



Rapport d'activité 2024

Commission d'évaluation
des technologies de
santé diagnostiques,
pronostiques et
prédictives

CEDiag

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

20 ANS
D'ÉCLAIRAGE
SCIENTIFIQUE

Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

Sommaire

Édito	4
1. La commission	5
2. Activité	7
2.1. Chiffres clés	7
2.2. Évaluations d'actes professionnels	9
2.2.1. Évaluations finalisées	9
2.2.2. Protocoles d'évaluations en cours	16
2.3. Évaluations de médicaments à visée diagnostique et prédictive	17
2.4. Travaux méthodologiques	18
2.5. Actions d'accompagnement	18
2.6. Comité d'interface	18
3. Perspectives	19

Édito

Après sa création en 2023, la CEDiag termine fin 2024 sa deuxième année d'existence. Grâce à la complémentarité, la forte implication et la très grande qualité de ses membres, la CEDiag apporte désormais une forte valeur ajoutée dans l'examen des évaluations d'actes professionnels ou de médicaments à visée diagnostique, pronostique ou prédictive, consolidant ainsi les avis pris en aval par le Collège ou la commission de la transparence en vue de leur remboursement.

L'activité 2024 de la CEDiag est principalement marquée par l'ensemble des travaux portant sur les actes onéreux de biologie médicale et d'anatomocytopathologie inscrits au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN 1.0). En effet, après la réalisation de l'ensemble des travaux préparatoires, cette thématique très vaste, qui verra la réalisation sur plusieurs années de 127 évaluations couvrant près de 900 situations cliniques, a débuté sa phase opérationnelle d'évaluation. Ainsi, la CEDiag a pu examiner les premières évaluations d'actes de séquençage haut débit ciblé en génétique somatique des cancers et de PCR multiplex dans des pathologies infectieuses. De plus, la CEDiag s'est également prononcée sur le cadre des premières évaluations d'actes de séquençage haut débit ciblé en génétique constitutionnelle, pour les maladies rares et en pharmacogénétique. Par ailleurs, en capitalisant sur l'expérience acquise lors de ces premières évaluations, la CEDiag a également élaboré les principes d'évaluation de ces actes en lien avec le service d'évaluation des actes professionnels (SEAP).

Je tiens d'ailleurs à féliciter le SEAP pour son professionnalisme et pour la très grande qualité et la robustesse méthodologique des évaluations réalisées puis présentées à la CEDiag pour examen, quelles que soient les thématiques abordées.

Je tiens également à souligner toutes les actions d'accompagnement mises en œuvre par le SEAP auprès des porteurs de projet, qu'ils soient professionnels de santé ou industriels. Cet accompagnement est essentiel pour ne pas laisser de côté des tests dont l'apport peut être majeur pour le parcours de soins des patients. Cette année, sous l'impulsion de Cédric Carbonneil que je tiens à remercier pour son rôle, cet accompagnement s'est exercé aussi bien en amont d'évaluations examinées par la CEDiag, qu'en aval, lorsque cette dernière estime que des études complémentaires sont requises, comme ce fut le cas pour Endotest ou les TROD triplex grippe/Covid-19/VRS.

En effet, nous assistons aujourd'hui à un changement de paradigme pour le diagnostic, avec des tests qui permettront désormais d'adapter avec précision la prise en charge thérapeutique des patients, de limiter la survenue d'effets indésirables ou d'être au plus près des patients. La CEDiag a donc l'ambition de faciliter cet accès à l'innovation afin de permettre aux Français d'accéder rapidement aux modalités diagnostiques et prédictives de demain.

Enfin, nous espérons tous aussi qu'elle sera l'année qui verra la CEDiag devenir une commission réglementée, rendant ses propres avis aux pouvoirs publics, ce qui permettra de simplifier les procédures administratives et de réduire les délais d'évaluation.



Pr Anne-Claude Crémieux

Présidente de la commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives, membre du Collège de la HAS

1. La commission

La commission d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives (CE-Diag) a été créée par la décision du Collège de la HAS du 6 avril 2023.

La CEDiag contribue à l'évaluation des technologies de santé à visée diagnostique, pronostique et prédictive, qu'elles soient des actes professionnels (examens de radiologie, de médecine nucléaire, de biologie médicale, d'anatomocytopathologie...), des médicaments à visée diagnostique (médicaments radiopharmaceutiques, produits de contraste en imagerie...) ou des dispositifs médicaux (autotests...). Ces évaluations ont principalement pour objectif l'éclairage des décideurs en vue de la prise en charge de ces technologies de santé par l'Assurance maladie.

La CEDiag est une instance scientifique pluridisciplinaire composée de médecins, pharmaciens, de spécialistes en méthodologie et de membres d'associations de patients/usagers. Elle dispose ainsi d'une expertise collégiale intégrant l'ensemble des acteurs impliqués dans les différentes étapes d'un examen diagnostique, pronostique ou prédictif : les prescripteurs, les opérateurs, les cliniciens utilisateurs des résultats de l'examen et les patients/usagers.

Missions

- Préparer les délibérations du Collège portant sur :
 - l'évaluation d'un acte professionnel à visée diagnostique, pronostique ou prédictive en vue de son inscription, modification d'inscription ou radiation de la liste des actes et prestations remboursables prévue à l'article L. 162-1-7 du CSS. Dans ce cadre, la commission examine notamment les notes de cadrage et les rapports d'évaluation avant adoption par le Collège ;
 - l'encadrement de technologies de santé (actes, procédés, techniques et méthodes, dispositifs médicaux, médicaments) à visée diagnostique, pronostique ou prédictive nécessitant un encadrement spécifique pour des raisons de santé publique ou susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées conformément à l'article L. 1151-1 du Code de la santé publique.
- Apporter son expertise aux autres commissions règlementées dans le cadre de l'évaluation de technologies diagnostiques, pronostiques ou prédictives, et notamment par :
 - la commission de la transparence (CT) pour l'évaluation :
 - d'un médicament requérant un test compagnon pour la stratification de son utilisation,
 - d'un médicament radiopharmaceutique utilisé lors d'un acte de médecine nucléaire,
 - d'un médicament produit de contraste utilisé lors d'un acte de radiologie ;
 - la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) pour l'évaluation de dispositifs médicaux à usage individuel et à visée exclusivement diagnostique, pronostique et prédictive (hors implantables) ;
 - la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) pour l'évaluation de tests intégrés dans les stratégies de dépistage.
- Être sollicitée par le président de la HAS pour apporter son expertise à une intercommission associant la CT et la CNEDiMTS en cas d'examen d'un produit de santé à visée diagnostique exclusive entrant dans le champ de l'intercommission.
- Préparer, en lien avec les services compétents de la direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation (DEAI), des guides méthodologiques portant sur l'évaluation des technologies diagnostiques, en vue de leur adoption par le Collège.

- Se voir confier par le Collège des travaux, études ou consultations que celui-ci juge utiles à la préparation de ses délibérations.

[En savoir plus](#)

2. Activité

Au cours de cette deuxième année d'existence, la CEDiag a examiné 10 évaluations d'actes professionnels et de médicaments à visée diagnostique et a réalisé plusieurs travaux méthodologiques en lien avec le SEAP.

En 2024, la CEDiag a été particulièrement active dans le champ des [évaluations des actes innovants onéreux de biologie médicale et d'anatomocytopathologie, actuellement inscrits au référentiel des actes innovants hors nomenclature \(RIHN\) dit « 1.0 »](#), en réponse à une saisine pluriannuelle de la direction générale de l'Offre de soins (DGOS). Ces actes impliquent des techniques de biologie moléculaire, utilisées potentiellement à des fins de diagnostic, de pronostic, de décision thérapeutique ou de suivi, dans trois champs :

- les cancers, avec le séquençage haut débit ciblé de panels de gènes en génétique somatique (non héréditaire) ;
- les maladies infectieuses, avec les tests par amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dont les plus connus sont les PCR (*Polymerase Chain Reaction* en anglais) pour la détection d'agents infectieux ;
- les maladies rares, avec le séquençage haut débit de panels de gènes en génétique constitutionnelle (héréditaire).

Compte tenu des pathologies concernées (cancers, maladies infectieuses et maladies rares), le périmètre d'évaluation est extrêmement large avec 127 évaluations d'actes de biologie moléculaire à mener, couvrant près de 900 situations cliniques. Pour répondre à la saisine ministérielle, [un programme pluriannuel d'évaluation a été construit pour chacun des trois champs, en concertation avec tous les acteurs concernés, après enquêtes de pratique](#)¹.

Ainsi, après les travaux préparatoires menés de 2021 à 2023, 2024 a vu le démarrage opérationnel des évaluations, avec l'examen de 6 premières évaluations : 3 pour séquençage haut débit ciblé de panels de gènes en génétique somatique et 3 pour les TAAN multiplex en pathologies infectieuses. Sur la base de ces premières évaluations, la CEDiag, en lien avec le SEAP, a également travaillé sur l'élaboration des principes d'évaluation pour chacun de ces deux champs. Par ailleurs, les fiches méthodes des 3 premières évaluations de séquençage haut débit de panels de gènes en génétique constitutionnelle ont également été examinées par la CEDiag.

Le diagnostic dans le champ des maladies rares a également fait l'objet d'autres travaux de la CEDiag avec la poursuite de l'évaluation de la détection de mutations par expansion de nucléotides.

Enfin, la CEDiag a également été présente dans le champ de l'imagerie, avec la finalisation de l'évaluation de l'échographie de contraste hépatique (volet 2 : en cas de suspicion de carcinome hépatocellulaire (CHC) chez un adulte à haut risque : cirrhose, VHB, antécédent de CHC) et avec l'évaluation de deux médicaments à visée diagnostique : des produits de contraste gadolinés pour IRM dans de multiples indications.

2.1. Chiffres clés

¹ Pour en savoir plus : [Haute Autorité de santé – Évaluation d'actes professionnels de biologie médicale et d'anatomocytopathologie en sortie du référentiel des actes innovants hors nomenclature \(RIHN\)](#)

Chiffres clés

La CEDIag a examiné

8 rapports d'évaluation d'actes professionnels ayant conduit à rendre **70 avis** sur le SA des actes :



SA suffisant

Parmi les **60 avis avec SA suffisant**, **12** ont bénéficié d'une ASA II, **46** d'une ASA III et **2** ASA V

2

projet d'avis portant sur des médicaments diagnostiques (ensuite validés par la CT)

7

documents de protocoles d'évaluation

- 1 note de cadrage et
- 6 fiches méthodes

Par ailleurs dans le cadre des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives, **40 actions d'accompagnement ont été réalisées**

23

rencontres d'orientation stratégiques

8

rencontres précoces

9

rendez-vous pré-dépôt

2.2. Évaluations d'actes professionnels

En 2024, la CEDiag s'est prononcée sur des actes professionnels en vue :

- d'inscrire ou de radier ces actes de la liste des actes et prestations remboursables prévue à l'article L. 162-1-7 du CSS ;
- de définir ou d'actualiser les indications de ces actes, dans une logique de pertinence des soins.

Dans ce contexte, il est rappelé que la commission examine les notes de cadrage (préalablement à l'évaluation) puis les rapports ou avis (en fin d'évaluation) en préparation pour le Collège de la HAS qui rend l'avis final.

2.2.1. Évaluations finalisées

En 2024, la CEDiag a examiné 8 évaluations réalisées selon la méthode générale² portant sur des actes à visée diagnostique, pronostique ou prédictive. Ces évaluations ont été réalisées en réponse à des demandes émanant de conseils nationaux professionnels (n = 1) ou à des saisines institutionnelles par la CNAM et/ou le ministère chargé de la Santé (n = 7).

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon – Recherche des altérations moléculaires somatiques

Ce travail s'inscrit dans le cadre du programme pluriannuel d'évaluation des actes onéreux inscrits au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) 1.0.

L'objectif de cette évaluation a été de déterminer l'intérêt du recours au séquençage haut débit ciblé (ou NGS, pour *Next Generation Sequencing*) d'un panel de gènes pour préciser la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), dans le cadre des soins courants. Il s'agit de définir les performances diagnostiques de cet acte, les altérations moléculaires d'intérêt et la place de cette technique dans la stratégie de prise en charge des patients atteints du CBNPC.

La méthode utilisée pour la présente évaluation a reposé sur (1) une analyse critique de la littérature synthétique et des opinions professionnelles identifiées par une recherche systématique et sélectionnées sur des critères explicites ; (2) l'identification (a) du niveau de preuve d'actionnabilité clinique des altérations moléculaires établi par la classification ESCAT de l'[European Society for Medical Oncology](#), (b) des avis favorables de la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé – et à défaut des décisions d'octroi d'accès compassionnel par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – relatifs aux thérapies ciblées concernées ; et (3) le recueil du point de vue collectif des parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients et d'utilisateurs concernés par le sujet), ainsi que des remarques des institutions publiques de santé.

Sur cette base, la Haute Autorité de santé estime que l'acte de séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes réalisé sur biopsie tissulaire chez des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules est justifié dans les situations suivantes :

- aux stades localement avancés et métastatiques ;
- au diagnostic et en cas de progression ;
- pour la recherche et l'analyse d'un panel comprenant les gènes suivants : EGFR, KRAS, BRAF, RET, ALK, ROS1.

² [Haute Autorité de santé \(has-sante.fr\)](#). Pour rappel, seuls les actes évalués selon la méthode générale font l'objet d'un examen en commission. En cas de recours à la méthode rapide, l'examen et la validation sont directement réalisés par le Collège de la HAS.

En situation d'urgence, l'approche monogénique doit être privilégiée.

La recherche et l'analyse par séquençage haut débit ciblé des gènes dont la caractérisation moléculaire conditionne le recours à un traitement disposant d'un accès précoce seront prises en charge par le référentiel des actes innovants hors nomenclature, comme spécifié par décret.

À noter que le statut mutationnel des gènes MET et NTRK1/2/3 conditionne le recours à une thérapie ciblée disposant d'un accès compassionnel octroyé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (les modalités de financement sont en cours de définition).

[Consultez l'évaluation](#)

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des tumeurs stromales gastro-intestinales

Ce travail s'inscrit dans le cadre du programme pluriannuel d'évaluation des actes onéreux inscrits au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) 1.0.

L'objectif de cette évaluation a été de déterminer l'intérêt du recours au séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes pour préciser la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), dans le cadre des soins courants. Il s'agit de définir l'utilité clinique de cet acte, les altérations moléculaires d'intérêt et la place de cette technique dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de ces tumeurs.

La méthode utilisée pour la présente évaluation a reposé sur (1) une analyse critique de la littérature synthétique et des opinions professionnelles identifiées par une recherche systématique et sélectionnées sur des critères explicites ; (2) l'identification (a) du niveau de preuve d'actionnabilité clinique des altérations moléculaires établi par la classification ESCAT de l'*European Society for Medical Oncology*, (b) des avis favorables de la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé – et à défaut des décisions d'octroi d'accès compassionnel par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – relatifs aux thérapies ciblées concernées ; et (3) le recueil du point de vue collectif des parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients et d'utilisateurs concernés par le sujet), ainsi que des remarques des institutions publiques de santé.

Sur cette base, la Haute Autorité de santé estime que l'acte de séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes réalisé chez des patients présentant une tumeur stromale gastro-intestinale est justifié dans les situations suivantes :

- pour le séquençage et l'analyse des gènes KIT et PDGFRA :
 - en cas de tumeurs stromales gastro-intestinales localisées à risque intermédiaire ou à risque élevé de récurrence, localement avancées ou métastatiques,
 - en cas de suspicion de tumeur stromale gastro-intestinale chez un patient dont l'histologie s'est avérée non contributive pour poser le diagnostic (cas complexe) ;
- pour le séquençage et l'analyse des gènes NTRK1/2/3 (ARN) :
 - en cas de tumeurs stromales gastro-intestinales sauvages pédiatriques au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute pouvant bénéficier d'un traitement.

La Haute Autorité de santé estime que le séquençage haut débit ciblé devrait être réalisé sur biopsie tissulaire ou pièce opératoire le cas échéant.

À noter que la recherche et l'analyse par séquençage haut débit ciblé des gènes dont la caractérisation moléculaire conditionne le recours à un traitement disposant d'un accès précoce seront prises en charge par le référentiel des actes innovants hors nomenclature, comme spécifié par décret.

[Consultez l'évaluation](#)

Séquençage haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale de la leucémie lymphoïde chronique

Ce travail s'inscrit dans le cadre du programme pluriannuel d'évaluation des actes onéreux inscrits au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) 1.0.

L'objectif de cette évaluation a été de déterminer l'intérêt du recours au séquençage haut débit ciblé (ou NGS, pour *Next Generation Sequencing*) d'un panel de gènes pour préciser la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique, dans le cadre des soins courants. Il s'agit de définir les altérations moléculaires pertinentes à rechercher dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique et de définir la place du NGS dans la recherche des altérations moléculaires identifiées.

La méthode utilisée pour la présente évaluation a reposé sur le (1) une analyse critique de la littérature synthétique et des opinions professionnelles identifiées par une recherche systématique et sélectionnées sur des critères explicites ; (2) l'identification du (a) niveau de preuve d'actionnabilité clinique des altérations moléculaires établi par les classifications OncoKB et TOPOGRAPH, (b) des avis favorables de la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé – et à défaut des décisions d'octroi d'accès compassionnel par l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé – relatifs aux thérapies ciblées concernées ; (3) l'avis d'un expert ; et (4) le recueil du point de vue collectif des parties prenantes (organismes professionnels, associations de patients et d'usagers concernés par le sujet), ainsi que des remarques des institutions publiques de santé.

Sur cette base, la HAS estime que la réalisation du séquençage haut débit ciblé dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique est justifiée dans les situations suivantes :

- recherche des mutations TP53 et IGHV avant la mise sous traitement de première ligne chez tous les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique symptomatique ;
- recherche de la mutation TP53 avant tout changement de ligne de traitement chez tous les patients en rechute symptomatique ;
- recherche des mutations TP53, BTK et PLCG2 avant tout changement de ligne de traitement chez les patients en rechute symptomatique après la prise des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton ;
- recherche des mutations TP53 et BCL2 avant tout changement de ligne de traitement chez les patients en rechute symptomatique après la prise des inhibiteurs BCL2 ;
- recherche des mutations TP53, BTK, PLCG2 et BCL2 avant tout changement de ligne de traitement chez les patients en rechute symptomatique après la prise des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton et des inhibiteurs BCL2.

À noter que la recherche et l'analyse par NGS ciblé des gènes dont la caractérisation moléculaire conditionne le recours à un traitement disposant d'un accès précoce seront prises en charge par le référentiel des actes innovants hors nomenclature, comme spécifié par décret.

[Consultez l'évaluation](#)

Intérêt des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales

Ce travail s'inscrit dans le cadre du programme pluriannuel d'évaluation des actes onéreux inscrits au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) 1.0.

L'objectif de cette évaluation a été de déterminer l'intérêt du recours à la technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex pour la prise en charge des infections gastro-intestinales (IGI) dans le cadre des soins courants. Il a consisté à définir l'utilité clinique de cet acte, les indications cliniques, les panels d'agents infectieux à rechercher et la place de cette technique dans la stratégie de prise en charge médicale des patients atteints d'infections gastro-intestinales.

La méthode utilisée pour la présente évaluation a reposé sur (1) une analyse critique de la littérature synthétique et des opinions professionnelles identifiées par une recherche systématique et sélectionnées sur des critères explicites ; et (2) le recueil du point de vue collectif des parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients et d'usagers concernés), ainsi que des remarques des institutions publiques de santé.

La HAS considère que l'identification d'agents infectieux par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) présente un intérêt clinique pour les patients dans la prise en charge médicale des infections gastro-intestinales, que ce soit en ville ou à l'hôpital.

La recherche étiologique d'agents pathogènes à identifier dans les IGI par TAAN multiplex repose sur l'utilisation de trois panels (bactérien, parasitaire et viral) permettant d'ajuster les examens diagnostiques selon le contexte clinique. La composition pertinente de ces panels est détaillée dans le présent rapport d'évaluation. Les modalités de prise en charge des IGI par TAAN multiplex (indications et types de panels à utiliser) sont présentées dans l'algorithme décisionnel.

À noter que le recours à la TAAN multiplex pour l'identification d'agents pathogènes doit respecter des exigences de performance diagnostique et des conditions de réalisation.

[Consultez l'évaluation](#)

Intérêt des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections respiratoires basses

Ce travail s'inscrit dans le cadre du programme pluriannuel d'évaluation des actes onéreux inscrits au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) 1.0. L'objectif de la présente évaluation a été de déterminer l'intérêt du recours à la technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge des infections respiratoires basses dans le cadre des soins courants. Il s'agit de définir l'utilité clinique de cet acte, les indications cliniques, les panels d'agents infectieux à rechercher et la place de cette technique dans la stratégie de prise en charge médicale des patients atteints d'infections respiratoires basses.

La méthode générale d'évaluation des actes professionnels de la HAS a été suivie pour répondre à ces objectifs. Cette méthode a inclus : i) une recherche bibliographique systématique réalisée selon les critères de sélection PICOT avec analyse critique des faits publiés en suivant la méthodologie GRADE ; ii) la consultation d'experts individuels (professionnels et patients) ; et iii) le recueil du point de vue de parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients) concernées par le sujet.

Les TAAN ne sont pas recommandées en ambulatoire pour la pneumonie aiguë communautaire. Elles sont toutefois indiquées à l'hôpital dans des contextes spécifiques tels que les périodes épidémiques, l'immunodépression ou les pneumonies graves. Pour la bronchite aiguë, leur utilisation n'est pas recommandée. Pour les exacerbations aiguës de BPCO, ces techniques sont réservées aux soins critiques. Enfin, pour la bronchiolite aiguë du nourrisson, les TAAN ne sont pas recommandées en routine.

Trois panels sont proposés : le panel quadriplex (SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B, VRS), le panel multiplex sur prélèvement haut et le panel multiplex sur prélèvement bas. La composition de ces panels est détaillée dans le rapport d'évaluation. À noter que le recours aux TAAN multiplex pour l'identification d'agents pathogènes doit respecter des exigences de performance diagnostique ainsi que des conditions de réalisation.

[Consultez l'évaluation](#)

Intérêt des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) multiplex dans la prise en charge médicale des infections neuroméningées

Ce travail s'inscrit dans le cadre du programme pluriannuel d'évaluation des actes onéreux inscrits au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) 1.0.

L'objectif de cette évaluation a été de déterminer l'intérêt du recours à la technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) notamment multiplex dans la prise en charge des infections neuroméningées dans le cadre des soins courants. Il s'agit de définir l'utilité clinique de cet acte, les indications cliniques, les panels d'agents infectieux à rechercher et la place de cette technique dans la stratégie de prise en charge médicale des patients atteints de ces infections.

La méthode standard d'évaluation des actes professionnels de la HAS a été suivie pour répondre à ces objectifs. Cette méthode a inclus : i) une recherche bibliographique systématique réalisée avec analyse critique des faits publiés ; ii) la consultation d'experts individuels (professionnels et patients) ; et iii) le recueil du point de vue de parties prenantes (organismes professionnels et associations de patients) concernées par le sujet.

Dans le cadre des infections neuroméningées, les TAAN sont réservées aux personnes admises aux urgences ou hospitalisées.

Les TAAN sont indiquées sous forme simplex dans les indications ci-après :

- les paralysies flasques aiguës : recherche des entérovirus EV-D68 et EV-A71 en population pédiatrique dans le liquide cérébro-spinal (LCS) complétée si besoin par une recherche dans le sang, la zone oro-pharyngée et les selles ;
- les abcès cérébraux pour la recherche chez les personnes à risque de *M. tuberculosis* sur pus d'abcès ou de *T. gondii* dans le LCS ;
- les méningites et encéphalites : il faut distinguer d'une part, (i) les méningites à LCS trouble où leur utilisation est recommandée uniquement en cas de forte suspicion d'atteinte bactérienne malgré un examen direct du LCS négatif ou si sa mise en culture est négative à 24 h alors que l'examen direct était positif (recherche dans le LCS de *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *L. monocytogenes* si patient à risque), (ii) d'autre part, les méningites et méningo-encéphalites à LCS clair où les TAAN simplex recherchant les virus HSV, VZV, entérovirus et parechovirus sont recommandées en première intention.

Vis-à-vis des TAAN multiplex, deux panels bactériens sont proposés dans les méningites à LCS trouble uniquement chez le nouveau-né et le jeune nourrisson ayant reçu une antibiothérapie probabiliste en amont de la ponction lombaire en raison du risque important dans ce contexte de cultures de LCS négatives à 24 h chez une population particulièrement fragile où la quantité prélevable de LCS peut être plus limitée.

Dans les méningites et méningo-encéphalites à LCS clair, deux panels viraux sont proposés cette fois en alternative aux TAAN simplex recommandées en première intention.

Dans ces deux indications, le recours à l'un, à l'autre ou à l'association des deux panels est déterminé par le clinicien en fonction des contextes clinique et épidémiologique.

La composition des panels, les exigences de performance diagnostique attendues ainsi que les conditions de réalisation sont détaillées dans le rapport d'évaluation.

[Consultez l'évaluation](#)

Détection de mutations par expansion de nucléotides : volet 2

Cette évaluation répond à une saisine de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie souhaitant que la HAS se prononce sur l'opportunité du transfert éventuel de l'acte de détection de mutation par expansion de nucléotides de la liste complémentaire vers la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM). Cet acte est réalisé principalement pour le diagnostic de maladies neurologiques rares, graves et invalidantes. Dans le cadre de ce second volet d'évaluation, la HAS a évalué l'intérêt médical de cet acte dans le contexte de dystrophies myotoniques de type 1 (maladie de Steinert) et de type 2 (*proximal myotonic myopathy*), de la sclérose latérale amyotrophique et/ou de la démence fronto-temporale avec mutation du gène C9orf72, et de l'atrophie musculaire spino-bulbaire (maladie de Kennedy).

Sur la base de l'ensemble des éléments recueillis et analysés, la HAS a rendu les conclusions suivantes. Il apparaît médicalement pertinent de proposer une recherche de mutation par expansion de nucléotides :

- dans le cadre de la dystrophie myotonique de type 1, de la sclérose latérale amyotrophique et/ou de la démence fronto-temporale et de la maladie de Kennedy dans le contexte postnatal chez des patients symptomatiques ou chez des personnes asymptomatiques apparentées, pour le diagnostic prénatal et préimplantatoire ;
- dans le cadre de la dystrophie myotonique de type 2 pour le diagnostic postnatal chez des patients symptomatiques ou chez des personnes asymptomatiques majeures apparentées.

En revanche, à ce jour, et sur la base de cette évaluation qui vise à rendre un avis sur l'inscription à la NABM, il n'y a pas encore suffisamment d'éléments permettant d'identifier une pertinence médicale à la recherche de mutation par expansion de nucléotides responsable de la dystrophie myotonique de type 2 dans le cadre du diagnostic prénatal ou préimplantatoire ; la recherche de cette mutation, sauf exception, n'est pas demandée dans ce contexte en France.

Il est rappelé l'importance de la discussion puis de la validation des indications du diagnostic prénatal ou préimplantatoire en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, quelle que soit la maladie considérée.

[Consultez l'évaluation](#)

Indications de l'échographie de contraste lors de suspicion de carcinome hépatocellulaire (CHC) chez un adulte à haut risque (cirrhose, VHB, antécédent de CHC)

Le CNP de radiologie (G4) a demandé à la HAS d'évaluer le bénéfice/risque d'une échographie de contraste du foie (ECUS) mise en œuvre après une IRM ou un scanner multiphasique non concluants auprès d'adultes à haut risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) présentant un à deux nodules supracentimétriques. L'évaluation réalisée en réponse à cette demande a eu pour but : de clarifier la place de l'ECUS au sein des stratégies de caractérisation ; de définir ses conditions de réalisation ; et d'apprécier le bien-fondé de son inscription à la CCAM.

Cette évaluation s'est appuyée sur la conduite d'une revue systématique de la littérature (2000-2024) ainsi que sur le recueil de l'opinion argumentée des patients et professionnels de santé qui ont été consultés comme experts ou comme parties prenantes. Elle a porté sur cinq champs ciblant l'intérêt diagnostique, la sécurité, les enjeux organisationnels, les préférences et attentes des patients ainsi que les conditions de réalisation de l'ECUS.

Les faits publiés, de faible à très faible niveau de preuve, et les opinions réunies conduisent à conclure que l'ECUS présente une balance bénéfices/risques favorable et constitue une alternative envisageable dans les indications suivantes :

- caractérisation non invasive de 2^e ligne ;
- une ECUS peut être mise en œuvre en 2^e ligne chez les sujets à haut risque de CHC pour préciser la caractérisation de 1 à 2 nodules ≥ 1 cm présentant à l'IRM ou au scanner multiphasique un seul critère majeur de CHC (rehaussement artériel ou lavage isolé non périphérique portal ou tardif) ou aucun critère majeur de CHC sur un examen complet mais de qualité insuffisante et non corrigible par sa simple réitération ;
- à cette 2^e ligne, l'ECUS n'est pas indiquée si l'IRM ou le scanner suspectent une lésion maligne autre qu'un CHC ; une IRM ou un scanner peuvent lui être préférés si la visibilité du nodule à l'échographie n'est pas certaine ; dans les autres cas, la modalité choisie (IRM, scanner, ECUS) diffère de celle non concluante en 1^{re} ligne et dépend de son accessibilité et de ses contre-indications ;
- caractérisation non invasive de 1^{re} ligne ;
- une ECUS peut être envisagée en 1^{re} ligne chez les sujets à haut risque de CHC pour caractériser 1 à 2 nodules ≥ 1 cm en cas de contre-indication à l'IRM et au scanner multiphasique.

La mise en œuvre de l'ECUS dans ces indications nécessite d'appliquer les conditions de réalisation définies dans ce rapport en accord avec les professionnels, ce qui sous-tend notamment un respect des contre-indications et précautions d'emploi du SonoVue[®] ainsi que l'implication d'un radiologue spécifiquement formé à cet acte (limiter la variabilité interopérateur) et assisté d'un professionnel de santé habilité à injecter le produit de contraste. Cette mise en œuvre nécessite également de recourir à son issue à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de définir la prise en charge optimale du patient.

La population cible à associer à ces indications d'ECUS demeure inconnue.

À noter que cette évaluation a intégré la dimension organisationnelle, via notamment l'évaluation de contraintes organisationnelles différentielles entre échographie de contraste, scanner et IRM. Par ailleurs, cette évaluation a également analysé les préférences et les attentes des patients, notamment en matière de recours à ces différents examens d'imagerie.

[Consultez l'évaluation](#)

2.2.2. Protocoles d'évaluations en cours

En complément de l'examen sur les évaluations finalisées, la CEDiag se prononce également systématiquement en début d'évaluation d'actes professionnels pour examiner les notes de cadrage, c'est-à-dire les protocoles des évaluations à conduire. Ainsi, les notes de cadrage détaillent le contexte, les cibles, les enjeux, les objectifs, les questions à traiter (dont la définition de la population d'intérêt, de l'intervention à évaluer, du comparateur cliniquement pertinent et des critères d'évaluation), les modalités de réalisation et de consultation et le calendrier prévisionnel d'une évaluation. En 2024, la CEDiag s'est ainsi prononcée sur une note de cadrage d'évaluation qui sera finalisée en 2025, issue d'une saisine conjointe de l'UNCAM et la DGOS (acte de la liste complémentaire).

Note de cadrage – Dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) kappa et lambda dans les gammopathies monoclonales

Cette note de cadrage a permis de définir le protocole d'évaluation du dosage sérique des chaînes légères libres (CLL) kappa et lambda dans les gammopathies monoclonales.

Les travaux d'évaluation à venir viseront à définir l'intérêt du dosage sérique des CLL dans cinq indications appartenant à l'entité nosologique des gammopathies monoclonales :

- les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) ;
- les gammopathies monoclonales de signification clinique (GMSC), dont les gammopathies monoclonales à expression rénale et les gammopathies monoclonales à expression neurologique et l'amylose AL ;
- le plasmocytome solitaire (PS) ;
- le myélome multiple indolent (MMI) ;
- le myélome multiple (MM).

En cas d'intérêt démontré, l'évaluation s'attachera à décrire les conditions de réalisation de l'acte et l'impact organisationnel de sa diffusion. L'ensemble de ces données permettront d'apprécier le bien-fondé de l'inscription du dosage sérique des CLL à la nomenclature des actes de biologie médicale.

[Consultez la note de cadrage](#)

Fiches méthodes

En complément des notes de cadrage, la CEDiag a également examiné 6 fiches méthodes relatives à 6 évaluations d'actes onéreux du RIHN 1.0 qui verront leurs finalisations au cours du premier semestre 2025 :

- Séquençage haut débit d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des cardiomyopathies héréditaires ;
- Séquençage haut débit d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale des aminoacidopathies ;
- Séquençage haut débit d'un panel de gènes pharmacogénétiques pour les traitements d'oncologie et des soins de support ;
- Séquençage haut débit d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon sur biopsie liquide (ADN tumoral circulant) ;
- Séquençage haut débit ciblé dans la prise en charge du myélome multiple ;

- Séquençage haut débit ciblé dans la prise en charge des sarcomes (hors GIST).

2.3. Évaluations de médicaments à visée diagnostique et prédictive

En 2024, la CEDiag a apporté son expertise diagnostique et prédictive à la CT pour l'évaluation de deux médicaments produits de contraste pour IRM. À noter qu'il s'agissait ici du même principe actif pour les deux médicaments (gadopiciéno), mais commercialisé par deux industriels différents avec deux développements cliniques différents.

Il est rappelé que les avis en vue du remboursement des médicaments (et notamment les appréciations sur le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu) sont rendus par la CT, conformément à la législation en vigueur.

ELUCIREM (gadopiciéno)

Indications et place dans la stratégie diagnostique :

Usage diagnostique uniquement, chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec rehaussement du contraste pour améliorer la détection et la visualisation des pathologies avec perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et/ou présentant une vascularisation anormale dans les organes suivants :

- le cerveau, le rachis et autres tissus associés au système nerveux central (SNC) ;
- le foie, le rein, le pancréas, le sein, le poumon, la prostate et le système musculo-squelettique.

ELUCIREM (gadopiciéno), en tant que produit de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, est un médicament de première intention, au même titre que les autres produits de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire.

Il a été souligné l'intérêt potentiel de pouvoir disposer d'un produit de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique ayant une dose de gadolinium inférieure de moitié à celle des autres produits de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, entraînant une accumulation moindre de gadolinium dans les tissus et les organes.

[Consultez l'avis correspondant de la CT](#)

VUEWAY (gadopiciéno)

Indication et place dans la stratégie diagnostique :

Usage diagnostique uniquement, chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec rehaussement du contraste pour améliorer la détection et la visualisation des pathologies avec perturbation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et/ou présentant une vascularisation anormale dans les organes suivants :

- le cerveau, le rachis et autres tissus associés au système nerveux central (SNC) ;
- le foie, le rein, le pancréas, le sein, le poumon, la prostate et le système musculo-squelettique.

VUEWAY (gadopiciéno), en tant que produit de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, est un médicament de première intention, au même titre que les autres produits de contraste

à base de gadolinium de structure macrocyclique, lorsqu'un examen par IRM avec produit de contraste est nécessaire.

Il a été souligné l'intérêt potentiel de pouvoir disposer d'un produit de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique ayant une dose de gadolinium inférieure de moitié à celle des autres produits de contraste à base de gadolinium de structure macrocyclique, entraînant une accumulation moindre de gadolinium dans les tissus et les organes.

[Consultez l'avis correspondant de la CT](#)

2.4. Travaux méthodologiques

Principes d'évaluation

En 2024, les travaux méthodologiques de la CEDIag se sont principalement focalisés sur la définition des principes d'évaluation des actes :

- de séquençage haut débit ciblé (panels de gènes) en génétique somatique des cancers ;
- de détection du génome infectieux par technique d'amplification des acides nucléiques (TAAN) en simplex ou multiplex dans les pathologies infectieuses.

Ces actes sont actuellement inscrits au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN 1.0) qui en assure leur prise en charge temporaire. La direction générale de l'Offre de soins (DGOS) a sollicité l'évaluation de l'ensemble de ces actes onéreux dans le cadre d'une saisine pluriannuelle visant à apprécier le bien-fondé de leur inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et/ou à la classification commune des actes médicaux (CCAM) en vue d'en assurer une prise en charge pérenne par la collectivité (article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale).

[Consultez les principes d'évaluation des actes séquençage haut débit ciblé \(panels de gènes\) en génétique somatique des cancers](#)

2.5. Actions d'accompagnement

En 2024, le SEAP a réalisé 40 actions d'accompagnement auprès de porteurs de projet pour des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives (soit le double de l'activité 2023), dont 23 [rencontres d'orientations stratégiques](#), 8 [rencontres précoces](#) et 9 [rendez-vous pré-dépôt](#).

2.6. Comité d'interface

2024 a vu la mise en place du comité d'interface de la CEDIag, instance permettant un dialogue direct entre la CEDIag et les instances industrielles représentatives (SIDIV, SNITEM, LEEM) concernées par l'évaluation des technologies de santé à visée diagnostique, pronostique et prédictive. Deux réunions du comité d'interface se sont déroulées en 2024.

3. Perspectives

Poursuite des travaux portant sur les actes onéreux inscrits au RIHN 1.0

La CEDiag finalisera en 2025 les travaux méthodologiques nécessaires aux évaluations d'actes onéreux inscrits au RIHN, et plus particulièrement les principes d'évaluation des TAAN multiplex en pathologies infectieuses et des actes de séquençage haut débit ciblés (panels de gènes) en génétique constitutionnelle.

2025 verra également l'examen en CEDiag des premières vagues d'évaluations des actes de séquençage haut débit en génétique constitutionnelle et la poursuite des vagues d'évaluation des actes de séquençage haut débit en génétique somatique des cancers et des TAAN multiplex en pathologies infectieuses.

Guides méthodologiques

Compte tenu de l'expérience acquise au cours de ces deux premières années de fonctionnement et du séminaire dédié à l'évaluation de l'utilité clinique, la CEDiag, en lien avec le SEAP, pourra élaborer et publier en 2025 les deux premiers guides méthodologiques en relation avec ses missions :

- outils et métriques de l'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives ;
- principes d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives.

Par ailleurs, les travaux préparatoires seront initiés pour l'élaboration du troisième guide qui portera sur les modalités d'évaluation des technologies diagnostiques, pronostiques et prédictives impliquant de l'intelligence artificielle.

Commission règlementée

Enfin, les travaux visant à permettre à la CEDiag de bénéficier du statut de commission règlementée au même titre que la CT ou la CNEDiMITS se poursuivent, afin de pouvoir rendre directement des avis sur l'ensemble des technologies de santé à visée diagnostique, pronostique et prédictive. Outre la création d'un guichet d'évaluation unique pour ces technologies de santé (mesure de simplification administrative), il est rappelé que cette mesure permettrait de réduire les délais d'évaluation d'au moins 40 jours pour les évaluations réalisées selon la méthode générale. La mesure législative correspondante est intégrée dans le projet de loi de simplification de la vie économique (article 22 bis) déposé au Sénat en avril 2024.

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

