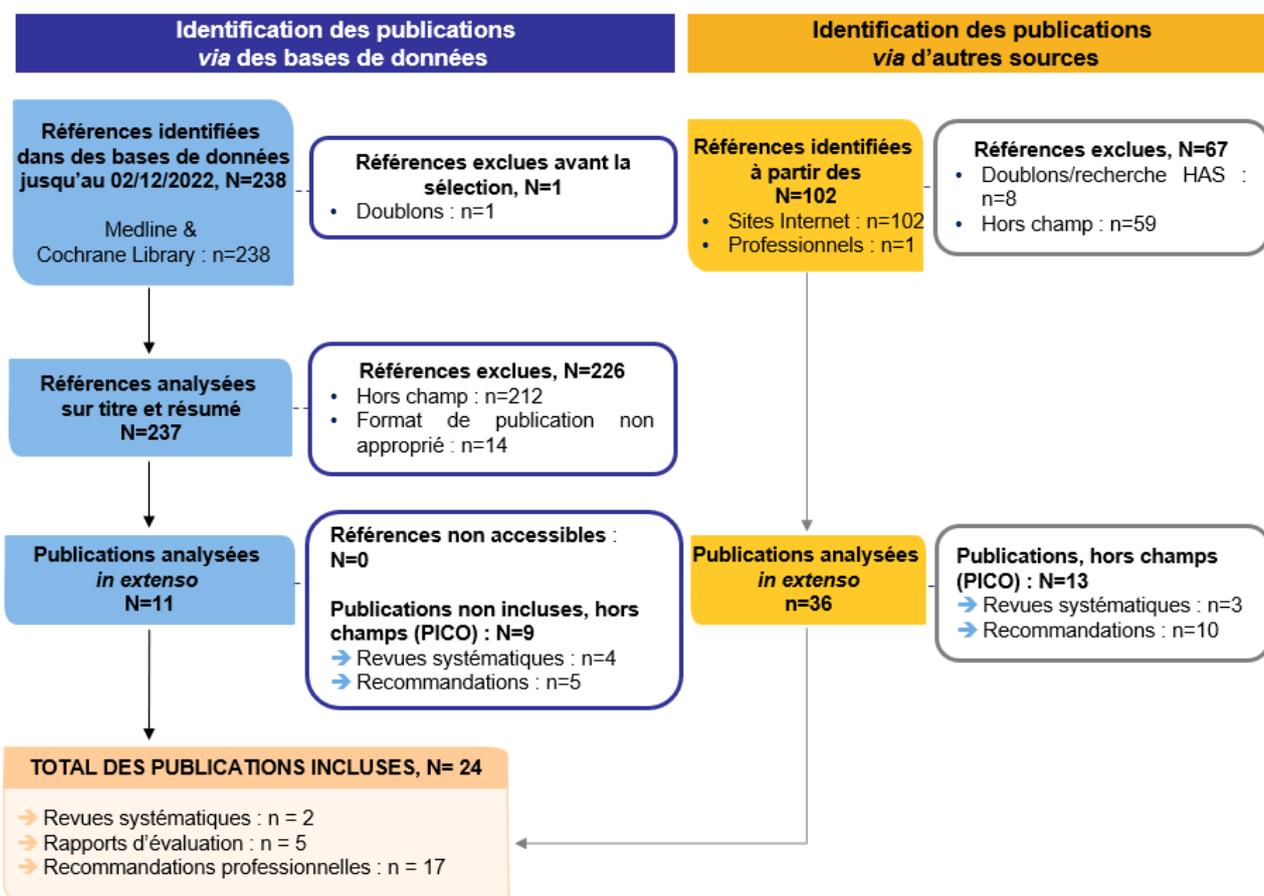


Figure 2. Diagramme de sélection de la littérature

3.3.3. Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

L'ensemble de la littérature sélectionnée a fait l'objet d'une critique méthodologique.

La qualité des deux revues systématiques avec méta analyse a été évaluée avec l'outil AMSTAR 2 (27) (cf. annexe 5). La grille INAHTA (28) (cf. annexe 6) a été utilisée pour l'évaluation des cinq rapports d'HTA et la grille AGREE II (29) (cf. annexe 7) pour les 17 RBP.

Ces grilles AMSTAR 2, AGREE II et INAHTA n'ont pas été utilisées dans cette évaluation pour inclure ou exclure des publications, mais pour mesurer la qualité méthodologique de la littérature sur laquelle les conclusions de l'évaluation se fonderont.

3.4. Recueil du point de vue des parties prenantes et institutions publiques de santé

3.4.1. Structures consultées

Le point de vue collectif des organismes professionnels et des associations de patients et usagers concernés par le sujet a été recueilli, en tant que partie prenante.

Ont ainsi été sollicités, pour les professionnels de santé :

- le CNP de génétique clinique, chromosomique et moléculaire regroupant :

- association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) ;
- association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) ;
- le CNP de biologie médicale ;
- le CNP de neurologie (auquel appartient la Société française de neurologie pédiatrique) ;
- le CNP de psychiatrie ;
- le CNP de médecine physique et de réadaptation ;
- le CNP de pédiatrie ;
- le Collège de la médecine générale ;
- le Collège de masso-kinésithérapie ;
- le CNP de l'ergothérapie ;
- le CNP des psychomotriciens ;
- le CNP des orthophonistes ;
- l'Association française des conseillers en génétique ;
- le réseau national de laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire réalisant des analyses chromosomiques sur puces à ADN (AChro-Puce) ;
- les six filières de santé maladies rares suivantes :
 - AnDDI-Rares, DefiScience et Cardiogen¹⁶ ;
 - Firendo, Neurosphinx et Sensgene¹⁷.

Pour les associations de patients et d'usagers, ont été sollicités :

- Autisme France ;
- Fédération française Sésame autisme ;
- Valentin - Association de porteurs d'anomalies chromosomiques ;
- Alliance maladies rares ;
- Fédération Trisomie 21 ;
- APF¹⁸ - France handicap.

Pour les institutions publiques en santé, ont été consultées :

- Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) ;
- Agence de la biomédecine (ABM) ;
- Direction générale de l'offre de soins (DGOS).

3.4.2. Modalités de consultation

Ces structures ont été sollicitées en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹⁹, soit comme professionnels de santé, soit comme patient ou usager en tant que groupe concerné par les troubles entrant dans le champ de ce rapport, et donc par la prescription de l'ACPA,

¹⁶ Au cours d'un autre travail de la HAS, dans le cadre du Plan France Médecine Génomique consacré à la définition des pré-indications du séquençage très haut débit en collaboration avec les filières de santé maladies rares, ces trois filières (et pas les autres) ont mentionné l'ACPA parmi les techniques auxquelles elles recourraient. Elles ont donc été sollicitées pour cette évaluation de l'ACPA.

¹⁷ Au cours d'un autre travail de la HAS, dans le cadre de l'évaluation des actes de NGS en génétique constitutionnelle du RIHN, ces trois filières de santé maladies rares ont également mentionné l'ACPA parmi les techniques auxquelles elles recourraient.

¹⁸ Association des paralysés de France

¹⁹ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 [\[lien\]](#)

sa réalisation, son interprétation et sa prise en compte dans la prise en charge globale du patient. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS²⁰.

En pratique, les présidents des organismes professionnels et associations de patients/usagers ont été sollicités afin que les structures qu'ils président, expriment leurs points de vue argumentés. Il leur a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du rapport d'évaluation de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique et les conclusions qui en étaient issues. Les questions à destination des professionnels portaient sur le caractère complet du rapport, la pertinence de l'analyse, les données recueillies, la conclusion provisoire proposée, ainsi que sur la lisibilité du rapport. Les questions à destination des associations de patients/usagers portaient sur le caractère complet du rapport, la conclusion proposée et la lisibilité du rapport.

En ce qui concerne les trois institutions publiques, il leur a été envoyé le rapport provisoire accompagné d'un courrier leur demandant de transmettre leurs remarques éventuelles.

Cette sollicitation a été envoyée le 30 mars 2023. Les organismes professionnels et associations de patients/usagers ont répondu entre le 7 avril 2023 et le 5 mai 2023.

Sur les trente structures consultées, vingt-quatre ont répondu :

- Vingt ont répondu en remplissant le questionnaire envoyé par la HAS :
 - dix-huit organismes professionnels, dont un retour commun de sept structures (CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, AChroPuce, ANPGM, ACLF et les filières AnDDI-Rares, DefiScience et Sensgene) ;
 - ainsi que deux associations de patients : Valentin - Association de porteurs d'anomalies chromosomiques, et APF - France Handicap ;
- deux ont répondu sous la forme d'un courrier : DGOS et CNAM,
- une a répondu sous la forme de commentaires dans le rapport provisoire : ABM ;
- une a indiqué ne pas avoir de membres disponibles pour répondre : Collège de la Médecine Générale.

Six des structures sollicitées n'ont pas répondu : CNP de psychiatrie, CNP de Médecine Physique et de Réadaptation, Alliance Maladies Rares, Autisme France, Fédération Française Sésame Autisme, Fédération Trisomie 21 France.

Les points de vue ainsi recueillis figurent in extenso en Annexe 12 et une synthèse, réalisée par la HAS, est présentée dans les chapitres 5 et 6 de ce rapport.

²⁰ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

4. Résultat de l'analyse critique de la littérature

Dans cette partie sont présentés premièrement la liste des documents analysés, puis l'analyse critique de leur méthode, et enfin les éléments qu'ils contiennent permettant de répondre aux deux questions d'évaluation, portant sur l'intérêt et la place dans la stratégie diagnostique, dans les soins courants, des puces à ADN en contexte constitutionnel postnatal.

4.1. Liste des documents analysés

Au total, vingt-quatre documents ont été retenus et analysés à l'issue de la sélection de la littérature :

→ **Deux revues systématiques avec méta-analyses (RS avec MA) :**

- une de 2009 sur la déficience intellectuelle avec malformations congénitales de Sagoo et al. (30) ;
- une de 2021 sur l'épilepsie, de Sheidley et al. (31) ;

→ **cinq rapports d'évaluation technologique (HTA) :**

- un de 2016 sur la déficience intellectuelle, de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) (32) ;
- trois sur les troubles du spectre de l'autisme, deux du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2011 (33) et 2021 (34), et un du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) de 2016 (35) ;
- un de 2015 sur à la fois les troubles du spectre de l'autisme, les déficiences intellectuelles et développementales, de l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (36) ;

→ **dix-sept recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP) :**

• **trois RBP françaises :**

- deux sur l'ACPA toutes indications potentielles, une de 2018 du réseau AChro-Puce (20) et une de 2020 de l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF) (37) ;
- une de 2012 sur la déficience intellectuelle, de la filière de santé DéfiScience (19) ;

• **quatorze RBP d'autres pays ou internationales :**

- deux spécifiques à la déficience intellectuelle, une de 2022 du British Medical Journal (BMJ) (38) et une de 2013 de l'American Academy of Neurology (AAN) (39) ;
- trois spécifiques des troubles du spectre de l'autisme : une de 2020 de l'American Academy of Pediatrics (AAP) (48), une de 2013 de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (40), et une de 2014 de l'American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) (41) ;
- une de 2014 sur à la fois la déficience intellectuelle et le retard global de développement, de l'AAP (42) ;
- une de 2018 sur à la fois les troubles neurodéveloppementaux et les anomalies congénitales de l'ACMG (43) ;
- quatre sur toutes les indications potentielles : une de 2010 de l'ACMG (44), une de 2022 de la Canadian Paediatric Society (CPS) (45), une de 2020 du Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) (46) et une de 2012 de l'European Cytogeneticists Association (ECA) (26) ;
- une de 2021 sur la déficience développementale de la CPS (47) ;

- une de 2018 sur le retard global du développement ou le handicap intellectuel de la CPS (48) ;
- une de 2010 sur les retards de développement/les déficiences intellectuelles inexplicables (par l'examen physique), les troubles du spectre de l'autisme et les anomalies congénitales multiples de l'International Standard Cytogenomic Array Consortium (ISCA) (49).

Une synthèse de ces documents est rapportée dans le tableau ci-après selon leur nature (HTA, RS, RBP), leur pays et les pathologies abordées :

Tableau 6. Liste des documents retenus selon le type, le pays et les pathologies concernés

Type	Réf. (auteurs, année)	Pays						Pathologies						
		FR	EU	IT	UK	US	Autre	TI	DI	DD	TSA	Ep.	AC /ACM	Autre
RS avec MA	Sagoo <i>et al.</i> 2009 (30)					X						X		
	Sheidley <i>et al.</i> 2021 (31)				X				X				X	
HTA	INSERM 2016 (32)	X							X	X				
	NICE 2011 (33)				X						X			
	NICE 2021 (34)				X						X			
	SIGN 2016 (35)						X				X			
	AHRQ 2015 (36)					X			X	X	X			
RBP	ACLF 2020 (12)	X						X	x		x			x
	AChro-Puce 2018 (20)	X						X	x	x	x		x	x
	DefiScience 2012 (19)	X							X					
	ECA 2012 (26)		X					X						
	BMJ 2022 (38)				X				X					
	AAN 2013 (39)					X			X					
	ACMG 2013 (40)					X					X			
	AACAP 2014 (41)					X					X			
	AAP 2014 (42)					X			X	X				
	AAP 2020 (50)					X					X			
	ACMG 2018 (43)					X			X	X			X	
	ACMG 2010 (44)					X		X	x	x	x		x	x
	CPS 2022 (45)						X	X		x	x			
	CPS 2021 (47)						X			X				
	CPS 2018 (48)						X		X	X				
RACGP 2020 (46)						X	X	x	x	x		x		
ISCA 2010 (49)			X					X	X	X		X		

DI : Déficience intellectuelle ; DD : déficience développementale / retard global du développement ; AC/ACM : anomalies congénitales / anomalies congénitales multiples ; Ep. : Epilepsie ; TSA : trouble du spectre de l'autisme ; TI : Toutes indications ; FR : France ; UK : United Kingdom (Royaume-Unis) ; US : United States (Etats-Unis) ; IT : international/autres pays ; x : indication mentionnée.

4.2. Description et analyse méthodologique des documents retenus

L'analyse méthodologique des 24 documents sélectionnés pour cette évaluation (RS avec MA, HTA et RBP), a porté sur leur méthode d'élaboration lorsqu'elle était précisée et sur la nature des études et données qui y étaient compilées. Les résultats de cette analyse sont présentés en détail dans l'annexe 5 pour les RS avec MA (analyse avec la grille AMSTAR-2), dans l'annexe 6 pour les HTA (analyse avec la grille INAHTA) et dans l'annexe 7 pour les RBP (analyse avec la grille AGREE II).

Au total, en prenant en compte les différents paramètres des grilles d'analyse méthodologique utilisées, les 24 documents inclus dans cette évaluation présentent un risque global de biais incertain ou élevé. Ainsi, sur le plan méthodologique, les conclusions issues de l'analyse de ces documents seront à prendre avec réserve.

4.2.1. Revues systématiques (RS) avec méta-analyse (MA)

Deux RS avec MA évaluant l'intérêt des puces à ADN ont été identifiées par la recherche documentaire, puis sélectionnées : l'une dans l'indication de déficience intellectuelle avec malformations congénitales (30) et l'autre dans l'indication d'épilepsie avec ou sans une déficience neurodéveloppementale associée (31).

Celle de Sagoo *et al.* (30) publiée en **2009** a inclus 19 études et concerne 13 926 sujets atteints de déficience intellectuelle avec malformations congénitales et pour lesquels les techniques conventionnelles de cytogénétique (caryotype +/- FISH ou MLPA) n'avaient pas mis en évidence d'anomalies génétiques caractéristiques de la pathologie (« diagnostic génétique négatif »).

- ➔ **Méthode d'élaboration de la MA** : La recherche de la littérature a été réalisée sur *Medline*, *Embase* et *Web of Science* jusqu'à mars 2008 sans restriction de langue. Les auteurs ont inclus des séries de cas descriptives et études de cohortes. Les données des études ont été extraites par deux lecteurs indépendants. Le critère principal étudié était le **taux de détection d'anomalies causales** (= taux de vrais positifs ou rendement diagnostique) défini comme le nombre de patients pour lequel un remaniement génomique identifié par ACPA a été jugé comme expliquant la pathologie, divisé par le nombre total de patients testés. Le **taux de détection d'anomalies non causales** est défini par les auteurs comme le nombre de patients pour lequel un remaniement génomique identifié par ACPA était jugé comme n'expliquant pas la pathologie ou de signification incertaine, divisé par le nombre total de patients testés.
- ➔ **Analyse et limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la MA** : La recherche de données n'était pas exhaustive puisqu'elle n'incluait pas les études non publiées. Cependant, les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet aléatoire, afin de tenir compte de l'hétérogénéité qui existe entre les études ; de plus les causes de l'hétérogénéité ont été recherchées par méta-régression afin de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels susceptibles d'impacter l'effet de l'ACPA sur les critères suivants : l'effectif de l'étude (< 100, 100 - 499 ; ≥ 500), la résolution de la puce (< 1Mb, 1Mb, puce ciblée), le lieu de réalisation de l'étude (Europe, Amérique du nord, mixte, Japon) et l'utilisation d'une échelle d'évaluation clinique d'évaluation de la sévérité de la pathologie (oui/non). Néanmoins, cette exploration était limitée aux seules études ayant renseigné ces critères. À l'issue de la réalisation de la MA, il existe une hétérogénéité majeure des résultats ($I^2 = 72-91\%$), inter essais (taux d'anomalies causales de 6 à 35 %) mais également intra essai (intervalles de confiance étendus), ce qui limite la confiance que l'on peut avoir dans le résultat de la MA. De plus, les auteurs ont détecté un risque de biais de publication ; les taux de détection d'anomalies causales étaient supérieurs dans les études de plus faible effectif. Les auteurs indiquent que les causes principales d'hétérogénéité reposent sur l'effectif des études et la résolution des puces utilisées.

- ➔ **Qualité méthodologique des études incluses** : Les études incluses étaient de faible niveau de preuve, majoritairement des séries de cas (c'est-à-dire des agrégations de cas), pour la plupart monocentriques, en majorité de faible effectif ($n < 100$). Certaines études incluses dans cette méta-analyse étaient probablement exposées à un fort risque de biais de sélection des patients, puisque le caractère prospectif ou rétrospectif ainsi que le caractère consécutif ou aléatoire, de l'inclusion des patients dans les études n'étaient, selon les auteurs de la méta-analyse, majoritairement pas spécifié par les auteurs des études.

La RS avec MA de Sheidley *et al.* (31), publié en 2021 porte sur l'intérêt de l'utilisation des tests génétiques (ACPA, séquençage du génome (entier ou exome) ou de panels de gènes) chez des sujets de tous âges atteints d'épilepsie avec ou non une ou plusieurs pathologies associées, et pour lesquels aucun test génétique n'avait été précédemment réalisé ou aucun résultat de test génétique n'était renseigné. La méta-analyse a inclus 154 études et 39 094 patients ; dont 43 études et 5 654 patients ayant testé l'ACPA.

- ➔ **Méthode d'élaboration de la MA** : Le critère principal étudié était le **rendement diagnostique (=taux de détection d'anomalies causales) de ces techniques, par rapport à l'absence de recherche génétique antérieure**. La recherche documentaire a été réalisée selon la méthode PRISMA²¹ jusqu'en décembre 2020 dans les bases de données PubMed, Embase, CINAHL et Cochrane Central. Les auteurs ont inclus des études d'un effectif de 10 patients au moins. Le comparateur des études est l'absence/non réalisation d'un test génétique. Les biais des études ont été estimés par les auteurs par l'outil ROBINS-I²² développé par la Cochrane. Les données des études ont été extraites par deux lecteurs indépendants.²³
- ➔ **Analyse et limites méthodologiques de la méthode d'élaboration de la MA** : La recherche de données n'était pas exhaustive puisqu'elle n'incluait pas les études non publiées et seulement les études en anglais. D'après les auteurs, les données identifiées pour chaque outil génétique sont issues d'études réalisées dans des populations de patients très hétérogènes et non comparatives, c'est-à-dire n'étudiant qu'une technique ; les comparaisons de rendement diagnostique entre techniques sont donc indirectes et doivent être interprétées avec prudence. Cependant, les analyses statistiques dans cette méta-analyse ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet aléatoire, compte tenu de l'hétérogénéité qui existe entre les études. De plus, les causes de l'hétérogénéité ont été recherchées par la réalisation d'analyses en sous-groupe afin de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels susceptibles d'impacter l'effet l'ACPA, notamment selon le phénotype d'épilepsie, la présence/absence d'une malformation structurale de l'encéphale, la présence/absence d'une déficience neurodéveloppementale (retard de développement, déficience intellectuelle et/ou autisme). Néanmoins, cette exploration était limitée aux seules études ayant renseigné ces critères. Par ailleurs, les auteurs de la méta-analyse indiquent que de nombreuses études incluaient des cohortes avec différents phénotypes. A l'issue de la MA, il existe une hétérogénéité majeure des résultats ($I^2 = 80\%$), inter essai (taux d'anomalies de 0 à 50 %) mais également intra essai (intervalles de confiance étendus) ce qui limite la confiance que l'on peut avoir dans le résultat de la MA. Les auteurs ont détecté un risque de biais de publication ; les taux de détection d'anomalies étaient différents

²¹ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

²² Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions : <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home?authuser=0>

²³ En plus de la MA, les auteurs ont également fait une synthèse descriptive/narrative des données identifiées sur l'utilité clinique des tests génétiques, en particulier sur le changement de traitement, la prise en charge, le pronostic et/ou le conseil génétique. Pour cette synthèse descriptive, les auteurs ont retenu 43 études mais sans spécifier quel test génétique était utilisé pour poser le diagnostic étiologique. Cette analyse descriptive n'a donc pas été prise en compte pour ce rapport.

entre les groupes dans les études d'effectif supérieur à 100 patients comparé aux études de plus faible effectif. Le seul facteur d'hétérogénéité identifié comme corrélé au rendement diagnostique (anomalies causales) par les auteurs est la présence/absence d'une déficience neurodéveloppementale associée (données rapportées dans 11/43 cohortes) : chez les patients présentant une déficience neurodéveloppementale associée (10 cohortes, 728 patients), ce rendement est de 9 % [IC95 % = 6 – 13 %], alors qu'en l'absence (1 cohorte, 359 patients) il est de 3 % [IC95 % = 2 – 5 %].

- **Qualité méthodologique des études incluses** : Les études incluses étaient de faible niveau de preuve majoritairement des études observationnelles (pour la plupart, des séries de cas), souvent de faible effectif. Certaines études incluses dans la méta-analyse étaient probablement exposées à un fort risque de biais de sélection des patients, puisque le caractère consécutif ou aléatoire de l'inclusion des patients dans les études n'était selon les auteurs de la méta-analyse, majoritairement pas spécifié par les auteurs des études incluses. Enfin, les auteurs de la méta-analyse indiquent que les études étaient rétrospectives pour la majorité d'entre elles, ce qui les expose à de nombreux biais.

Au total, les deux RS avec MA évaluent l'intérêt des puces à ADN en contexte étiologique, l'une dans l'indication d'épilepsie avec ou sans une déficience neurodéveloppementale associée (31) et l'autre dans l'indication de déficience intellectuelle avec malformations congénitales (30). Dans l'indication de déficience intellectuelle avec malformations congénitales l'ACPA est étudiée en seconde ligne des test génétiques « conventionnels » (caryotype +/- FISH ou MLPA) ; dans l'indication d'épilepsie, en première ligne des outils génétiques.

Les études incluses dans les deux documents sont de faible niveau de preuve et exposées à plusieurs biais du fait de leur nature majoritairement observationnelle et le plus souvent de faible effectif. De plus, le caractère consécutif ou aléatoire de l'inclusion des patients dans les études n'était majoritairement pas spécifié par les auteurs des études. De même, le caractère rétrospectif ou prospectif n'était pas toujours précisé ; pour la MA Sheidley *et al.*, ses auteurs indiquent qu'elles étaient en majorité rétrospectives.

Les données de rendement diagnostique rapportées pour l'ACPA sont issues d'études non comparatives et réalisées dans des populations de patients très hétérogènes ; toute comparaison indirecte entre outil doit être faite avec prudence, de même que toute extrapolation des résultats à des populations plus larges que celles sélectionnées dans ces deux RS.

Pour les deux documents, les auteurs ont mis en évidence une hétérogénéité majeure des résultats inter essais mais également intra essais ce qui limite la confiance que l'on peut avoir dans les résultats de ces MA.

4.2.2. Rapports d'évaluation technologique (HTA) et recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP)

Rapports d'évaluation technologique (HTA)

L'analyse de la méthode d'élaboration des rapports d'agence nationale d'évaluation technologique retenus par la grille INAHTA est présenté en annexe 6.

Parmi les cinq rapports d'agence nationale d'évaluation technologique retenus, quatre étaient basés sur des revues systématiques de la littérature (32-35) et un (36) sur une revue non systématique de la littérature. Pour ce qui est du rapport HTA de l'INSERM, des références sont citées sans qu'une

description complète de la méthode et des critères de sélection documentaire ne soient présentés. De plus, les données sur lesquelles se fondent les conclusions de ces cinq rapports étaient toutes de faible niveau de preuve (études observationnelles, et pour la plupart séries de cas).

La présentation détaillée de ces rapports est exposée dans l'annexe 10.

Recommandations de bonnes pratiques (RBP) professionnelles

Pour rappel, dix-sept recommandations de bonnes pratiques professionnelles (RBP) ont été sélectionnées à l'issue de la recherche documentaire :

- trois RBP françaises: deux sur la technique d'ACPA toutes indications potentielles (12, 20) et l'une sur le diagnostic de la déficience intellectuelle (19) ;
- deux recommandations européennes, l'une d'un groupe européen (51), rapporte des recommandations spécifiques sur l'utilisation des techniques de cytogénétique en génétique constitutionnelle et l'autre anglaise (38), porte sur l'évaluation des difficultés d'apprentissage et des troubles cognitifs (déficience intellectuelle et retard mental) ;
- douze recommandations internationales : quatre, toutes indications potentielles et les autres majoritairement sur la déficience intellectuelle.

L'analyse par la grille AGREE II (voir annexe 8) a mis en évidence que la méthode d'élaboration de ces RBP est insuffisamment décrite pour toutes ; ainsi des références sont citées sans qu'une description complète de la méthode de recherche et une sélection documentaire ne soient présentées.

Pour ce qui est des RBP françaises et européennes, les conclusions des recommandations s'appuient essentiellement sur l'avis d'experts sans que leur méthode de travail soit en général décrite (analyse des DPI, nombre de réunion, méthode de consensus). De plus, les références citées sont toutes de faible niveau de preuve (études observationnelles et, pour la plupart séries de cas monocentriques de faible effectif).

Pour ce qui est des recommandations internationales, les conclusions des recommandations s'appuient également essentiellement sur l'avis d'experts sans que leur méthode de travail ne soit en général non plus décrite. Toutefois, certaines RBP s'appuient également sur l'analyse de données issues de revues de la littérature, mais non systématiques et dont la méthode de recherche et de sélection documentaire est plus ou moins décrite. Les références citées sont comme pour les RBP françaises et européennes de faible niveau de preuve (études observationnelles et, pour la plupart séries de cas monocentriques de faible effectif).

La présentation détaillée de ces RBP et de leurs biais est exposée dans l'annexe 8 et l'annexe 11.

Au total, les HTA et RBP présentent plusieurs biais dans leur méthode d'élaboration et leurs conclusions se fondent essentiellement sur l'avis d'experts et des données de faible niveau de preuve.

Pour ce qui est de ces HTA et RBP (mais également pour ce qui est des deux MA), les études et données analysées dans ces documents sont de faible niveau de preuve et exposées à plusieurs risques de biais (études observationnelles et pour la plupart des séries de cas). Il est à noter qu'aucun document retenu pour la présente évaluation ne s'est appuyé sur des études comparatives de bonne qualité méthodologique (telle qu'une étude prospective comparative contrôlée).

Certaines études ont mesuré le rendement diagnostique de l'ACPA mais :

- cet intérêt a été étudié sans stratification des caractéristiques des populations étudiées, de la sévérité de leur pathologie ou du type d'investigations préalables réalisées (génétiques ou non) ;
 - ces données ne sont pas comparatives (comparaisons indirectes uniquement, soumis à un risque de biais) ;
 - contrairement aux deux MA où le critère principal rapporté pour étudier et comparer les tests entre eux est le rendement diagnostique dit « causal », les RBP et HTA rapportent des données de rendement diagnostique sans préciser s'il s'agit d'anomalies génétiques causales ou pas.
- Aucune donnée d'utilité clinique n'est rapportée dans ces documents ; ce qui aurait pu permettre d'apprécier l'amélioration du devenir des sujets ayant bénéficié du test.

4.3. Indications d'intérêt de l'ACPA et place dans la stratégie diagnostique

4.3.1. Selon les RS avec MA

Les principaux résultats des deux RS avec MA analysées sont présentés dans le Tableau 7 ci-après.

Au total, selon les données de ces deux revues systématiques avec méta-analyse a, le **rendement diagnostique moyen de l'ACPA** est donc de :

- **10 % dans l'indication de déficience intellectuelle associée à des malformations congénitales, en seconde ligne à la suite d'un premier test génétique de type caryotype, FISH ou MLPA « négatif », c'est-à-dire n'ayant pas mis en évidence d'anomalies génétiques (29) ;**
- **et de 9 % dans l'indication d'épilepsie avec ou sans une autre pathologie associée, en première ligne des tests génétiques (28).**

Les auteurs de ces deux MA s'accordent sur le besoin d'évaluations prospectives pour déterminer l'utilité clinique de l'ACPA et préciser les populations d'intérêt.

Nota Bene : Pour répondre aux questions de la présente évaluation et au vu de la faible qualité méthodologique de l'ensemble des données identifiées par la recherche documentaire, ont été considérées en premier lieu les RBP et HTA françaises correspondants à la pratique française. Dans un deuxième temps, les RBP et HTA d'autres pays ont été considérées pour compléter les recommandations françaises.

Tableau 7. Principaux résultats des revues systématiques avec méta-analyses

Références (auteurs, année)	Population	N*	ACPA		Rendement diagnostique moyen d'autres techniques	Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique
			Rendement diagnostique moyen (VP) [IC95 % = 8 ;12]	Rendement anomalie non causales [IC95 %= 5 ;10]		
Sagoo et al. 2009 (30)	Sujets présentant une déficience intellectuelle associée à une malformation congénitale. <i>Et pour lesquels les techniques conventionnelles de cytogénétique (caryotype, FISH, MLPA) n'avaient pas mis en évidence d'anomalies génétiques caractéristiques de la pathologie (« diagnostic génétique négatif »).</i>	13926	10 % [IC95 % = 8 ;12]	7% [IC95 %= 5 ;10]	NR	<ul style="list-style-type: none"> – L'ACPA est préconisée à la suite d'un test génétique « conventionnel » (caryotype, FISH, MLPA) qui n'a pas mis en évidence d'anomalies génétiques caractéristiques de la pathologie évoquée par la clinique. – Les auteurs soulignent le besoin d'évaluation prospective pour évaluer l'intérêt de l'ACPA en première ligne des tests génétiques chez tous les patients présentant une déficience intellectuelle quelle que soit la sévérité.
Sheidley et al. 2021 (31)	Sujets de tous âges avec un diagnostic d'épilepsie avec ou non une ou plusieurs pathologies associées (neurodéveloppementale, malformations, dysmorphies). <i>Et pour lesquels aucun test génétique n'avait été précédemment réalisé ou aucun résultat de test génétique n'était renseigné.</i>	5654	9 %** [IC95 % = 7 ;11]	NR	Panel de gènes : 19 %*** Exome : 24 %*** Génome : 48 %***	<ul style="list-style-type: none"> – Place non définie précisément : l'ACPA est listé parmi les outils génétiques disponibles. – Les auteurs soulignent le besoin d'évaluations prospectives de l'utilité clinique des tests génétiques pour les patients atteints d'épilepsie et pour standardiser les caractéristiques des patients.

* avec un résultat d'ACPA ; NR = non renseigné

** patients présentant une déficience neurodéveloppementale associée (10 cohortes, 728 patients), ce rendement est de 9 % [IC95 % = 6 – 13 %], alors qu'en l'absence (1 cohorte, 359 patients) il est de 3 % [IC95 % = 2 – 5 %].

*** pour rappel, voir 4.2.1 de l'analyse méthodologique de cette MA on ne peut comparer qu'avec une grande prudence les rendements diagnostiques de ces trois techniques avec celui de l'ACPA, car ils sont issus d'études différentes avec des populations hétérogènes.

4.3.2. Selon les HTA et RBP françaises

Quatre documents portant sur la pratique française ont été analysés : une HTA sur la déficience intellectuelle et trois RBP ; une également sur la déficience intellectuelle et les deux autres sur la technique d'ACPA toutes indications confondues.

Les principaux résultats de ces documents sont présentés dans le Tableau 8 ci-après.

Le guide des bonnes pratiques pour l'activité postnatale publié en 2018 par le réseau AChro-Puce (20), précise par ailleurs que :

- Le niveau de résolution minimum recommandé pour les CNVs pathogènes est de 200 kb (ou 400kb).
- Les principales limites techniques de l'ACPA sont :
- les caractéristiques génétiques qu'elle ne peut pas détecter : les réarrangements équilibrés, les anomalies de la ploïdie, ni les variants nucléotidiques (modification d'une ou plusieurs paires de base) ;
- les disomies uniparentales qui ne sont pas détectées par les techniques utilisant une approche basée sur la CGH mais peuvent l'être par la technique utilisant des SNPs (isodisomie) ;
- le seuil de détection en dessous duquel elle ne détecte pas une anomalie : un taux bas de mosaïcisme (moins de 20 %) pour une anomalie déséquilibrée ou une aneuploïdie peut ne pas être détecté par l'ACPA. La limite de sensibilité devra être notée dans le compte rendu.
- De plus, l'analyse des parents est recommandée quand un remaniement est identifié en ACPA, soit pour exclure un remaniement parental équilibré, soit une délétion ou duplication d'origine parentale. Les études familiales sont recommandées si le CNV est de classe 3,4 ou 5.

En ce qui concerne la place dans la stratégie diagnostique de l'ACPA, le réseau AChro-Puce propose l'arbre décisionnel suivant lors d'une suspicion d'anomalie déséquilibrée en post-natal :

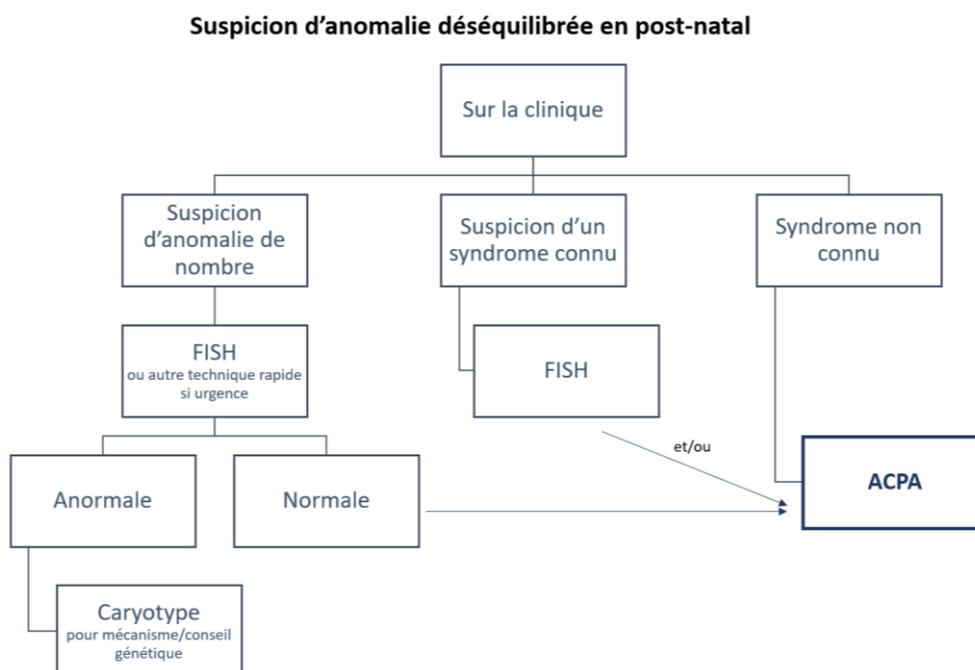


Figure 3. Arbre décisionnel, AChro-Puce 2018

Au total, selon ces quatre documents français analysés (3 RBP et 1 HTA), l'utilisation des outils génétiques de diagnostic, dont l'ACPA, est **consensuellement recommandée après une évaluation clinique** d'un patient.

Ces documents précisent en préalable que :

- cette évaluation clinique préalable, **dans les indications concernées par la présente évaluation, comprend un recueil des informations familiales et personnelles du sujet, suivi d'un examen somatique comprenant un examen morphologique et neurologique** ;
- lorsque l'évaluation clinique du patient suffit pour poser un diagnostic de certitude, l'ACPA (ainsi que les autres examens de génétique) n'est pas nécessaire en pratique courante.

Les trois RBP et l'HTA précisent ensuite la place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique : **en première intention des outils génétiques, ou en technique confirmatoire de seconde intention après l'utilisation d'autres techniques de cytogénétique** (en particulier **le caryotype et la FISH**).

L'ACPA est ainsi recommandée en **première intention dans le diagnostic des** :

- troubles du neurodéveloppement suivants : la déficience intellectuelle (syndromique ou non), les troubles du comportement et les troubles du spectre de l'autisme ;
- les syndromes malformatifs ;
- l'hypotonie néonatale.

Et, en **seconde intention** :

- dans le diagnostic
- des anomalies de la croissance ;
- d'une malformation isolée ;
- ou pour :
- contrôler un CNV détecté par une autre technique ;
- caractériser un remaniement chromosomique identifié par un caryotype.

Le niveau de résolution minimum recommandé par deux RBP, celle d'Achro-Puce et celle de l'ACLF pour les CNVs pathogènes est de 200 kb (ou 400 kb).

Quand l'ACPA est utilisée en première intention (voir ci-dessus) les recommandations françaises analysées, préconisent de compléter le **résultat** d'une ACPA **par une autre technique** ; **sont citées : la FISH, la PCR quantitative et la MLPA.**

Quand un remaniement est identifié par ACPA chez un enfant, l'analyse génétique de ses **parents est recommandée par le réseau Achro-Puce pour exclure un remaniement parental équilibré, une délétion ou une duplication d'origine parentale.** Quand des CNV pathogènes, probablement pathogènes et des VOUS (respectivement classe 5, 4, ou 3) sont détectés par ACPA, **le réseau AChro-Puce recommande des études familiales.** Ces **études** parentales et familiales **sont réalisées selon le phénotype du patient et des parents le plus souvent par des techniques ciblées FISH ou qPCR, et quelquefois par ACPA.**

À noter que l'ACPA n'est explicitement pas recommandé en première intention pour les indications suivantes où les examens recommandés sont le caryotype et la FISH :

- phénotype évocateur d'un syndrome chromosomique connu : trisomies 21, 13, 18, délétions 4p, 5p, syndromes de Turner (45,X), de Klinefelter (47,XXY), DSD ;
- petite taille chez la fille ;
- retard ou absence de puberté ;
- suspicion de syndrome d'instabilité chromosomique ;
- maladie récessive liée à l'X chez la fille ;
- aménorrhée primaire ou secondaire, insuffisance ovarienne précoce ;
- azoospermie ou oligospermie sévère.

Antécédents familiaux :

- d'anomalie chromosomique connue ;
- d'apparenté suspecte d'anomalie chromosomique, mais non disponible pour l'analyse
- récurrence d'une association mort fœtale/malformations dans des branches collatérales.

À noter qu'un seul de ces quatre documents français, le rapport d'HTA, rapporte des données de rendement diagnostique de l'ACPA : compris entre 4 et 20 % (sans précisions quant à la valeur moyenne ou médiane) dans l'indication de déficience intellectuelle.

Tableau 8. Principaux résultats des RBP et HTA françaises

Type	Références (auteurs, année)	Pathologies & Population	Rendement diagnostique moyen de l'ACPA	Rendement diagnostique moyen (autres techniques)	Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique en contexte postnatal
HTA	INSERM 2016 (32)	Déficiences intellectuelles	4 à 20 %*	Caryotype : 9,5 %**	<ul style="list-style-type: none"> - L'ACPA est recommandé en première intention pour le diagnostic étiologique d'une DI en remplacement du caryotype car elle a un meilleur rendement diagnostique ; - 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. De plus : <ul style="list-style-type: none"> • toute anomalie détectée par une ACPA doit être confirmée par une seconde méthode (FISH, PCR quantitative ...) ; • en présence d'un CNV non répertorié, la comparaison des données obtenues par ACPA chez l'enfant avec celles des parents est nécessaire (technique non précisé) ; - l'ACPA ne remplace pas le caryotype en première intention pour les indications ciblées cliniquement identifiables (suspicion clinique de trisomie, ou de maladies associées à des cassures chromosomiques) et dans le cadre d'une enquête familiale (recherche de translocation).
RBP	ACLF 2020 (12)	Toutes indications	NR	NR	<p>Une ACPA doit être envisagée en première intention dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - hypotonie néonatale ; - enfant mort-né, fœtopathologie. <p>Les résultats anormaux ou ambigus doivent être confirmés par des analyses cytogénétiques classiques, en FISH, qPCR ou tout autre technique alternative.</p> <p>En présence de signes cliniques et d'une anomalie de structure apparemment équilibrée au caryotype, une ACPA est recommandée afin de rechercher un déséquilibre génomique aux points de cassure ou ailleurs dans le génome.</p> <p>Une ACPA peut également être réalisée pour préciser la taille d'un déséquilibre identifié au caryotype.</p>

Type	Références (auteurs, année)	Pathologies & Population	Rendement diagnostique moyen de l'ACPA	Rendement diagnostique moyen (autres techniques)	Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique en contexte postnatal
					<p>Pour certaines indications, le caryotype (plus ou moins associé à une FISH) reste recommandé en première intention et sans recours à l'ACPA. C'est le cas dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient avec : <ul style="list-style-type: none"> • phénotype évocateur d'un syndrome chromosomique connu : trisomies 21, 13, 18, délétions 4p, 5p, syndromes de Turner (45,X), de Klinefelter (47,XXY), DSD ; • petite taille chez la fille ; • retard ou absence de puberté ; • suspicion de syndrome d'instabilité chromosomique ; • maladie récessive liée à l'X chez la fille ; • aménorrhée primaire ou secondaire, insuffisance ovarienne précoce ; • azoospermie ou oligospermie sévère. ; - antécédents familiaux : <ul style="list-style-type: none"> • d'anomalie chromosomique connue ; • d'apparenté suspecte d'anomalie chromosomique, mais non disponible pour l'analyse • récurrence d'une association mort fœtale/malformations dans des branches collatérales.
	AChro-Puce 2018 (20)	Toutes indications	NR	NR	<p>Puisque l'ACPA est une technique d'analyse globale du génome offrant un niveau de résolution supérieur à celui du caryotype pour la détection d'anomalies déséquilibrées, l'ACPA est à utiliser selon les situations cliniques (selon le phénotype du patient et la pathologie suspectée à l'issue de l'évaluation clinique) en première intention ou en technique confirmatoire de seconde intention après une analyse réalisée par des techniques de caryotype ou de FISH. Les indications où l'ACPA est recommandée en première intention sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - troubles du neurodéveloppement (déficience intellectuelle, trouble du spectre de l'autisme...) ; - les syndromes malformatifs. <p>Les situations où elle est recommandée en seconde intention sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les troubles de la reproduction ; - les anomalies de la croissance ; - les malformations isolées ; - le contrôle de CNV détectée par une autre technique ; - la caractérisation d'un remaniement chromosomique identifié par un caryotype.

Type	Références (auteurs, année)	Pathologies & Population	Rendement diagnostique moyen de l'ACPA	Rendement diagnostique moyen (autres techniques)	Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique en contexte postnatal
					<p>En cas de résultat d'ACPA anormal (variation détectée en première intention), une technique de confirmation doit être utilisée. Les techniques de confirmation recommandée sont : la FISH et la qPCR.</p> <p>L'analyse génétique des parents est recommandée quand un remaniement est identifié en ACPA, soit pour exclure un remaniement parental équilibré, soit une délétion ou duplication d'origine parentale. Le réseau AChro-Puce recommande les études familiales pour des CNV pathogènes, probablement pathogènes et les VOUS (respectivement classe 5,4, ou 3). Ces études sont réalisées selon le phénotype du patient et des parents par FISH, qPCR ou ACPA.</p> <p>En ce qui concerne la place dans la stratégie diagnostique, le réseau propose un arbre décisionnel dans le cadre d'une suspicion d'anomalie déséquilibrée en post-natal (voir ci-après ce tableau)</p>
	DefiScience-Verloes <i>et al.</i> 2012 (19)	Déficiência intellectuelle (ou retard mental) <i>Inexpliquée non syndromique</i>	Reprend les résultats de la MA de Sagoo <i>et al.</i> (30)	NR	<ul style="list-style-type: none"> - L'ACPA est le premier outil de diagnostic génétique en cas de DI inexpliquée non syndromique après l'évaluation clinique (antécédents familiaux, examen clinique, bilan sensoriel, bilan neurodéveloppemental) ; - l'ACPA est à compléter nécessairement par une FISH ou une qPCR ; - si l'ACPA n'est pas accessible il est recommandé de réaliser un caryotype et une MLPA.

NR : non renseigné

* il s'agit des valeurs extrêmes de rendements diagnostiques rapportés par les études incluses dans ce rapport HTA.

** pour rappel, voir 4.2.2 de l'analyse méthodologique de cette HTA on ne peut comparer qu'avec une grande prudence les rendements diagnostiques du caryotype et de l'ACPA, car ils sont issus d'études différentes avec des populations hétérogènes.

4.3.3. Selon les données issues des HTA et RBP d'autres pays et internationales

Pour rappel, dix-huit documents d'autres pays et internationaux ont été sélectionnés à l'issue de la recherche documentaire ; quatorze RBP et quatre HTA.

Les principaux résultats de ces documents sont présentés dans le Tableau 9 ci-après.

Au total, **consensuellement** selon l'ensemble de ces RBP et HTA non françaises analysées, avant l'utilisation d'outils génétiques telle que l'ACPA, **le diagnostic d'un patient commence par une phase clinique** comportant un recueil des informations familiales et personnelles du sujet, suivi d'un examen somatique comprenant un examen morphologique et neurologique. Lorsque l'évaluation clinique du patient suffit pour poser un diagnostic de certitude, l'ACPA (ainsi que les autres examens de génétique) n'est pas nécessaire en pratique courante.

Les quatre **HTA analysées** qui portent principalement sur les troubles du spectre de l'autisme, ne recommandent pas l'utilisation de manière généralisée pour tous les patients présentant ces troubles, des tests génétiques (dont l'ACPA). Celles-ci sont en faveur de l'utilisation des tests génétiques (dont l'ACPA) au cas par cas en présence de caractéristiques dysmorphiques spécifiques, de multiples anomalies congénitales et/ou de signes de troubles d'apprentissage. Elles recommandent de poursuivre les recherches pour évaluer l'utilité clinique des tests génétiques dont l'ACPA. Une HTA sur l'autisme, la déficience intellectuelle et développementale précise que, lorsqu'elle est recommandée, l'ACPA l'est en première ligne des tests génétiques, en remplacement du caryotype.

Les **RBP analysées** sont en faveur de l'intérêt diagnostique de l'utilisation de l'ACPA, soit en **première intention des outils génétiques, soit en technique confirmatoire de seconde intention** après l'utilisation d'autres techniques telles que le caryotype ou la FISH, selon les situations cliniques considérées.

Plus précisément, selon ces recommandations, **l'ACPA a un intérêt pour le diagnostic des pathologies suivantes, en première intention** dans :

- l'évaluation des difficultés d'apprentissage et des troubles cognitifs (déficience intellectuelle et retard mental) ;
- le retard de développement ;
- les anomalies congénitales multiples ;
- les syndromes suivants : duplication 15q11, délétion 16p11.2 ;

Pour ce qui est du **trouble du spectre de l'autisme, les RBP ne sont pas consensuelles entre elles concernant la place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique : cinq RBP préconisent l'utilisation de l'ACPA en première intention, deux RBP considèrent qu'il s'agit d'un outil génétique à prescrire au cas par cas sans en préciser la place dans la stratégie diagnostique, une considère qu'il s'agit d'une technique de seconde intention et enfin une RBP ne retient pas l'ACPA et considère que le test génétique à réaliser pour cette indication est le caryotype.** Ces dernières recommandent la poursuite des recherches sur l'ACPA pour mieux caractériser les causes génétiques des troubles du spectre de l'autisme.

À noter que l'ACPA n'est explicitement pas recommandée en cas de présomption clinique d'aneuploïdie (par exemple : syndrome de Turner, syndrome de Down), d'un syndrome microdélétionnel (est cité le syndrome de Williams), d'histoire familiale de réarrangements chromosomiques ou de multiples avortements spontanés, par les RBP et HTA étrangères analysés (pour ces situations, les examens recommandés sont le caryotype et la FISH).

Les données de **rendements diagnostiques** rapportées dans les recommandations se fondent sur les résultats d'études observationnelles et varient de **7 à 24 % toutes indications confondues**. Une des HTA estime elle que le **rendement diagnostique pour les troubles du spectre de l'autisme associés ou non à une déficience intellectuelle est de 10 %**.

Tableau 9. Principaux résultats des RBP et HTA étrangères

Types	Références (auteurs, année)	Pathologies & Population	Rendement diagnostique moyen de l'ACPA*	Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique en contexte postnatal
HTA	NICE 2011 (33)	Trouble du spectre autistique chez l'enfant	NR	<ul style="list-style-type: none"> – Les tests génétiques (dont l'ACPA) 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 pour mieux caractériser les causes génétiques des troubles du spectre de l'autisme..
HTA	NICE 2021 (34)	Trouble du spectre autistique chez l'adulte	NR	<ul style="list-style-type: none"> – Les tests génétiques (dont l'ACPA) 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.
HTA	SIGN 2016 (35)	Trouble du spectre autistique chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte.	10%	<ul style="list-style-type: none"> – L'ACPA est recommandée en première ligne des tests génétiques ; en remplacement du caryotype ; – toutefois, les tests génétiques dont l'ACPA 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.
HTA	AHRQ 2015 (36)	<ul style="list-style-type: none"> – Déficience intellectuelle ; – déficience développementale – trouble du spectre autistique 	NR	<ul style="list-style-type: none"> – Pas de positionnement clair, l'ACPA est cité parmi les outils génétiques disponibles de diagnostic étiologique ; – plusieurs groupes d'experts proposent l'utilisation de l'ACPA en tant que test génétique de première ligne pour identifier les mutations génétiques chez des enfants présentant de multiples anomalies non spécifiques à des syndromes bien définis. – le rapport recommande de poursuivre la recherche clinique pour évaluer l'utilité clinique des tests génétiques dont l'ACPA.
RBP	ECA-Hastings <i>et al.</i> 2012 (26)	Toutes indications	NR	<ul style="list-style-type: none"> – Pas de positionnement clair, l'ACPA est cité parmi les outils génétiques disponibles de diagnostic étiologique.
RBP	BMJ 2022 (38)	<ul style="list-style-type: none"> – Difficultés d'apprentissage ; – troubles cognitifs (déficience intellectuelle et retard mental). 	Cite (39)	<ul style="list-style-type: none"> – Test génétique de première ligne en remplacement du caryotype et du test de l'X fragile pour le diagnostic des personnes présentant des difficultés d'apprentissage ; – l'ACPA est préconisée en première ligne pour les syndromes suivants : duplication 15q11, délétion 16p11.2 ; – l'ACPA n'est pas recommandée pour le diagnostic des syndromes de Down (trisomie 21) et de Turner, ou bien des troubles du spectre de l'autisme pour lesquels le caryotype est le test génétique préconisé.

Types	Références (auteurs, année)	Pathologies & Population	Rendement diagnostique moyen de l'ACPA*	Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique en contexte postnatal
RBP	AAN-Satya-Murti <i>et al.</i> 2013 (39)	<ul style="list-style-type: none"> Retard de développement ; déficience intellectuelle ; trouble du spectre autistique. 	7 %	<ul style="list-style-type: none"> L'ACPA est appropriée et médicalement nécessaire pour diagnostiquer une anomalie génétique lorsque l'ensemble des conditions suivantes sont remplies : tests métaboliques négatifs, tests génétiques ciblés négatifs (FMR1, X fragile), impact potentiel sur la prise en charge du patients, conseil génétique fourni ; de plus, la présence de malformations congénitales majeures et mineures et de caractéristiques dysmorphiques doit être considérée comme un élément en faveur de l'intérêt de l'utilisation de l'ACPA ; l'ACPA n'est pas médicalement nécessaire lorsque le diagnostic d'une pathologie ou d'un syndrome est faisable par une évaluation clinique seule.
RBP	ACMG-Schaefer <i>et al.</i> 2013 (40)	<ul style="list-style-type: none"> Trouble du spectre de l'autisme 	10 %	<ul style="list-style-type: none"> L'ACPA est un outil de diagnostic génétique de première ligne en remplacement du caryotype ; 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 réarrangements chromosomiques ; pour lesquels le caryotype reste l'examen de première intention.
RBP	AACAP-Volkmar <i>et al.</i> 2014 (41)	<ul style="list-style-type: none"> Trouble du spectre de l'autisme 	24 % basé sur une seule étude	Pas de positionnement clair, l'ACPA est cité parmi les outils génétiques disponibles au même titre que le caryotype et le test de l'X fragile.
RBP	AAP-Moeschler <i>et al.</i> 2014 [« réaffirmée » en octobre 2019] (42)	<ul style="list-style-type: none"> Déficience intellectuelle ; retard global de développement. 	NR	<p>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 »). Il peut être suivi d'un test confirmatoire par caryotype ou FISH.</p> <p>L'utilisation du caryotype et de la FISH restent d'intérêt pour le diagnostic de certaines pathologies ; sont cités les syndromes de Down (trisomie 21) et Williams (microdélétion du chromosome 7).</p>
RBP	AAP-Hyman <i>et al.</i> 2020 (50)	<ul style="list-style-type: none"> Trouble du spectre de l'autisme 	CNV pathogène : 5,4 % à 14 % (médiane : 9%)	<p>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.</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>
RBP	ACMG-Waggoner <i>et al.</i> 2018 (43)	<ul style="list-style-type: none"> Troubles neurodéveloppementaux ; 	NR	L'ACPA est le test génétique de première ligne pour l'évaluation postnatale des pathologies non expliquées suivantes :

Types	Références (auteurs, année)	Pathologies & Population	Rendement diagnostique moyen de l'ACPA*	Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique en contexte postnatal
		<ul style="list-style-type: none"> – anomalies congénitales 		<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. 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>
RBP	ACMG- Manning <i>et al.</i> 2010 (44)	<ul style="list-style-type: none"> – Retard du développement ; – déficience intellectuelle ; – anomalies congénitales ; – syndromes dysmorphiques ; – trouble de l'autisme. 	NR	<ul style="list-style-type: none"> – L'ACPA est recommandée en première ligne dans l'évaluation initiale des enfants qui présente des : <ul style="list-style-type: none"> • anomalies multiples non spécifiques d'un syndrome génétique connue ; • déficiences/retards de développement ou déficiences intellectuelles apparemment non syndromiques ; • troubles du spectre de l'autisme ; – 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 pour toutes les autres indications abordées ; – 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.
RBP	CPS 2022 (45)	<ul style="list-style-type: none"> – Retard de développement ; – trouble du spectre de l'autisme. 	NR	<p>Pas de positionnement clair :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'analyse chromosomique sur micropuce est intégrée aux pratiques de génétique clinique systématiques, ce qui amélioré la résolution par rapport aux caryotypes standards ; – l'ACPA 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.

Types	Références (auteurs, année)	Pathologies & Population	Rendement diagnostique moyen de l'ACPA*	Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique en contexte postnatal
RBP	CPS 2021 (47)	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble développemental de la coordination 	NR	Place non définie précisément : l'ACPA est mentionnée en tant qu'examen envisageable après un examen physique en cas de crainte de trouble génétique sous-jacent au même titre que le caryotype ou le test de l'X fragile.
RBP	CPS 2018 (48)	<p>Chez l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - retard global du développement ; - handicap intellectuel 	Entre 8 et 20%	<ul style="list-style-type: none"> - L'ACPA est recommandée en première ligne chez les enfants ayant un retard global du développement ou un handicap intellectuel particulièrement en présence d'anomalies congénitales multiples ; - cependant, on recommande le caryotype plutôt que l'ACPA en cas de présomption clinique d'aneuploïdie (par exemple, syndrome de Turner, trisomie 21) ou d'histoire familiale de réarrangements chromosomiques ou de multiples avortements spontanés.
RBP	RACGP 2020 (46)	<ul style="list-style-type: none"> - Retard de développement (DD) ; - déficience intellectuelle (DI) ; - trouble du spectre de l'autisme ; - anomalies congénitales multiples. 	NR	L'ACPA est un outil génétique de première ligne avec un meilleur rendement diagnostique en comparaison du caryotype.
RBP	ISCA-Miller <i>et al.</i> 2010 (49)	<ul style="list-style-type: none"> - Déficience intellectuelle inexplicée ; - retard de développement inexplicé ; - trouble du spectre de l'autisme ; - anomalies congénitales multiples. 	12,2 %	<p>Test génétique de première ligne, à la place du caryotype car il présente selon les auteurs un meilleur rendement diagnostique. Les techniques de confirmation d'une ACPA proposées sont : la FISH, la MLPA, la qPCR et le caryotype.</p> <p>L'ACPA ne remplace pas le caryotype pour le diagnostic de première intention des patients présentant des syndromes chromosomiques flagrants (par exemple les syndrome Down/trisomie 21, Pa-tau/trisomie 13, Turner et Klinefelter), des antécédents familiaux de réarrangements chromosomiques ou des antécédents de fausses couches multiples.</p>

* il s'agit de valeurs de rendements diagnostiques rapportés par les études incluses dans ces HTA et RBP, sans analyse statistiques.

4.4. Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique

Selon les différents documents de la littérature, analysés dans ce chapitre 4, la place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique post-natale des différentes situations cliniques traitées dans ce rapport, peut être synthétisée de la manière suivante :

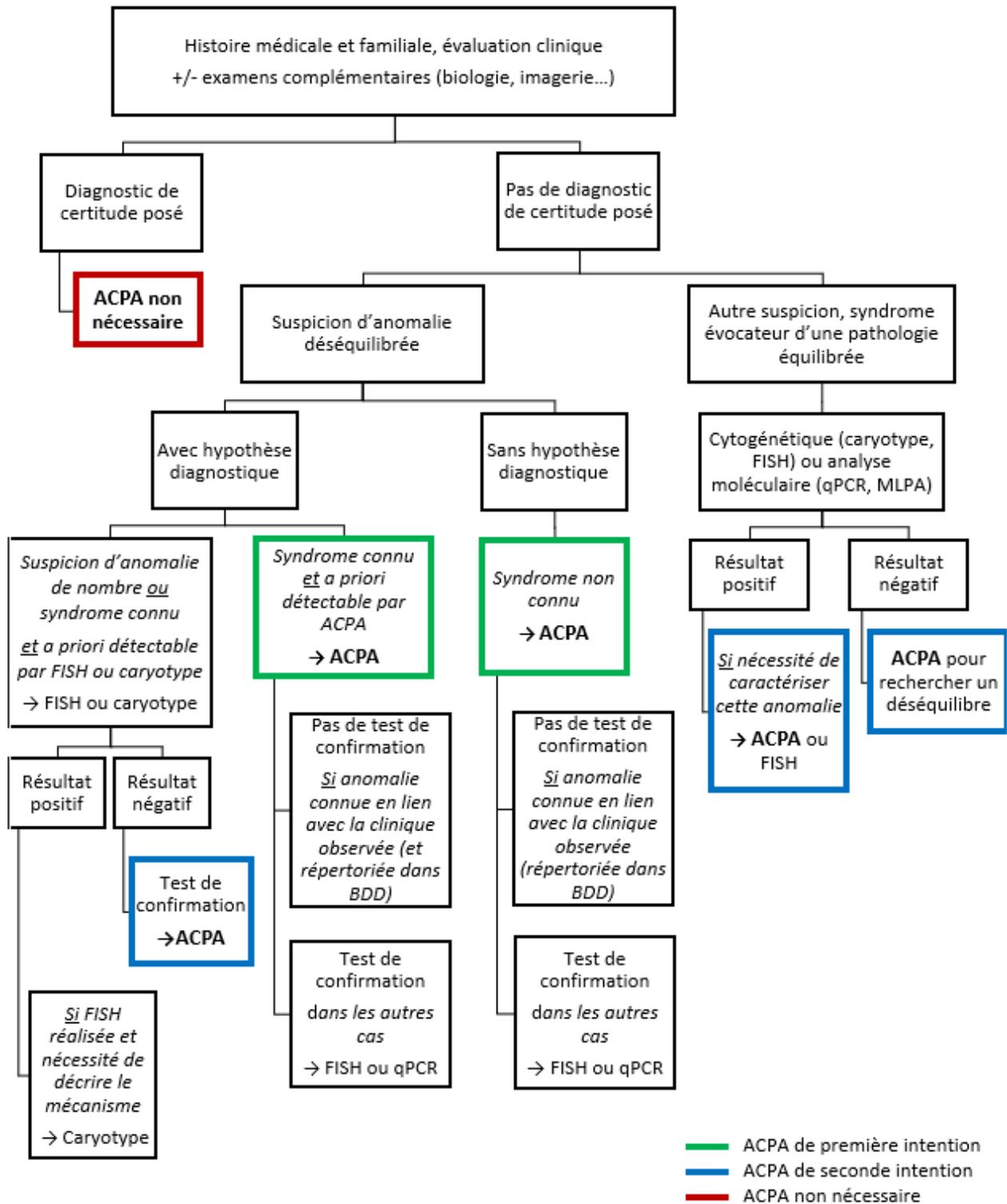


Figure 4. Place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique, d'après la littérature analysée

5. Synthèse des points de vue des structures sollicitées

Pour rappel (voir 3.4), vingt-quatre des trente structures sollicitées ont répondu en retournant le questionnaire rempli, sous forme d'un courrier ou de commentaires du rapport provisoire ; leurs points de vue sont reproduits *in extenso* en Annexe 12. La synthèse ci-dessous a été rédigée par la HAS.

5.1. Points de vue des Organismes professionnels

Clarté et lisibilité du rapport

Dans l'ensemble, les répondants considèrent que le rapport d'évaluation est clair et lisible.

Des structures ont apporté quelques précisions contextuelles, qui ont été prises en compte dans la présente version, notamment des précisions sur la classification des pathologies et les descriptions des techniques de génétique.

Complétude des données analysées de la littérature

Pour ce qui est de l'analyse des données publiées dans la littérature, la majorité des organismes professionnels estime qu'elle reflète justement l'état actuel des connaissances. Les limites de cette littérature ont bien été soulignées par certains répondants. Ainsi des structures ont indiqué que :

- 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 et les possibilités de détection d'anomalies de l'ACPA étant bien supérieures à celles caryotype ;
- les publications retenues pour l'analyse de la littérature sont anciennes et conduisent à sous-estimer le rendement diagnostique de l'ACPA au vu des études plus récentes.

Toutefois, aucune structure n'a fourni de publications pertinentes et plus récentes, répondant aux critères de sélection préalablement établis par la HAS (chapitre 3.3.2, page 24) mais qui n'auraient pas été prises en compte dans le rapport.

Sept structures dans leur retour commun, ont évoqué l'étude d'évaluation médico-économique intitulée « EGMAR » et financée en 2004 par le ministère de la santé dans le cadre du programme de soutien aux techniques innovantes, coûteuses ou non (PSTIC). L'objectif principal de cette étude était de « réaliser une évaluation médico-économique de type coût-efficacité de l'utilisation de la nouvelle technique d'analyse chromosomique sur microréseau (ACM) dans le diagnostic génétique de la déficience intellectuelle (DI) comparée à la technique de référence qui est la FISH multi-télomérique. ». Cette étude avait été identifiée par la recherche bibliographique réalisée pour le présent rapport mais n'a pas été retenue car elle ne répondait pas à plusieurs critères de sélection préalablement établis dans le PICOT (ne correspond pas à de la littérature synthétique, antérieure à 2007 et elle n'a pas fait l'objet d'une publication dans un journal scientifique mais seulement de communications en congrès). Il est toutefois à noter que le rendement diagnostique de l'ACPA dans cette étude, c'est-à-dire à la mise en évidence d'une anomalie délétère après une FISH et/ou un caryotype, est de l'ordre de 14 %. Ce rendement est proche des rendements rapportés dans la littérature identifiée et analysée par la HAS.

Concernant les rendements diagnostiques auxquels aboutit l'analyse de la littérature

L'ensemble des structures les estime conformes à la littérature si on les considère de manière globale. Ils insistent cependant sur la grande hétérogénéité des pathologies considérées et précisent que les rendements diagnostiques de l'ACPA sont bien plus élevés pour les syndromes micro délétionnels et micro duplicationnels qui ne sont pas identifiables sur un caryotype.

L'Association Française des Conseillers en Génétique rapporte ainsi un rendement diagnostique globale d'environ 20 %. Comme mentionné ci-dessus ces commentaires ne sont pas assortis de références.

Les sept structures dans leur retour commun, expliquent que l'hétérogénéité du rendement diagnostique est le reflet des différentes indications et présentations cliniques.

Concernant l'utilité clinique de l'ACPA

L'ensemble des structures ayant répondu considère que l'analyse par ACPA est indispensable dans le cadre du diagnostic postnatal des pathologies évaluées dans le présent rapport.

Le CNP des Psychomotriciens rejoint l'analyse de la HAS sur l'utilité clinique en soulignant que les études actuelles présentent certains biais et un niveau de preuve modéré. De plus, il fait état dans la littérature 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).

Huit structures (dont un retour commun de sept structures), soulignent la limite selon eux à comparer l'ACPA au caryotype ; en effet l'ACPA permet d'identifier :

- des CNV de plus petites tailles, en particulier pathogènes (classe 4 et 5) ; ces CNV de petites tailles permettant alors un gain diagnostique d'environ 12 % ;
- non seulement les CNV détectés sur un caryotype mais aussi des CNVs techniquement non détectables par ce dernier, comme les syndromes microdélétionnels et microduplicationnels.

Concernant la Figure 4. (p. 49) résumant la place actuelle de l'ACPA dans la stratégie diagnostique, selon la littérature analysée, des maladies faisant l'objet de ce rapport

La majorité des structures considère la stratégie diagnostique proposée et la Figure 4. comme correctes.

L'Association Française des Conseillers en Génétique estime qu'une analyse par ACPA est primordiale avant une analyse pangénomique par exome ou génome (à noter que ces techniques feront l'objet d'évaluations ultérieures par la HAS).

Neuf structures considèrent que l'ACPA pourrait aussi être utile une fois le diagnostic posé pour prévoir l'évolution de la maladie (intérêt pronostique) mais ne fournissent pas de données en appui de cette suggestion, et cette indication n'a pas été retrouvée dans la littérature sélectionnée et analysée pour le rapport.

Le CNP de Pédiatrie indique que la stratégie présentée par la Figure 4. est bien celle déjà utilisée en pratique clinique même si elle n'est pas encore validée par les institutions.

La filière de santé Firendo considère que l'ACPA est bien positionnée dans la Figure 4 et a proposé de reformuler certains termes utilisés (notamment « pathologie » par « anomalie »). Les propositions ont été reprises dans la figure du présent rapport.

Les sept structures dans leur retour commun considèrent quant à elles la Figure 4 un peu complexe.

L'Association Française des Conseillers en Génétique estime elle au contraire que la Figure 4. pourrait être plus complète en prenant en compte les deux éléments :

- en termes de suspicion de syndrome connu ou non ; quelquefois la suspicion diagnostique est présente mais l'analyse par ACPA est tout de même utile dans le cadre de syndrome lié à une haplo-insuffisance ;
- il existe un nombre infini de microdélétions possibles 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 la figure.

Le CNP des Psychomotriciens aurait aussi souhaité une figure plus complète en détaillant les allers-retours entre investigations cliniques et génétiques et 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).

Conclusion proposée

L'ensemble des structures est globalement en accord avec la liste des indications retenues par la HAS comme étant médicalement validées. Cependant certaines de ces structures ont formulé quelques remarques qui sont :

L'Association Française des Conseillers en Génétique s'interroge ainsi sur la pertinence d'une analyse par ACPA dans le cadre de l'épilepsie est du retard de croissance, mais sans se positionner fermement. Le Conseil National Professionnel de Pédiatrie fait lui remarquer que dans le cadre de l'épilepsie les situations dans lesquelles l'ACPA est indiquée, sont souvent associées à une dysmorphie.

Concernant le **positionnement de l'ACPA en pratique courante par rapport aux techniques de séquençage**, l'ensemble des structures s'accordent sur le fait que tel qu'il est synthétisé dans le rapport, il est une bonne base pour les prochaines évaluations qui porteront sur ces autres techniques de séquençage, notamment le haut débit (NGS) pour l'exome et le génome. Logiquement, des structures indiquent en complément 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 et génome.

Les sept structures dans leur retour commun, soulignent que la littérature synthétique ne prend pas en compte le fait que chaque CNV identifié est une maladie rare en soit. Elles précisent également qu'il ne s'agit pas de détecter des CNVs fréquents d'une même maladie mais de multiples pathologies différentes impliquant des gènes ou régions génomiques différentes.

Huit structures considèrent que l'analyse par ACPA est validée dans d'autres indications (mentionnées dans le bilan annuel de 2022 du réseau AChro-Puce) mais sans fournir d'éléments de preuve permettant d'appuyer cette validation. Ils indiquent que pour ces indications bien que leur rendement diagnostique n'ait pas été évalué sur de grandes séries, des évaluations de l'impact de l'ACPA pourraient être menées.

Indications de **premières intentions**,

Le CNP de biologie médicale précise que dans certaines indications de première intention tels que par exemple les troubles de l'apprentissage non syndromiques (dyslexie, dyspraxie, etc.), l'ACPA peut ne pas conduire à une élucidation diagnostique définitive (ce qui est cohérent avec les valeurs de rendements diagnostiques rapportées dans la littérature).

Indications de **seconde intention**

Des structures indiquent qu'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 AChro-Puce. Pour rappel, cette indication est hors du périmètre d'évaluation de ce rapport et fait l'objet de financements spécifiques.

Le CNP des psychomotriciens considère qu'en indication 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-occurent à la pathologie active...). Le CNP explique que ces évolutions peuvent être repérées par les professionnels de santé qui assurent le suivi clinique. Le CNP n'a pas fourni de littérature pour appuyer cette indication. À noter que cette indication peut être assimilable à une situation de doute diagnostique évoquée dans la figure (« pas de diagnostic de certitude posé »).

Le CNP de pédiatrie considère que le recours à l'ACPA dans l'indication d'hypotonie néonatale ne doit pas être systématique car de nombreuses maladies neuromusculaires ou métaboliques se révèlent par une hypotonie néonatale, et dans ce cas, l'ACPA sera négative, entraînant donc une perte de temps dans la démarche diagnostique et de prise en charge. Le CNP de pédiatrie suggère ainsi de recommander l'ACPA dans le cadre d'une hypotonie néonatale, lorsqu'elle est associée à un trouble du neurodéveloppement, une épilepsie, une malformation, etc. Ce CNP n'a cependant pas fourni de littérature pour cette situation qui par ailleurs apparaît comme une indication de seconde intention dans la littérature analysée.

Conditions de réalisation

En réponse aux questions de la HAS qui souhaitait avoir des précisions sur les conditions de réalisation de l'ACPA, les organismes ont exposé les points de vue suivants :

Concernant la **réalisation en centres experts** :

Les structures rapportent que :

- les laboratoires doivent avoir les autorisations pour réaliser les examens d'ACPA (autorisations à réaliser des examens de cytogénétique) et les praticiens être agrémentés par 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) ;
- les prescripteurs doivent obligatoirement travailler en étroite coordination avec des centres experts/de référence ou avoir des compétences en génétique.

Concernant les **éléments accompagnant la prescription et le compte-rendu** :

L'Association Française des Conseillers en Génétique estime nécessaire de préciser pour la prescription : les informations cliniques pour que le biologiste connaisse le contexte clinique de prescription, le

consentement éclairé et l'arbre généalogique ; pour le compte-rendu : les éléments d'interprétation du/des CNV avec corrélation CNV et phénotype établi par le biologiste.

Le CNP des Psychomotriciens estime qu'il pourrait être pertinent d'ajouter précisément et de manière exhaustive les examens cliniques et fonctionnels en plus des « examens (biologie, imagerie, génétique...).

Selon les structures, le **niveau de résolution minimum pour retenir un CNV est d'au minimum 200 kb** pour l'ACPA. Plusieurs structures précisent que le caryotype à une résolution de 5 à 10 Mb selon les régions génomiques (50 fois inférieure), ce qui justifie que dès son introduction en pratique courante dans les laboratoires aucune étude comparative n'a été réalisée.

L'ensemble des structures estime que la **centralisation des résultats dans les bases de références** est importante pour une homogénéisation des pratiques et une bonne coopération en réseau. Sont citées : ClinVar, Decipher, BANCCO+, CARTAGENIA.

Concernant l'analyse des parents pour interpréter les résultats d'un cas index :

Des structures ont rapporté qu'il est nécessaire d'étudier la ségrégation familiale devant un CNV pathogène, probablement pathogène et VOUS ou PIEV. Ils précisent que la technique utilisée dépend de la taille et de la nature du CNV (perte ou gain) ainsi que de la disponibilité des sondes notamment de FISH. La décision est à adapter à chaque cas. Ils expliquent qu'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.

Les techniques d'analyse citées pour l'analyse des parents sont : la FISH, la qPCR voire ACPA si nécessaire selon le CNV. Dans une moindre mesure : le caryotype et la MLPA.

Des structures ont estimé quant à elle que le choix d'analyser les parents relevait de questions éthiques et des compétences techniques qui ne semblent pas relever de l'expertise de leur organisme.

L'ensemble de ces précisions ont ensuite été prises en compte dans les conclusions de la HAS (voir ci-dessous).

Autres éléments rapportés

Sept structures ont considéré que le conseil génétique n'était pas assez mis en avant dans le rapport.

Une structure a rapporté que de manière générale, les études rigoureuses comportant une analyse causale mettant en lien les désordres génétiques et les désordres neurodéveloppementaux semblent manquer pour que l'ACPA puisse être mieux utilisée dans les stratégies cliniques et encourage le développement de ces études.

5.2. Points de vue des associations de patients/usagers

Selon les deux associations de patients qui ont répondu, le rapport est très clair et bien structuré même si sa lisibilité suppose des connaissances médicales ou biologiques.

Les associations estiment qu'il serait utile qu'un document court d'informations soit rédigé en plus du rapport, reprenant l'intérêt de l'ACPA versus le caryotype, la distinction basique cytogénétique / génétique moléculaire, le logigramme (Figure 4.) et les indications présentées en conclusion, en précisant pour les "secondes intentions" quel est l'examen de première intention.

Les associations de patients et d'usagers ont par ailleurs insisté sur la nécessité de :

- la vulgarisation/explication de l'information génétique ;
- d'un adressage rapide vers le généticien pour limiter l'errance diagnostique ;
- d'un rendu de résultat rapide afin de limiter le temps d'attente des patients car :
 - cela retarde et décale l'adaptation d'une prise en charge et la décision d'une orientation éducative ou scolaire ;
 - un phénomène d'angoisse et de stress peut se mettre en place chez le patient lui-même et son entourage.

Enfin, une association indique que les parents dont l'enfant est atteint, qui ont bénéficié d'une ACPA sont globalement satisfaits de cette technique, pour trois raisons principales :

- pour ceux en errance diagnostique, elle a permis après plusieurs caryotypes négatifs et une recherche sur plusieurs syndromes spécifiques toujours négatifs, d'identifier enfin l'origine du tableau clinique et du handicap de leur enfant ;
- pour d'autres parents, c'est la précision de la technique qu'ils apprécient, avec le sentiment qu'ils ont un résultat poussé, complet ;
- 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).

5.3. Remarques des institutions publiques de santé

5.3.1. DGOS

La DGOS n'a pas eu de commentaire sur le rapport provisoire. Elle a fait part à la HAS de ses réflexions en cours avec les professionnels de santé sur les actions à mener dans le cadre du prochain plan national maladies rares (PNMR 4). Les principales réflexions portent sur :

- la formation initiale et continue des professionnels de santé à la médecine génomique ;
- l'attractivité des métiers en génomique ;
- l'augmentation et la promotion des interactions entre cliniciens et biologistes ;
- les modalités de réinterprétation des données ;
- le soutien au développement et le transfert en diagnostic des nouveaux outils dont les tests fonctionnels de caractérisation de variants de signification incertaine.

De plus, la DGOS a mentionné le besoin pour les personnes malades et les apparentés d'être guidés au cours de leur parcours diagnostique et le développement à cet effet d'un nouveau métier, celui de coordinateur en médecine génomique.

Concernant le lien clinicien-biologiste, la DGOS indique que les généticiens cliniciens doivent faire face à la fois à l'augmentation des résultats positifs nécessitant plus de temps pour les réunions d'interprétation clinico-biologique (RICB), les consultations de rendus de résultats et les consultations de coordinations de soins. Par ailleurs, les cliniciens doivent faire face à une augmentation significative de résultats de maladies génétiques qu'ils ne connaissent pas nécessitant un temps de synthèse de la littérature (compilation de plusieurs articles scientifiques pour identifier les éléments de prise en charge et de suivi).

5.3.2. CNAM

Dans la mesure où des données seraient disponibles, la CNAM aurait souhaité pouvoir disposer d'informations plus précises sur :

- les conditions de réalisation des puces à ADN en ville :
 - le type de prescripteurs, d'effecteurs et de professionnels chargée de rendre le résultat du test ;
 - le nombre de laboratoire privé capable d'effectuer cet acte ;
- la population cible des indications validées par la HAS :
 - les bornes d'âge, les cas où la recherche est étendue aux apparentés, la fréquence.

Ces éléments ont été précisés dans la conclusion dans la mesure du possible compte tenu des données disponibles. Pour ce qui est des conditions de réalisations des tests de génétique, la HAS rappelle que ces éléments sont définis dans encadrés par la loi. De plus, les agréments des praticiens le sont par l'Agence de la biomédecine.

Enfin, la CNAM prend note que la place de cette analyse par ACPA sera à revoir prochainement à la suite des évaluations par la HAS des autres techniques de détection d'altération moléculaire.

5.3.3. ABM

L'ABM n'a pas fait de remarques sur les conclusions du rapport provisoire mais a apporté des précisions sur des éléments de contexte, notamment sur la définition des examens de génétique, les autorisations d'activité des laboratoires de biologie médicale et les agréments délivrés par l'ABM aux praticiens. Ces précisions ont été ajoutées aux paragraphes concernés du présent rapport.

6. Synthèse et conclusions

Au total, en se fondant sur l'analyse critique (chapitre 4) des revues systématiques, rapports d'évaluation technologiques et recommandations de bonne pratique, identifiées par une recherche systématique et sélectionnées sur des critères explicites dans les contextes évalués²⁴ et après avoir recueilli le point de vue à titre collectif des organismes professionnels et des associations de patients et usagers interrogés comme parties prenantes (chapitre 5), ainsi que les remarques des institutions publiques de santé (chapitre 5.3), les conclusions de la HAS quant à l'intérêt de l'ACPA en contexte postnatal sont les suivantes :

Pour rappel, l'ACPA est une technique présentant plusieurs avantages techniques au sein de l'arsenal des techniques disponibles en cytogénétique et en génétique moléculaire : caryotype, FISH, qPCR, MLPA, NGS. Étant donné sa capacité à détecter conjointement en une seule étape et avec une haute résolution, les anomalies de nombre de copies (*copy number variation*, CNV) à l'échelle du génome entier, les anomalies de ploïdie et les pertes d'hétérozygotie (SNP *array* uniquement), elle n'a pas d'équivalent parmi les techniques actuellement inscrites à la NABM. La principale limite de l'ACPA est son incapacité à détecter les remaniements chromosomiques équilibrés n'entraînant ni gain ni perte de matériel génétique (translocations et inversions).

Dans ce rapport, vingt-quatre documents ont été retenus et analysés à l'issue de la recherche documentaire menée : deux revues systématiques avec méta-analyses, dix-sept recommandations de bonne pratique (RBP) et cinq rapports d'évaluation technologique (HTA). Ces documents portent sur la technique (toutes indications potentielles) ou des situations cliniques particulières, majoritairement :

- la déficience intellectuelle (syndromique ou non) ;
- le retard global du développement (RGD) ou déficience du développement ;
- les troubles du spectre de l'autisme (TSA) ;
- les anomalies congénitales (isolées ou multiples).

Synthèse des données de la littérature

- ➔ L'ACPA se positionne dans la littérature analysée comme outil de diagnostic en aval de l'évaluation médicale/clinique initiale, lorsque celle-ci ne permet pas de poser un diagnostic ou comme outil de diagnostic étiologique pour caractériser l'origine génétique d'une pathologie évoquée par l'évaluation médicale/clinique initiale ;
- ➔ les études incluses dans les documents analysés (revue systématique avec méta-analyse, recommandations de bonnes pratiques, évaluations de technologies de santé), étaient majoritairement de faible niveau de preuve (majoritairement des études observationnelles) ;
- ➔ aucun document analysé ne mesure, par des études comparatives de bonne qualité méthodologique, l'intérêt de l'ACPA en ce qui concerne les performances diagnostiques de l'outil au regard des autres outils disponibles de cytogénétique. De même, aucun document analysé n'apprécie l'utilité ou l'impact clinique de l'ACPA sur la prise en charge d'aval du patient ;
- ➔ dans les documents analysés, le critère principal rapporté pour étudier et comparer les tests entre eux est le rendement diagnostique exprimé en pourcentage. De manière générale, le diagnostic est considéré comme posé quand une « anomalie » est détectée et que les cliniciens estiment qu'elle correspond à la pathologie évoquée par l'évaluation clinique. Ainsi, l'ACPA se

²⁴ tous patients (enfants ou adultes susceptibles de présenter : une déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages dans un cadre syndromique ; des malformations sans retard psychomoteur ; une déficience intellectuelle ou trouble des apprentissages isolés ; des troubles envahissants du développement ; un trouble du spectre de l'autisme ; une épilepsie)

positionne dans les documents analysés majoritairement dans un contexte de diagnostic étiologique et est principalement utilisée pour confirmer une hypothèse clinique ou la caractériser en identifiant la cause génétique ;

- ➔ selon les données des deux revues systématiques avec méta-analyse analysées, le rendement diagnostique de l'ACPA se situe autour de 10 % (en seconde ligne après un test de génétique conventionnel négatif) dans l'indication de déficience intellectuelle avec malformations congénitales [15] et 9 % (en première ligne des outils génétiques) dans l'indication d'épilepsie (en particulier avec une déficience neurodéveloppementale associée) [16]. Les valeurs de rendement diagnostique rapportées dans les recommandations de bonne pratique varient quant à elles de 7 à 24 % selon l'indication et le positionnement dans la stratégie diagnostique. Cette fourchette est proche de celle mentionnée par le seul rapport HTA français rapportant un rendement situé entre 4 et 20 %, pour les déficiences intellectuelles. Elle est également proche de la valeur donnée par le seul rapport HTA étranger rapportant ce critère, qui est de 10 % pour les troubles du spectre de l'autisme. Pour rappel, l'ABM quant à elle rapporte dans son rapport d'activité de l'année 2021 (3) des rendements diagnostiques de l'ACPA avec validation de l'anomalie génétique identifiée par une autre technique (en général FISH ou qPCR) qui se situent autour de 17 et 18 % ces cinq dernières années, dans le cadre de la pratique française.

En ce qui concerne la place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique des différentes situations cliniques analysées :

- ➔ la littérature est homogène entre les différentes RBP et HTA pour ce qui est des indications de première ligne qui correspondent à des indications entrant dans les champs des troubles du neurodéveloppement et syndromes malformatifs. Pour ce qui est du trouble du spectre de l'autisme, la littérature n'est pas consensuelle sur la place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique ;
- ➔ le recours à l'ACPA, ou à un autre test génétique, n'est envisagé qu'après un examen clinique approfondi ayant recherché les signes caractéristiques d'une pathologie et l'anamnèse de la personne, lorsque cet examen n'a pas permis de poser un diagnostic de certitude ou lorsque cet examen doit être complété par une recherche étiologique afin de caractériser l'origine génétique de la pathologie suspectée ;
- ➔ le résultat d'une ACPA peut être complété par une autre technique. L'utilisation de ce test additionnel a pour objectif :
 - de préciser les résultats de l'ACPA : décrire le mécanisme du CNV, identifier si l'anomalie est héritée, ou *de novo*, ou éliminer les éventuels faux positifs.
 - De diagnostiquer une anomalie qui ne peut être détectée par l'ACPA seule, tels que les réarrangements équilibrés n'entraînant ni gain ni perte de matériel génétique (translocations et inversions), les disomies uniparentales, les délétion/duplications ou les régions d'homozygotes.

Ensemble des indications pour lesquelles l'ACPA est médicalement pertinente

Sur la base de l'ensemble des données recueillies et analysées dans ce rapport, la HAS estime que la réalisation de l'ACPA est justifiée dès lors qu'il est préconisé de rechercher des anomalies génétiques relevant de ses capacités de détection dans les ensembles d'indications décrits ci-après en tant qu'outil génétique de première intention ou test confirmatoire de seconde intention.

L'ACPA a un intérêt en première intention dans le diagnostic, principalement :

- des troubles du neurodéveloppement suivants :
 - la déficience intellectuelle (syndromique ou non) ;
 - les troubles des apprentissages (syndromiques ou non) ;
 - les troubles du spectre autistique, en particulier lorsqu'ils sont associés à une déficience intellectuelle ;
- de l'épilepsie, en particulier lorsqu'elle est associée à un trouble neurodéveloppemental ;
- des syndromes polymalformatifs.

L'ACPA a un intérêt en seconde intention au cas par cas,

- dans le diagnostic :
 - des anomalies de la croissance ;
 - d'une malformation isolée ;
 - de l'hypotonie néonatale ;
- ou pour :
 - contrôler un CNV détecté par une autre technique ;
 - caractériser un remaniement chromosomique identifié par un caryotype ;
 - réaliser des études familiales pour identifier le caractère hérité ou *de novo* d'un remaniement observé chez un enfant.

La Figure 5 ci-après résume les indications et la place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique des différentes situations cliniques traitées dans le rapport (cette figure est issue de l'analyse des données de la littérature et des points de vue des organismes professionnels).

Préconisations de réalisation

Pour rappel, l'ACPA étant un examen de génétique visant à étudier le génome d'un individu, elle doit être réalisée conformément à l'encadrement juridique prévu à cet effet (en particulier lois de bioéthique et leurs décrets d'application). Les laboratoires doivent ainsi être autorisés par l'Agence régionale de santé à réaliser ces actes, et les praticiens être agréés par l'Agence de la Biomédecine.

La HAS souligne qu'au vu des situations cliniques en contexte postnatal correspondant pour la plupart à des pathologies rares, il est opportun que la réalisation de l'ACPA soit faite par des laboratoires ayant développé une expertise dans les indications considérées, ayant les capacités et compétences techniques à réaliser la plupart des analyses génétiques, dont les techniques de confirmation de l'ACPA (FISH, qPCR...), et étant en lien avec les centres de référence maladies rares²⁵ (CRMR) correspondant à ces indications.

En ce qui concerne les prescripteurs de l'ACPA, la HAS préconise qu'ils travaillent en étroite coordination avec les laboratoires réalisant l'ACPA ou qu'ils aient des compétences en génétique. Plus généralement, ils doivent se conformer aux recommandations de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle de l'ABM et de la HAS (22).

Il convient de renseigner dans le compte rendu : la technique d'ACPA utilisée (CGH, SNP), la limite de sensibilité de l'ACPA (seuil de détection fixé), le seuil de résolution. Le niveau de résolution minimum recommandé pour les CNVs pathogènes est de 200 kb.

²⁵ Ministère de la santé et de la prévention. L'offre de soins [En ligne]. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>

Il convient également de renseigner dans la prescription puis dans le compte-rendu, le contexte clinique, les examens (biologie, imagerie, génétique, cliniques et fonctionnels...) déjà réalisés et donc le positionnement de l'examen d'ACPA : examen de première intention, examen de seconde intention (notamment si caractérisation d'une anomalie mise en évidence par une autre technique). Il convient enfin de rapporter le consentement éclairé et l'arbre généalogique du patient (si réalisé).

Il est utile d'étudier la ségrégation familiale devant un CNV pathogène, probablement pathogène et VOUS ou PIEV. L'ACPA fait partie des techniques d'analyse pour l'étude des parents (avec la FISH et la qPCR, et, dans une moindre mesure, le caryotype et la MLPA). La technique utilisée est choisie par le laboratoire et dépend de la taille et de la nature du CNV (perte ou gain).

Il convient d'expliquer au patient et à son entourage l'information génétique obtenue à l'issue d'une analyse par ACPA et d'assurer un rendu de résultat rapide afin de limiter le temps d'attente des patients.

Il est enfin préconisé de centraliser les anomalies identifiées par ACPA dans les bases de données de références pour les rassembler et faciliter ainsi l'interprétation des CNVs. Tout variant identifié doit être confronté à ces bases de données et devra y être ajouté si sa pathogénicité est prouvée. Il est à noter que pour une réalisation d'ACPA, l'interprétation peut être suivie de réinterprétations en fonction de l'évolution de la connaissance de la signification des CNV (par exemple lorsqu'une nouvelle pathogénicité est établie avec l'enrichissement des bases de données).

Perspectives

En perspective de cette évaluation, le séquençage des panels de gènes par une technique à haut débit puis de l'exome ou génome entier par une technique à très haut débit, offre la perspective de détecter en un seul examen un plus grand nombre d'anomalies. À la suite de cette évaluation de l'ACPA, la HAS va évaluer ces autres techniques de génétique, en commençant par le séquençage haut débit de panels de gènes, ce qui permettra de positionner ces différentes techniques de détection d'altération moléculaire entre elles, dans les stratégies diagnostiques des maladies pour lesquelles l'intérêt de l'ACPA a été retenu dans ce rapport.

Selon l'analyse de la littérature et le point de vue des organismes professionnels, la place de l'ACPA dans la stratégie diagnostique post-natale des différentes situations cliniques traitées dans ce rapport, peut être synthétisée de la manière suivante :

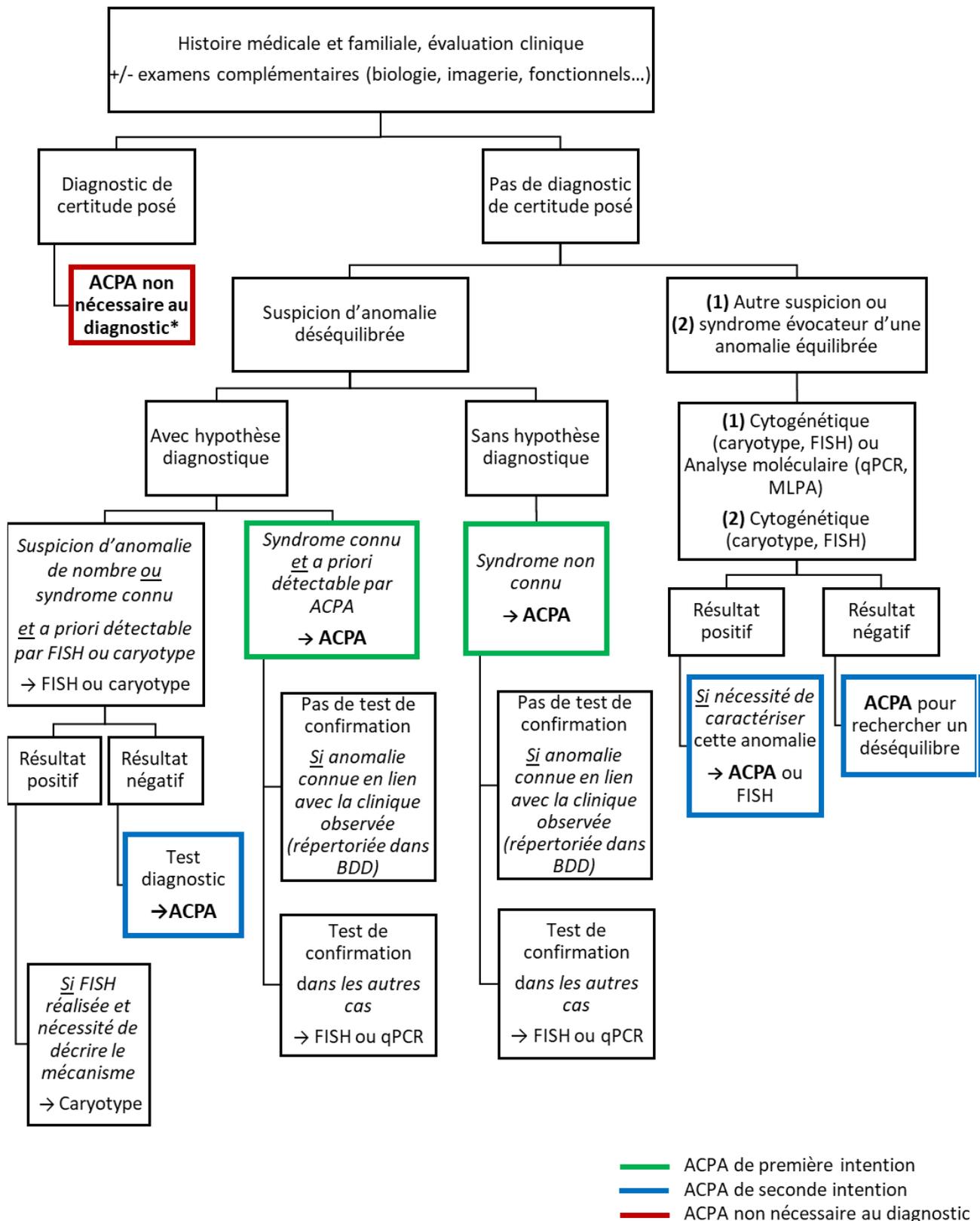


Figure 5. Places de l'ACPA comme test diagnostique, proposées par la HAS, d'après l'analyse de la littérature et le point de vue des organismes professionnels

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en cancérologie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/rapport_acpa_onco_vd.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la technique d'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) - Feuille de route. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3066998/fr/evaluation-de-la-technique-d-analyse-chromosomique-sur-puce-a-adn-acpa-feuille-de-route
3. Agence de la biomédecine. Rapport d'activité annuel de génétique postnatale. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2021.
4. Organisation mondiale de la santé. Troubles mentaux [En ligne]. Genève: OMS; 2022. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
5. Haute Autorité de Santé, Société Française de Néonatalogie. Troubles du neurodéveloppement. Repérage et orientation des enfants à risque. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/reco299_recommandations_reperage_tnd_mel_v2.pdf
6. American Psychiatric Association, Crocq M, Guelfi J, Boyer P, Pull C, Pull M. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. <https://psyclinifcs.files.wordpress.com/2020/03/dsm-5-manuel-diagnostique-et-statistique-des-troubles-mentaux.pdf>
7. Organisation mondiale de la santé. CIM-11. Classification Internationale des Maladies [En ligne]. Genève: OMS; 2018. <https://icd.who.int/fr>
8. Organisation mondiale de la santé. Troubles du spectre autistique [En ligne]. Genève: OMS; 2022. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
9. Organisation mondiale de la santé. Epilepsie [En ligne]. Genève: OMS; 2022. [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy#:~:text=L'%C3%A9pilepsie%20est%20une%20affection%20chronique%20du%20cerveau%20qui%20touche%20le%20corps%20\(crisis%20g%C3%A9n%C3%A9ralis%C3%A9es\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy#:~:text=L'%C3%A9pilepsie%20est%20une%20affection%20chronique%20du%20cerveau%20qui%20touche%20le%20corps%20(crisis%20g%C3%A9n%C3%A9ralis%C3%A9es))
10. Organisation mondiale de la santé. Anomalies congénitales [En ligne]. Genève: OMS; 2022. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
11. Agence de la biomédecine. Les différents examens génétiques [En ligne]. Saint-Denis La Plaine 2022. <https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-medicale-et-vous/les-differents-examens-genetiques/article/les-differents-examens-genetiques>
12. 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
13. Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale, Romana S, Malan V. Cytogénétique moléculaire. Paris: Hôpital Necker Enfants Malades; 2010. http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique19/site/html/1_2.html
14. Réseau de Cancérologie de Midi-Pyrénées. Biologie moléculaire. Version 4.2. Actualisation. Toulouse: Oncomip; 2017. <http://www.oncomip.org/fr/dldoc/?t=recommandations&f=doc1&d=151&h=5dc2047470527d4b2b7f419715edc80c>
15. Malan V, Romana S. Diagnostic des anomalies chromosomiques en pathologie constitutionnelle. Traité de médecine AKOS 2015;10(1):1-8.
16. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. Eur J Hum Genet 2019;27(1):1-16. <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-018-0244-x>
17. Ferrarini A, Jacquemont S, Beck Popovic M, Bonafé L, Martinet D. Puce à ADN : pourquoi et pour qui ? Rev Med Suisse 2010;(6):390-6.
18. Schoumans J, Suela J, Hastings R, Muehlematter D, Rack K, van den Berg E, et al. Guidelines for genomic array analysis in acquired haematological neoplastic disorders. Genes, chromosomes & cancer 2016;55(5):480-91. <http://dx.doi.org/10.1002/gcc.22350>
19. Verloes A, Héron D, Billette de Villemeur T, Afenjar A, Baumann C, Bahi-Buisson N, et al. Stratégie d'exploration d'une déficience intellectuelle inexpliquée. Arch Pediatr 2012;19(2):194-207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2011.11.014>
20. Réseau AChro-Puce. Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) : guide des bonnes pratiques pour l'activité postnatale. Paris: EAACF; 2018. http://www.eaclf.org/docs/ACPA/GBP-ACPA_d%C3%A9cembre2018.pdf
21. Réseau Achropuce. Charte du réseau [En ligne]: ACLF; 2022. <https://acpa-achropuce.com/charte>
22. Haute Autorité de Santé, Agence de la biomédecine. Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/regles_de_bonne_pratique_en_genetique_constitutionnelle_a_des_fins_medicales.pdf
23. Réseau AChro-Puce. Recommandations pour l'interprétation clinique des CNV (copy number variations). Paris: Réseau AChro-Puce; 2022. <https://acpa-achropuce.com/wp-content/uploads/2022/09/20220930-Aide-a-l-interpretation-CNV-revise-2022-VF.pdf>

24. Réseau AChro-Puce. Fiches d'aide à la classification et à l'interprétation de CNVs identifiés de façon récurrente. Version 5. Paris: Réseau AChro-Puce; 2022.
https://acpa-achropuce.com/wp-content/uploads/2022/09/20220930-revision-fiches-2022_VF.pdf
25. European Society of Human Genetics, Claustres M, Kozich V, Dequeker E, Fowler B, Hehir-Kwa JY, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). Eur J Hum Genet 2014;22(2):160-70.
<http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2013.125>
26. Hastings R, Howell R, Bricarelli F, Kristoffersson U, Cavani S. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. ECA NewsL 2012;29:7-25.
27. AMSTAR team. AMSTAR 2 – The new and improved AMSTAR [En ligne]. Ottawa: BRI; 2022.
<https://amstar.ca/Amstar-2.php>
28. International Network of Agencies for Health Technology Assessment. Grille pour la lecture et l'élaboration des rapports d'évaluation de technologies de santé [En ligne]. Edmonton: INAHTA; 2001.
[https://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA_HTA_Checklist_Fran% c3 %a7ais.pdf](https://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA_HTA_Checklist_Fran%c3%a7ais.pdf)
29. The AGREE Collaboration. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique. Traduction française de la grille AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument). Paris: ANAES; 2002.
<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/grille.pdf>
30. 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>
31. 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>
32. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Déficiences intellectuelles. Paris: INSERM; 2017.
33. 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>
34. 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>
35. 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>
36. 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>
37. Association des cytogénéticiens de langue française. Guide de bonnes pratiques en cytogénétique. Version 3 : ACLF; 2014.
<http://www.eacfl.org/docs/GBPcyto/Guidelines-2014.pdf>
38. Shapiro K. Assessment of learning difficulty and cognitive delay. BMJ Best Practice 2022.
39. 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_ChromoMicroIntelDisabil.pdf
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. 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>
45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. 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/evaluation-de-lenfant-ayant-un-retard-global-du-developpement-ou-un-handicap-intellectuel>

49. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker 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>

50. 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>

51. 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>

Abréviations et acronymes

ACM	Analyse chromosomique sur microréseau
ARS	Agences régionales de santé
CGH	<i>Comparative genomic hybridization</i>
CRM	Centres de référence maladies rares
CNV	<i>Copy number variants</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders</i>
DI	Déficience intellectuelle
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridation</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
LC	Liste complémentaire
LOH	<i>Loss of heterozygosity</i>
MLPA	<i>Multiplex ligation-dependent probe amplification</i>
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
PIEV	Pénétrance Incomplète et/ou Expressivité Variable
RBP	Recommandations de bonne pratique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PSTIC	Programme de soutien aux techniques innovantes, coûteuses ou non
QMPS	<i>Quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments</i>
F	
qPCR	<i>Quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>
RGD	Retard global du développement
SNP	<i>Single nucleotide polymorphisms</i>
SHD	Séquençage à haut débit
STHD	Séquençage très haut débit
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TDI	Trouble du développement intellectuel
TND	Troubles du neurodéveloppement
TSA	Trouble du spectre de l'autisme
VOUS	Variants of unknown significance
VPN	Valeurs prédictives négatives
VPP	Valeurs prédictives positives

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

