

Avis n°2025.0006/AC/SEAP du 13 février 2025 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte Séquençage haut débit ciblé des panels de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 février 2025,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment son article L. 162-1-7 ;

Vu la saisine pluriannuelle de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) du 27 octobre 2021 ;

Vu la liste des actes et prestations adoptée par la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie du 11 mars 2005, modifiée ;

Vu la liste des actes et prestations pour la partie relative aux actes de biologie médicale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie du 4 mai 2006, modifiée ;

Vu le rapport d'évaluation technologique intitulé « Séquençage haut débit ciblé des panels de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires » adopté par la décision n°2025.0045/DC/SEAP du 13 février 2025 du collège de la Haute Autorité de santé ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Considérant l'ensemble des éléments recueillis et analysés dans le rapport d'évaluation technologique susvisé, à savoir les conclusions de l'analyse critique de la littérature synthétique, les points de vue des organismes professionnels, des associations de patients et les remarques de l'Agence de la biomédecine ;

la Haute Autorité de santé donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des actes et prestations, mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de séquençage haut débit ciblé des panels de gènes dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires (service attendu [SA] suffisant et amélioration du service attendu [ASA] de niveau III), dans les situations suivantes :

- en première intention pour le diagnostic génétique des patients présentant une maladie cardiaque avérée et un phénotype de cardiomyopathie suspecté d'être héréditaire, après une évaluation clinique initiale n'ayant pas permis d'établir un diagnostic précis ;
- en seconde intention, lorsqu'une suspicion de cause génétique persiste chez des patients présentant des phénotypes particuliers de cardiomyopathies (amylose TTR, maladie de Fabry, laminopathies), après une évaluation clinique initiale et un résultat négatif à la suite d'un test monogénétique (pas d'altération causale identifiée).

Dans ces indications, les panels de gènes permettant la recherche d'altérations moléculaires pertinentes présentent la composition suivante :

- panel de 18 gènes pour le diagnostic de la cardiomyopathie hypertrophique :
 - ACTC1, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT3, TNNT2, TPM1, GLA, LAMP2, PRKAG2, TTR, FHL1, FLNC, ACTN2, TNNT1, ALPK3, FHOD3 (en cas de résultat négatif le panel des diverses formes de cardiomyopathies peut être préconisée) ;
- panel de 48 gènes pour le diagnostic des diverses formes de cardiomyopathies, à savoir dilatée, arythmogène, restrictive, et la non-compaction du ventricule gauche :
 - ACTC1, ACTN2, ALPK3, BAG3, CSRP3, DES, DMD, DSC2, DSG2, DSP, EMD, FHL1, FHOD3, FLNC, GAA, GLA, JPH2, JUP, KRAS, LAMP2, LMNA, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, MYPN, NEXN, NKX2-5, PKP2,

PLN, PRKAG2, PTPN11, RAF1, RBM20, RYR2, SCN5A, SOS1, TAFAZZIN, TBX5, TBX20, TMEM43, TNNC1, TNNT3, TNNT2, TPM1, TTN, TTR, VCL.

La HAS considère que l'analyse des panels de gènes ciblés par NGS présente une utilité clinique significative en permettant :

- d'identifier simultanément les altérations dans plusieurs gènes ;
- de détecter les variants rares ou multiples, non détectables par des techniques plus ciblées ;
- d'identifier les cas complexes avec syndromes associés ;
- d'orienter et de personnaliser la prise en charge (notamment pose de dispositifs implantables en présence de certains variants génétiques et prescription de médicaments dans le cas des syndromes) ;
- de dépister les apparentés afin d'évaluer le risque génétique, de mettre en place un suivi cardiologique adapté et de suivre des mesures préventives.

Concernant les conditions de réalisation, la HAS rappelle qu'il existe un cadre juridique¹ pour les analyses par panels de gènes. La HAS préconise par ailleurs, eu égard au contexte clinique particulier de ces pathologies rares :

- la nécessité de réaliser des analyses de panels de gènes dans des laboratoires ayant développé une expertise dans les indications considérées, ayant les capacités et compétences techniques pour réaliser la plupart des analyses génétiques et étant en lien avec les centres de référence des maladies rares correspondant à ces indications ;
- la nécessité pour les prescripteurs de travailler dans un cadre pluridisciplinaire, en étroite coordination avec les laboratoires réalisant les analyses, de posséder des compétences en génétique ainsi qu'une bonne connaissance des cardiomyopathies. Ces prescripteurs doivent exercer en lien avec des centres experts, notamment ceux de la filière Cardiogen ;
- la centralisation au sein du même laboratoire des analyses réalisées au sein d'une même famille afin d'assurer une mise à jour optimale de l'interprétation, en fonction des données disponibles ;
- l'information claire du patient et de son entourage sur les résultats obtenus à l'issue d'une analyse par panel de gènes afin qu'ils soient en mesure de prendre une décision éclairée quant à la suite de la prise en charge ;
- un délai raisonnable pour le rendu des résultats de l'analyse afin de limiter l'attente des patients et permettre une prise en charge adaptée à la pathologie suspectée.

La Haute Autorité de santé précise que la composition des panels de gènes à séquencer et analyser par la technique du séquençage haut débit ciblé pourra être amenée à évoluer. Des nouvelles évaluations seront menées de manière dynamique en réponse à l'évolution des connaissances scientifiques (identification de nouvelles données probantes). Les modalités de cette actualisation seront détaillées dans un document dédié établi par la Haute Autorité de santé.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 13 février 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^R LIONEL COLLET
Signé

¹ Elles sont encadrées en particulier par i) la loi n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique ([lien](#)), ii) les agences régionales de santé qui délivrent les autorisations d'activité aux laboratoires de biologie médicale pour réaliser des examens de génétique à des fins médicales en application de l'article L. 1131-2-1 du code de la santé ([lien](#)) et iii) l'Agence de la biomédecine (ABM) qui définit les règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales et délivre les agréments aux professionnels de santé pour les activités de génétique ([lien](#)).