
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

GUIDE
MÉTHODOLOGIQUE

Principes d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé (panels de gènes) en génétique constitutionnelle postnatale

Volet pharmacogénétique

Validé par la CEDIag le 6 janvier 2026

Sommaire

1. Contexte	3
2. Principes d'évaluation	7
2.1. Sources de données : outils et ressources pour l'élaboration et l'évaluation des panels de gènes	8
2.1.1. Enquête HAS 2022-2023 sur les pratiques françaises de pharmacogénétique	8
2.1.2. Bases de données de pharmacogénétique pour évaluer le niveau de preuve de l'association gène-médicament	8
2.1.3. Données issues de l'analyse critique de la littérature	12
2.1.4. Recommandations professionnelles	12
2.1.5. Résumés de caractéristiques de produit (RCP) des traitements concernés et/ou avis de la Commission de la Transparence (CT) pour ces mêmes traitements	13
2.2. Définition des critères d'inclusion d'un gène au sein d'un panel de gènes remboursable	14
2.2.1. Principes d'évaluation en matière de la pertinence des panels de gènes remboursables « indispensables » et des gènes à inclure	14
2.2.1.1. Le niveau de preuve de la fonctionnalité du variant d'un « pharmacogène »	14
2.2.1.2. Le niveau de preuve d'association du gène-médicament selon les bases ClinPGx et CPIC	14
2.2.1.3. Le niveau de preuve d'actionnabilité des variants génétiques	14
2.2.1.4. Recommandations professionnelles	15
2.2.1.5. Utilité clinique des pharmacogènes mentionnés dans les RCP et/ou avis de CT	15
2.2.1.6. Synthèse des critères d'inclusion d'un gène au sein d'un panel de gènes remboursable	16
2.2.2. La fréquence des variants génétiques pour l'analyse et l'interprétation des résultats	16
2.3. Définition des panels de gènes complémentaires	16
3. Méthode de travail retenue	18
4. Modalités d'actualisation du panel de gènes remboursable	20

1. Contexte

- Les présents principes d'évaluation s'appliquent aux évaluations des actes de séquençage haut débit ciblé (panel de gènes) inscrits au Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) pour la **génétique constitutionnelle postnatale dans le volet de la pharmacogénétique (hors maladies rares et oncogénétique)**.
- Ces principes d'évaluation définissent, pour chaque indication/groupe d'indications :
 - les modalités de primo-évaluation permettant notamment d'établir la composition initiale pertinente d'un panel de gènes remboursable ;
 - une procédure dynamique d'actualisation de la composition des panels de gènes remboursés précédemment définis.

Saisine

Un cycle pluriannuel d'évaluations a été engagé par la Haute Autorité de santé (HAS) pour répondre à la saisine de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), portant sur l'évaluation **des actes de séquençage haut débit ciblé** de panels de gènes, actuellement inscrits dans le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN)¹. Il est rappelé que le **RIHN permet une prise en charge conditionnelle, dérogatoire et transitoire d'actes innovants de biologie médicale ou d'anatomocytopathologie**.

Conformément à la législation en vigueur², la HAS procède à l'évaluation de ces actes en vue, en cas d'avis favorable, du transfert de leur financement transitoire vers une prise en charge financière pérenne de droit commun par l'Assurance maladie, *via* leur inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et/ou à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Le rôle de la HAS est uniquement de **déterminer la composition des panels de gènes pertinents, utilisables dans le cadre des soins courants, et donc éligibles au remboursement** de droit commun (*cf. infra*).

La HAS n'a pas pour mission de définir la composition des panels de gènes utilisables dans une indication donnée, quel que soit l'objectif de cette utilisation³. La HAS ne se prononce donc pas sur les usages relevant du domaine de la recherche qui sont hors du champ de ses missions, ni sur les actes liés à l'innovation, qui ne relèvent pas de la présente saisine et sont couverts par d'autres missions de la HAS (*cf. infra*).

¹ Actes de séquençage haut débit en génétique constitutionnelle postnatale : N350 : forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index) ; N351 : forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index) ; N352 : forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index).

² Articles L.162-1-7 et L.162-1-24 du code de la sécurité sociale.

³ La HAS ne délivre pas « d'autorisations de pratique » d'actes professionnels.

Objectifs des principes d'évaluation : permettre une évaluation scientifiquement robuste et rapide pour des actes pertinents et évolutifs en soins courants (« actes remboursables »)

Les principes d'évaluation présentés dans ce document visent à établir un cadre méthodologique adapté permettant une évaluation à la fois rigoureuse sur le plan scientifique et rapide dans sa mise en œuvre. Cette double exigence a pour finalité de garantir que les actes médicaux remboursables soient non seulement fondés sur des preuves solides, mais également adaptés à l'évolution rapide des pratiques en soins courants, notamment dans un domaine aussi dynamique que la génétique médicale.

Principes d'évaluation : finalité, cadre, méthodologie

Les présents principes d'évaluation précisent les critères ainsi que les modalités d'évaluation des actes de séquençage haut débit ciblé des panels de gènes en **génétique constitutionnelle postnatale de pharmacogénétique (hors maladies rares et oncogénétique⁴)**, en vue de leur prise en charge pérenne par l'Assurance maladie.

Il s'agit d'évaluer, pour la première fois, la possibilité de remboursement d'une technologie innovante en biologie médicale : le séquençage haut débit ciblé.

La formalisation des présents principes d'évaluation s'est avérée nécessaire compte tenu du contexte particulier de ces évaluations, dont les spécificités doivent être prises en considération. Ces principes s'inscrivent dans le respect des valeurs fondamentales de la HAS : rigueur scientifique, transparence et indépendance, tout en répondant à un enjeu majeur : l'accès rapide à l'innovation.

Face aux technologies émergentes comme le séquençage haut débit et très haut débit, il devient essentiel de concilier exigence scientifique et réactivité.

Enjeux d'innovation et exigences méthodologiques pour une évaluation rigoureuse

Le caractère innovant de cette technologie suscite une forte attente de la part des patients et des professionnels de santé, en faveur d'un **accès rapide**, ce qui nécessite, en corollaire, la mise en place de **modalités d'évaluation accélérées**.

Une **méthode d'évaluation adaptée est importante, permettant de réaliser des évaluations plus synthétiques et homogènes**, tout en tenant compte du contexte des traitements et des pharmacogènes concernés à évaluer. Elle tient compte également du contexte médical particulier des soins courants, d'un patient qui nécessite une recherche pharmacogénétique **en préthérapeutique**, c'est-à-dire, avant la prise en charge thérapeutique, ou **en post-thérapeutique**, dans le cas d'apparition d'une toxicité ou d'une non-réponse au traitement concerné.

Les principes d'évaluation ainsi établis explicitent les fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivis par la HAS lors de l'analyse critique des faits publiés, et de leur intégration dans ces évaluations spécifiques.

Rôle de la HAS dans l'évaluation de la pertinence des panels de gènes pour leur prise en charge en soins courants

Il est rappelé que le rôle de la HAS est **d'évaluer la pertinence du remboursement de ces actes, dans une perspective visant à définir le « bon acte, au bon moment, au bon patient »**.

⁴ Les principes d'évaluation des actes de pharmacogénétique font l'objet d'un document dédié ([lien](#)).

Concrètement, il s'agit donc pour chaque indication de :

- déterminer la population cible, « le bon patient » ;
- identifier la composition pertinente du panel de gènes à séquencer et analyser « le bon acte » ; et
- définir la place du panel de gènes dans la stratégie de prise en charge (diagnostique et/ou thérapeutique) des patients, « au bon moment ».

Dans le contexte de ce travail, la pertinence du SHD ne peut donc être évaluée que par traitement indiqué, car cette technique peut être pertinente pour un traitement donné mais pas pour un autre traitement.

Les évaluations à mener devront répondre systématiquement à cette question centrale relevant de l'utilité clinique du test : **quels gènes et, le cas échéant, quels variants génétiques spécifiques sont pertinents à rechercher pour chaque médicament ?**

Par conséquent, cette exigence de pertinence de l'acte nécessite que **la composition de la totalité du panel remboursable soit validée pour un traitement donné** (ou groupe donné précis d'indications). Il ne sera donc pas envisageable de proposer des formulations de panels de gènes remboursables trop génériques ou partielles⁵ (telles que « *le panel doit contenir au moins les gènes suivants...* »).

Contexte du soin courant : exclusion des actes relevant de la recherche ou de l'innovation

Comme évoqué précédemment, l'objectif des évaluations menées par la HAS est de permettre le remboursement de droit commun (inscription à la NABM) du séquençage haut débit ciblé en génétique constitutionnelle postnatale, pour les indications où leur intérêt médical est démontré.

Les évaluations à mener devront donc permettre de s'assurer que les actes sont suffisamment validés pour être réalisés en soins courants et qu'ils ne relèvent donc plus de la recherche⁶ ou de l'innovation.

En effet, bien que la frontière entre recherche et soins courants soit parfois ténue, et qu'il soit essentiel de permettre une transition fluide entre ces deux domaines, son maintien reste essentiel, notamment pour garantir la protection et l'information des patients, en particulier lorsqu'il s'agit d'une technologie qui n'a pas encore fait l'objet d'une validation scientifique.

Il est ainsi précisé que l'utilisation de panels de gènes pour sélectionner des patients en vue de leur inclusion dans des essais cliniques relève de la recherche clinique et non de la pratique de soins courants.

Il convient de rappeler que dans le cadre des soins courants, l'utilisation de ces tests impose, conformément à la réglementation en vigueur (phase post-analytique d'un examen de biologie médicale et de génétique), que les résultats de l'examen soient interprétés, validés et transmis au prescripteur, qui a la responsabilité de les restituer au patient. Par conséquent, seules les altérations génétiques **séquencées ET analysées** peuvent faire l'objet d'un remboursement en droit commun. Les altérations génétiques **séquencées mais n'ayant pas fait l'objet d'une analyse** ne sont pas remboursables en droit commun.

⁵ Rappelons, comme précisé plus haut, que nous parlons bien ici uniquement du panel remboursable, en accord avec le périmètre de la saisine.

⁶ Recherche fondamentale, translationnelle ou clinique.

La question des réinterprétations n'est pour le moment pas abordée dans cette première version des principes d'évaluation, compte tenu de travaux complémentaires préparatoires à mener sur ce sujet.

Dynamisme et actualisation des évaluations : adapter les évaluations aux évolutions continues des connaissances en génétique médicale

Enfin, l'ensemble de ces travaux n'aura d'intérêt que s'il est **évolutif et dynamique**.

En effet, les connaissances scientifiques sur les altérations géniques à l'origine des maladies héréditaires, ainsi que les modalités diagnostiques et thérapeutiques, évoluent rapidement, rendant nécessaire une actualisation périodique et dynamique des évaluations menées par la HAS, en particulier pour ce qui concerne les indications et la composition des panels de gènes remboursables. C'est pourquoi, en parallèle des modalités de primo-évaluation, **la HAS a également développé une procédure fluide, dynamique et simplifiée pour actualiser les panels de gènes (compositions et indications), présentée dans la deuxième partie du présent document**. Pour garantir le bon fonctionnement de cette procédure, la HAS a veillé à son articulation avec la procédure de primo-évaluation et avec les autres procédures connexes : celles du RIHN et celles relatives aux demandes de remboursement des médicaments et de leurs tests compagnons associés⁷ (*cf. infra*).

Ces principes ont vocation à être actualisés, notamment pour intégrer les évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles qui pourraient impacter la pertinence ou les modalités des évaluations.

⁷ Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation, [Haute Autorité de santé](#).

2. Principes d'évaluation

Les principes d'évaluation définis dans cette partie définissent : i) les sources de données à consulter, ii) les éléments à considérer lors d'une évaluation d'un panel de gènes en génétique constitutionnelle dans le contexte de la pharmacogénétique et enfin, iii) ainsi que les principes et critères d'évaluation définis par la HAS.

Entrée d'évaluation par groupe de pathologies puis par médicament (ou classe thérapeutique)

Sur la base de l'expérience issue du premier rapport portant sur l'évaluation du séquençage haut débit ciblé des panels de gènes en pharmacogénétique (traitements d'oncologie et des soins de support des leucémies aiguës) et des échanges au sein de la CEDiag lors des séances du 13 mai et du 17 juillet 2025, la HAS mènera les évaluations de pharmacogénétique par groupe de pathologies homogènes (oncologie, neuro-psychiatrie, infectiologie, cardiologie...), en caractérisant pour chacun de ces groupes, les panels de pharmacogènes à rechercher pour optimiser les modalités de traitements par des médicaments ou classes thérapeutiques (selon la classification ATC) préalablement identifiées (*cf. infra*).

Les intitulés ainsi que le calendrier de ces évaluations se trouvent dans le document dédié du programme de travail portant sur l'activité du séquençage haut débit ciblé en génétique constitutionnelle postnatale financée dans le cadre du RIHN : programme des évaluations des actes de séquençage haut débit ciblé ([lien](#)).

Objectif et périmètre des évaluations

Chaque évaluation, pour une pathologie ou pour un traitement donné (ou groupe d'indications ou pour un groupe de traitements, *cf. supra*), vise à déterminer l'intérêt clinique de l'utilisation du SHD ciblé d'un panel de gènes de pharmacogénétique pour différents traitements précisés, dans le cadre de la pratique courante, et ce, afin de statuer sur la pertinence d'un remboursement de droit commun du panel de gènes.

L'objectif de chaque évaluation est de préciser :

1. la **composition des panels de gènes** d'intérêt à séquencer et analyser par SHD ;
2. la **place** des analyses de panels de gènes dans la **stratégie de prise en charge** thérapeutique ;
3. la pertinence **des analyses** de panels de gènes par SHD ciblé au regard des autres techniques qui comporte les éléments du **niveau de preuve de l'utilité clinique**⁸.
 - L'utilité clinique est avérée en cas de recours pertinent à un test de génotypage d'un biomarqueur (pharmacogène) avant ou après la mise en place du médicament concerné lorsque le recours à ce test va permettre d'optimiser l'utilisation de ce médicament (modification de la posologie, de la cinétique d'administration, contre-indication au traitement...) en fonction des caractéristiques génétiques du patient. Le recours est notamment pertinent lorsque la mention du biomarqueur pharmacogénétique figure dans le résumé des caractéristiques du produit du médicament et/ou, le cas échéant, dans l'avis de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS pour le médicament concerné.

⁸ Impact que le test a sur le traitement ou le suivi du patient, autrement dit son influence sur la gestion du patient après l'obtention des résultats.

L'évaluation des performances diagnostiques en termes de rendement diagnostique et ses critères utilisés pour les maladies rares et l'oncogénétique ne sera pas abordée dans toutes les évaluations pharmacogénétiques, en raison du manque de données comparant la technologie SHD ciblée pour un panel de gènes à d'autres techniques disponibles. En l'absence de preuves formelles dans la littérature analysée attestant de la supériorité du SHD par rapport aux techniques de discrimination allélique ciblées (telles que la PCR ou le séquençage Sanger), la HAS laisse aux laboratoires le soin de choisir la technique la mieux adaptée à leur organisation.

2.1. Sources de données : outils et ressources pour l'élaboration et l'évaluation des panels de gènes

L'évaluation de la pertinence des panels de gènes remboursables repose sur l'exploitation rigoureuse de **sources de données fiables, actualisées et reconnues**. Ces sources sont utilisées à la fois pour **définir la composition des panels** (choix des gènes à inclure) et pour répondre aux autres questions des évaluations (place dans la stratégie thérapeutique, pertinence etc.). Ces sources sont analysées de manière critique dans le cadre d'une méthodologie transparente et reproductible, afin de garantir la robustesse des évaluations et la légitimité des recommandations formulées par la HAS dans chacune des évaluations successives.

2.1.1. Enquête HAS 2022-2023 sur les pratiques françaises de pharmacogénétique

Les données issues de l'**enquête de pratique menée par la HAS entre 2022 et 2023** constitueront une première source d'analyse. Elle répertorie les pharmacogènes et les médicaments ou panels de gènes associés proposés par les professionnels de santé sollicités, pour chaque situation clinique rapportée, ainsi que la littérature scientifique fournie par le Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx), société savante francophone, justifiant la pertinence de ces panels pour les traitements concernés.

2.1.2. Bases de données de pharmacogénétique pour évaluer le niveau de preuve de l'association gène-médicament

D'après le RNPGx⁹, deux éléments clés doivent être pris en compte pour évaluer le niveau de preuve d'un test pharmacogénétique et ainsi aboutir à des recommandations argumentées. Les deux éléments sont résumés dans le Tableau 1.

⁹ Picard N, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Lorient MA; Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapie*. 2017 Apr;72(2):175-183. French. doi: 10.1016/j.therap.2016.09.007. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28153355. ([lien](#))

Tableau 1. Éléments de niveaux de preuve pour des tests pharmacogénétiques et leur pertinence pour la technique de séquençage haut débit

	Niveau de preuve relatif à la fonctionnalité	Niveau de preuve clinique ¹⁰
Description	<p>Les variations génétiques étudiées doivent avoir un impact fonctionnel clairement démontré. La nature des études ayant permis cette démonstration est variable. Il peut s'agir d'études :</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>in silico</i> (prédiction bio-informatique de l'impact d'un variant) ; – <i>in vitro</i> (ex. mesure de l'activité promotrice d'une séquence nucléotidique placée en amont d'un gène : rapporteur dans un vecteur d'expression comme les tests à la luciférase) ; – <i>ex vivo</i> (ex. étude de l'impact d'un variant génétique sur l'expression d'une protéine d'intérêt dans un tissu humain ou mesure d'une activité enzymatique plasmatique ou cellulaire). <p>Ce niveau de preuve relatif à la fonctionnalité peut par ailleurs intervenir dans le choix des variants génétiques à étudier pour un « pharmacogène » donné.</p>	<p>Le recours à des méthodologies associées à un haut niveau de preuve n'est pas toujours envisageable en particulier lorsque les variations génétiques étudiées sont rares.</p> <p>D'autres paramètres sont donc à prendre en compte dans l'analyse du niveau de preuve clinique. L'accumulation de résultats issus d'études rétrospectives a permis dans certains cas de valider le bien-fondé d'un test de pharmacogénétique</p> <p>Cette situation renforce à nouveau l'importance des consensus d'experts dans le domaine de la pharmacogénétique. Dans cette situation, les consensus d'experts (tels que les membres du RNPGx) doivent aboutir à définir les conditions d'utilisation des tests.</p>
Pertinence par rapport au SHD ciblé	<p>Important dans le contexte des approches de séquençage dites de nouvelle génération (y compris le SHD ciblé) qui permettent désormais d'identifier des variants rares ou inconnus. Dans ce cas, le niveau de preuve relatif à la fonctionnalité participe à l'interprétation du résultat génétique.</p>	<p>Peut être considéré le niveau de preuve ultime.</p> <p>Les tests qui paraissent les plus robustes ne sont pas les plus pertinents dans le domaine de la pharmacogénétique.</p>

Le RNPGx émet une description des éléments permettant de juger du niveau de preuve relatif à la fonctionnalité du variant d'un pharmacogène. Il s'agit de trois niveaux de preuves :

- **fonctionnalité avérée** : impact fonctionnel démontré :
 - directement sur l'expression ou l'activité du produit du « pharmacogène » *in vitro*, **avec des données ex vivo** chez l'homme corroborant cet impact fonctionnel ; ou
 - indirectement sur l'expression ou l'activité du produit du « pharmacogène » (existence d'un déséquilibre de liaison au sein d'un haplotype contenant la variation génétique délétère), avec des données ex vivo chez l'homme corroborant cet impact fonctionnel ;
- **fonctionnalité probable** : impact fonctionnel démontré :
 - directement ou indirectement sur l'expression ou l'activité du produit du « pharmacogène », **sans** des données ex vivo chez l'homme, ou dont l'impact fonctionnel n'a pas fait l'objet d'une démonstration *in vitro* ;
- **fonctionnalité à confirmer** : impact fonctionnel prédit :
 - *in silico* (changement de séquence protéique, localisation dans un domaine fonctionnel, modélisation).

¹⁰ Cette recommandation forte, émise dès 2012 puis réactualisée en 2014 par le *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), repose sur l'accumulation de données cliniques issues souvent d'observations cliniques isolées, souvent très démonstratives.

Afin de garantir la robustesse et la pertinence des informations utilisées dans les évaluations, et considérant :

1. les éléments rapportés par le RNPGx permettant de juger du niveau de preuve relatif à la fonctionnalité du variant d'un pharmacogène (*cf. supra*) ;
2. **le besoin de recourir à des bases de données :**
 - **fondées sur des niveaux de preuve standardisé :** les bases de données sont reconnues pour leur méthodologie rigoureuse, permettant de hiérarchiser les niveaux de preuve de l'association gène–médicament ;
 - **largement utilisées par les professionnels de santé dans la pratique clinique :** ces bases sont largement utilisées par les professionnels de santé et les laboratoires de génétique en France, comme l'ont montré : i) l'enquête de pratique menée par la HAS, ii) l'avis de la CEDiag, ainsi que iii) les retours des professionnels consultés au cours de la première évaluation. Cette utilisation large dans la pratique courante renforce leur légitimité en tant qu'outils d'aide à la sélection des gènes à inclure dans les panels remboursables.

La HAS a établi que les **principales bases de données à consulter** pour identifier les gènes d'intérêt dans le contexte de la pharmacogénétique sont i) **la base de données ClinPGx** et ii) **celles du *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC, en attendant que cette dernière rejoigne la base ClinPGx à partir de 2026)¹¹.**

► **La base de données ClinPGx (États-Unis) est une ressource clinique complète en pharmacogénomique** qui centralise notamment les informations sur les associations gène-médicament en s'appuyant sur les bases de données PharmGKB et PharmCAT, sur les recommandations cliniques du *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC, à partir de 2026), du DPWG, du RNPGx, et d'autres sociétés savantes en pharmacogénétique ainsi que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments autorisés par la *Food and Drug Administration* des États-Unis (FDA), l'Agence européenne du médicament (EMA), ainsi que l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic), et Health Canada Santé Canada (HCSC) lorsqu'il est disponible.

Cette base de données définit six niveaux de preuve d'association variant-médicament selon la confiance accordée aux recommandations et aux études, qui est décrit dans la figure 1 ci-dessous :

- **1A et 1B (preuves élevées) ;**
- **2A et 2B (preuves modérées) ;**
- **3 (preuves faibles) ;**
- **et 4 (absence de preuves).**

¹¹ Ces lignes directrices sont utilisées et référencées par la société savante RNPGx.

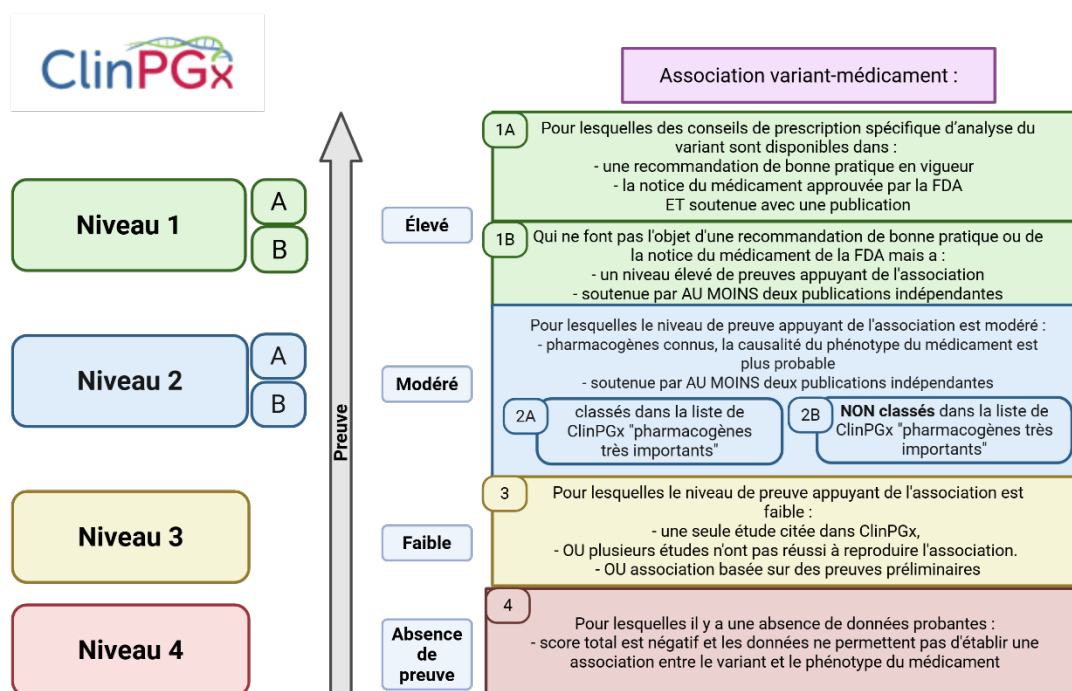


Figure 1. Système de classification du ClinPGx selon le niveau de preuve pour une association variant-médicament donnée (schéma adapté du site de ClinPGx)

► **La base de données du CPIC (États-Unis)** a pour objectif de faciliter la mise en œuvre clinique des tests pharmacogénétiques en créant, en conservant et en publiant des lignes directrices de pratique clinique sur les gènes et les médicaments, librement accessibles, évaluées par des pairs, fondées sur des données probantes, actualisables et détaillées. Elle propose une classification en quatre niveaux (A, B, C et D) qui sont attribués à chaque paire de gène-médicament. Ces paires sont susceptibles d'être modifiés ; seules les paires gène-médicament qui ont fait l'objet d'une ligne directrice publiée par le CPIC ont fait l'objet d'un examen suffisamment approfondi des données probantes pour permettre l'attribution définitive d'un niveau du CPIC. L'explication des niveaux est détaillée ci-dessous :

- **élevé (niveau A)** : les preuves comprennent des résultats cohérents provenant d'études bien conçues et bien menées ;
- **modéré (niveau B)** : les preuves sont suffisantes pour déterminer les effets, mais la force des preuves est limitée par le nombre, la qualité ou la cohérence des études individuelles, la généralisation à la pratique courante ou la nature indirecte des preuves ;
- **faible (niveau C)** : les preuves sont insuffisantes pour évaluer les effets sur les résultats de santé en raison du nombre ou de la puissance limités des études, de défauts importants dans leur conception ou leur réalisation, de lacunes dans la chaîne de preuves ou d'un manque d'informations ;
- **préliminaire (niveau D)** : annotation basée sur un rapport de cas, une étude non significative ou des preuves *in vitro*, moléculaires ou fonctionnelles uniquement.

2.1.3. Données issues de l'analyse critique de la littérature

En complément des données issues de la pratique clinique française et des bases de données de génétique, la HAS intégrera, pour chaque évaluation, les **résultats d'une analyse critique de la littérature scientifique issue d'une recherche systématique ciblée**, afin de répondre aux trois axes d'évaluation prédéfinis.

En effet, il est important de prendre en compte le fait que les bases de données de génétique et les données de pratique recueillies au cours de l'enquête de pratique ne sont pas toujours exhaustives, ni systématiquement mises à jour. L'exploitation rigoureuse de la littérature scientifique permet donc d'intégrer les données cliniques les plus récentes et de garantir une évaluation fondée sur l'état actuel des connaissances.

L'analyse critique de la littérature portera en priorité sur la **littérature synthétique datant de moins de 10 ans**. Les documents recherchés sont les :

- évaluations des technologies de santé (HTA) des agences sanitaires homologues à la HAS ;
- revues systématiques avec ou sans méta-analyses.

L'analyse de la littérature contribuera à :

- valider les **choix des gènes** à inclure dans les panels, en croisant les données issues de la littérature avec celles provenant des bases de données de pharmacogénétique de référence, et des propositions recueillies dans l'enquête de pratique ;
- préciser les **indications** cliniques selon la population cible (adultes, enfants, par exemple) ; et
- définir la **place des gènes ou des panels de gènes** dans la stratégie de prise en charge pharmacogénétique du patient :
 - pour les panels de gènes remboursables « indispensables » (*cf. infra*),
 - pour les panels de gènes complémentaires.

2.1.4. Recommandations professionnelles

Les recommandations professionnelles nationales ou internationales datant de moins de 10 ans ont également été retenues comme source d'informations pour ce volet, lorsqu'elles abordent la thématique pharmacogénétique et/ou les modalités de prises en charge de la pathologie étudiée. L'apport des recommandations est tout particulièrement d'intérêt en l'absence d'information disponible et la présentation des informations pertinentes au contexte français dans les deux précédentes sources.

Parmi les recommandations professionnelles qui seront retenues dans les différentes évaluations, certaines recommandations dédiées à la pharmacogénétique présentent des échelles de recommandations spécifiques :

➔ Les lignes directrices du CPIC

Lorsque des paires gène-médicament disposent de suffisamment d'éléments probants et sont considérées de **niveau A et B (fort et modéré)** par le CPIC (*cf. supra*), alors ce dernier peut recommander une mesure de prescription :

- **forte** : « Les données sont de grande qualité et les effets souhaitables l'emportent clairement sur les effets indésirables » ;
- **modérée** : « L'équilibre est serré ou incertain quant à la question de savoir si les données probantes sont de grande qualité et si les effets souhaitables l'emportent clairement sur les effets indésirables ».

➔ Recommandations du RNPGx en faveur des tests pharmacogénétiques

Le RNPGx propose différents niveaux de recommandations applicables aux tests pharmacogénétique intégrant les éléments de fonctionnalité. Cette proposition d'échelle de recommandations d'un test pharmacogénétique par génotypage vise à aider le prescripteur à juger de façon globale de l'utilité du test.

- **Test indispensable** : fonctionnalité avérée ou probable avec un impact démontré sur un phénotype clinique majeur (réponse [efficacité, résistance] / toxicité) dans la prise en charge thérapeutique ; difficilement ou non prédictible par une approche non génétique ; ayant abouti à un consensus d'experts en faveur de la réalisation systématique du test.
- **Test conseillé** : fonctionnalité avérée avec :
 - impact démontré sur un phénotype intermédiaire non clinique mais important pour prédire l'exposition au médicament (ex. pharmacocinétique) dans la prise en charge thérapeutique, ayant abouti à un consensus d'experts en faveur de la réalisation du test ;
 - impact démontré sur un phénotype clinique majeur dans la prise en charge thérapeutique ***mais prédictible par une approche non génétique (phénotypage)***, ayant abouti à un consensus d'experts en faveur de la réalisation du test en complément du phénotypage ou si le phénotypage n'est pas réalisable en première intention.
- **Test éventuellement utile** : fonctionnalité avérée ou probable :
 - Impact probable mais restant à démontrer sur un phénotype clinique ou sur un phénotype intermédiaire (non clinique) ayant abouti à un consensus d'experts en faveur de la réalisation du test, au cas par cas, en fonction du contexte clinique (réponse inhabituelle à un médicament, pathologie particulière).

2.1.5. Résumés de caractéristiques de produit (RCP) des traitements concernés et/ou avis de la Commission de la Transparence (CT) pour ces mêmes traitements

Pour obtenir un avis favorable au remboursement d'un test pharmacogénétique, la démonstration de l'utilité clinique du séquençage haut débit d'un panel de gènes est un critère essentiel. Elle est avérée lorsque le séquençage haut débit d'un panel de gènes permet de prédire la réponse thérapeutique (non-réponse ou toxicité) du traitement (critère prédictif), permettant une adaptation non empirique de la posologie du médicament ou sa contre-indication. La réponse thérapeutique étant appréciée lors de l'évaluation du bénéfice/risque et du service médical rendu, les pharmacogènes impactant cette réponse sont donc mentionnées dans les RCP des traitements concernés (principalement dans les libellés d'indications ou dans les parties 4.2 ou 4.4 du RCP) et/ou dans les avis de la CT pour ces mêmes traitements. Il conviendra donc de rechercher et d'analyser tous les RCP et avis de la CT de chaque médicament concerné pour chaque indication ou groupe d'indication concernés à la recherche de mention de pharmacogène.

N.B. : le séquençage haut débit d'un panel de pharmacogènes peut être prédictif de la réponse d'un médicament traitant une pathologie donnée ou d'un médicament traitant les effets secondaires d'un autre médicament (soins de support).

2.2. Définition des critères d'inclusion d'un gène au sein d'un panel de gènes remboursable

2.2.1. Principes d'évaluation en matière de la pertinence des panels de gènes remboursables « indispensables » et des gènes à inclure

Pour le volet de la pharmacogénétique, la HAS évaluera l'intérêt et la pertinence des gènes à inclure (= composition) dans les panels remboursables faisant d'objet d'un séquençage haut débit ciblé. Ces évaluations reposent sur l'existence des éléments détaillés dans les parties suivantes.

2.2.1.1. Le niveau de preuve de la fonctionnalité du variant d'un « pharmacogène »

Comme détaillé dans la partie 2.1, d'après les recommandations du RNPGx, le niveau de preuve de la fonctionnalité d'un variant d'un « pharmacogène » doit être avérée ou probable, avec un impact démontré sur un phénotype clinique majeur, c'est-à-dire, de conduire à une réponse sur l'efficacité ou la résistance du médicament concerné ou sur la toxicité du médicament concerné. Celui-ci, à l'opposé des tests conseillés ou tests éventuellement utiles, doit être difficilement ou non prédictible par une approche non génétique.

Par conséquent, la HAS propose d'inclure dans le panel de gènes « indispensables » uniquement les variants d'un « pharmacogène » où la fonctionnalité des variants est avérée, avec une réponse sur l'efficacité (ou la résistance) du médicament concerné ; ou sur la toxicité du médicament concerné.

2.2.1.2. Le niveau de preuve d'association du gène-médicament selon les bases ClinPGx et CPIC

Les niveaux attribués pour une association gène-médicament donnée par la base de données ClinPGx et les niveaux attribués par la société savante du CPIC sont considérés comme le standard de référence dite « *gold standard* » pour l'examen de son inclusion dans un panel de gènes « indispensables ».

La HAS propose de n'inclure que les gènes présentant **un niveau de preuve élevé : « 1A ou 1B » selon le ClinPGx et/ou « A » selon le CPIC** dans un panel de gènes « indispensables » remboursables.

2.2.1.3. Le niveau de preuve d'actionnabilité des variants génétiques

Un gène doit être clairement associé à un médicament et cette association doit être validée par les **bases de données en matière de pharmacogénétique de référence (CPIC, ClinPGx)**. Une altération génétique « variant » dans ce gène doit être reconnue comme ayant un impact sur la toxicité ou l'efficacité du médicament.

Comme mentionné dans son article, le RNPGx souligne que l'absence de consensus officiel en faveur de la réalisation des tests ou de recommandations cliniques ou biologiques permettant d'aider à l'interprétation des résultats sont également des facteurs limitants.

Néanmoins, un **accord général se dégage sur l'inclusion des gènes dont il existe une action « Définitive » ou « Forte »**.

Comme mentionné précédemment, seules les paires gène-médicament classées **au niveau 1A par le ClinPGx et au niveau A par le CPIC** disposent de preuves suffisantes pour recommander au moins une mesure de prescription. Toutefois, bien que les gènes classés au niveau 1B par ClinPGx ne

disposent pas du même niveau de précision que les gènes classés 1A, la HAS considère que leur inclusion dans le panel remboursable peut être envisagée, car il s'agit de gènes pour lesquels il existe un niveau de preuve étayant l'association gène-médicament et confirmé par au moins deux publications indépendantes.

Concernant les gènes associés à un niveau de preuve « modéré » selon le CPIC et le ClinPGx, à ce stade la HAS ne recommande pas leur intégration dans un panel de gènes remboursables « indispensables » car il s'agit des positions divergentes selon les approches méthodologiques ou les contextes d'utilisation clinique.

► Il est important de noter que les bases de données des sociétés savantes en matière de pharmacogénétique disponibles en ligne (CPIC, ClinPGx, RNPx, DPWG) sont mises à jour selon la disponibilité et la volonté des professionnels de santé. Par conséquent, les informations qu'elles contiennent ne sont pas toujours à jour. Il est donc essentiel de confronter et de compléter les données issues de ces bases par celles obtenues à partir d'une recherche systématique de la littérature.

2.2.1.4. Recommandations professionnelles

Pour être prise en considération dans un panel de gènes, l'association gène-médicament doit également être étayée par au moins une publication ou une recommandation de bonnes pratiques et validée par un consensus d'experts français (c'est-à-dire au niveau A du CPIC et au niveau 1A ou 1B du ClinPGx).

► Pour qu'un panel de gènes puisse être jugé pertinent, son utilisation doit être soutenue par **des recommandations professionnelles formalisées, émises par des sociétés savantes reconnues** ou par des experts dans la pharmacogénétique :

- précisant les conditions spécifiques de prescription pour le gène ; et
- étant récentes (seuil : 10 ans).

► De plus, son inclusion dans le panel doit être validée par un **consensus d'experts français**, afin d'assurer :

- la **fiabilité/robustesse des recommandations** ; et
- la **cohérence avec la pratique clinique réelle** (« le gène est effectivement utilisé »), sur la base de données probantes solides.

Ce consensus d'experts français, outre les médecins autorisés à prescrire les médicaments concernés, doit inclure des experts en pharmacogénétique (pharmacologues, pharmaciens, pharmaciens biologistes etc.), recommandés par la société savante RNPx, qui n'ont aucun conflit d'intérêts avec le sujet de l'évaluation concernée. Cela est conforme aux recommandations de la RNPx.

Conformément aux éléments décrits ci-dessus, la HAS considère qu'un gène ne pourra être inclus dans un panel de gènes remboursable que s'il répond à des critères stricts, assurant sa pertinence clinique et scientifique.

2.2.1.5. Utilité clinique des pharmacogènes mentionnés dans les RCP et/ou avis de CT

Pour qu'un gène puisse être jugé pertinent pour son inclusion dans un panel de gènes, le pharmacogène spécifié doit être mentionné dans son autorisation de mise sur le marché du médicament concerné, c'est-à-dire, dans le résumé des caractéristiques de produit (RCP), ainsi que, le cas échéant, dans l'avis de la CT de la HAS.

2.2.1.6. Synthèse des critères d'inclusion d'un gène au sein d'un panel de gènes remboursable

Au total, pour être intégré au sein d'un panel de gène remboursable « indispensable », un pharmacogène doit satisfaire l'ensemble des critères suivants :

- critère 1 : **test classé indispensable** selon les recommandations du RNPGx avec une **fonctionnalité avérée** du variant génétique, un **impact démontré** sur un phénotype clinique majeur, influençant directement la **prise en charge thérapeutique**, et un **impact** difficilement ou **non prédictible** par une **approche non génétique** (clinique, biologique, phénotypique) ;
- critère 2 : un **niveau de preuve élevé** de niveau 1A ou 1B selon le ClinPGx et/ou de niveau A d'après le CPIC ;
- critère 3 : au moins **une action forte** recommandée en termes de niveau d'actionnabilité des variants génétiques ;
- critère 4 : au **moins une publication, une recommandation de bonnes pratiques ou une mention dans le RCP** du médicament précisant les conditions de prescription spécifiques au gène et validée par un consensus d'experts français est nécessaire pour l'inclusion du gène dans le panel « indispensable » ;
- critère 5 : **une mention du pharmacogène est spécifiée dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament** (ou dans le résumé des caractéristiques du produit) et le cas échéant, dans l'avis de la CT.

2.2.2. La fréquence des variants génétiques pour l'analyse et l'interprétation des résultats

L'évaluation de la **pertinence d'un gène** à inclure dans un panel remboursable dans le domaine de la pharmacogénétique, contrairement aux domaines des maladies rares et de l'oncogénétique, ne repose pas sur l'analyse de la fréquence et de la diversité des variants génétiques associées à ce gène.

La fréquence fait référence à la proportion de patients chez lesquels des variants dans un gène spécifique sont identifiées :

- un gène dont les variants, quelle que soit leur fréquence, ayant un lien établi avec un médicament impliqué justifie son inclusion dans un panel, car il contribue de manière significative à la réponse phénotypique au traitement donné (selon le cas, soit une non-réponse ou une résistance au traitement concerné, soit une réponse à la toxicité).

À titre informatif, la HAS inclura donc un tableau dans chaque évaluation résumant les pharmacogènes qui présentent un niveau élevé de preuve selon le CPIC et/ou la base de données ClinPGx en termes de taille, de fréquence et de séquences à analyser. Ces séquences à analyser sont rapportées par le RNPGx dans leur retour à l'enquête de pratique menée par la HAS entre 2022 et 2023.

2.3. Définition des panels de gènes complémentaires

Selon les données analysées à partir des bases de données pharmacogénétiques afin d'évaluer le niveau de preuve des associations gène-médicament, des données cliniques issues de la pratique française et des données issues de la littérature, avec l'avis d'experts français, la HAS définira également, dans chaque évaluation, des panels de gènes complémentaires à tester en post-thérapeutique afin d'identifier la présence de variants génétiques dans les gènes définis en cas de survenue d'une toxicité inhabituelle ou d'inefficacité du médicament concerné. **L'utilisation du SHD ciblé pour ces panels de gènes est optionnel.**

En effet, ses gènes ne sont pas encore classés avec un niveau de preuve élevé selon la base de données CPIC et/ou ClinPGx pour être inclus dans un panel de gènes « indispensables » remboursable et ils ne sont pas non plus recommandés par un consensus d'experts français pour une utilisation en préthérapeutique, c'est-à-dire avant que le patient ne soit traité avec le médicament en question.

Cependant, l'évolution future des données pourrait justifier une révision de cette position. La HAS agira conformément aux modalités d'actualisation des panels de gènes remboursable qui sont détaillées dans la partie 4 ci-dessous.

3. Méthode de travail retenue

À la lumière des retours d'expérience recueillis lors de la première vague d'évaluations (et du besoin de recourir systématiquement à un groupe pluridisciplinaire d'experts) et des échanges menés au sein de la CEDiag lors de l'examen de ces évaluations, il a été convenu que le recours à la **méthode d'évaluation d'actes professionnels standard adaptée** constitue l'approche la plus pertinente.

En effet, la première vague d'évaluation a mis en évidence une absence de preuves formelles dans la littérature analysée, attestant de la supériorité du SHD, en termes de rendement diagnostique, par rapport aux techniques ciblées de discrimination allélique utilisées en soins courants en France dans le domaine de la pharmacogénétique. **La HAS laisse donc aux laboratoires le choix de la technique la mieux adaptée à leur organisation.** Dans le cas des pharmacogènes pour lesquels il existe des preuves modérées ou faibles d'association avec le médicament en question, et en l'absence de consensus quant à leur inclusion dans les panels de gènes, il convient de suivre l'évolution des données ou des publications futures, en particulier les recommandations de bonnes pratiques qui pourraient qualifier leur inclusion dans de tels panels.

Toutefois, afin de tenir compte des spécificités de ces évaluations et du calendrier très contraint, la méthode générale est ici **adaptée, notamment en se focalisant sur l'analyse critique de la littérature synthétique**, en ciblant spécialement cette dernière. Le tableau ci-dessus détaille les étapes qui constitueront le socle des évaluations futures.

Méthode d'évaluation standard <u>adaptée</u>	
1) Fiche méthode	
2) Sélection et analyse de la littérature	<ul style="list-style-type: none">– Recherche et sélection documentaire– Analyse de la littérature synthétique (recommandations, rapports HTA, revues systématiques avec ou sans méta-analyses...) ;– Données provenant des avis de la CT de la HAS, les RCP des médicaments concernés, et du site ClinPGx
3) Consultations externes	<ul style="list-style-type: none">– Point de vue à titre individuel d'experts– Point de vue à titre collectif des parties prenantes– Point de vue d'institutions publiques (ABM, INCa)
4) Examen par la CEDiag et validation du rapport d'évaluation et d'avis par le Collège de la HAS	

Dans le cadre de la sélection documentaire, il est essentiel de prendre en compte les productions en cours d'élaboration par les organismes et partenaires français, même si celles-ci ne sont pas encore publiées. Cette démarche permet d'enrichir la pertinence des évaluations. Elle s'inscrit dans une logique d'alignement avec les cycles d'actualisation des recommandations nationales, élaborées par des parties prenantes, telles que la société savante Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx).

De plus, en fonction de la capacité de la littérature à répondre aux questions posées, le SEAP se réserve la possibilité d'augmenter la granularité de la recherche en mobilisant, si nécessaire, des sources autres que la littérature synthétique, afin de répondre au mieux aux questions d'évaluation posées, notamment en matière de rendements et performances diagnostiques. De même, la HAS se réserve le droit d'élargir l'échelle temporelle de la recherche, fixée par défaut à 10 ans, si cela est jugé pertinent pour apporter une réponse plus complète et adaptée.

Par ailleurs, la sélection des experts doit être effectuée avec une attention particulière, en identifiant des profils étroitement liés à la thématique étudiée et en s'assurant du caractère pluridisciplinaire du groupe d'experts. Lorsque des populations particulières sont spécifiquement concernées par des indications (population pédiatrique), les groupes d'experts intégreront alors les spécialités concernées.

Enfin, lorsque des travaux similaires sont en cours au sein d'une société savante (notamment le RNPGx), il est fortement recommandé d'inclure, dans la mesure du possible, au moins un expert directement impliqué dans cette production (en s'assurant, bien sûr, au préalable de l'absence de conflits d'intérêt). Cette collaboration renforce la complémentarité des analyses et garantit une cohérence scientifique et méthodologique optimale.

4. Modalités d'actualisation du panel de gènes remboursable

Les connaissances scientifiques étant en perpétuelle évolution, il est essentiel de disposer d'une **procédure dynamique et simplifiée** permettant l'actualisation des panels établis lors de l'évaluation initiale conduite par la HAS. Cette démarche vise à optimiser en continu la prise en charge des patients.

L'actualisation par ajout ou retrait de gènes du panel remboursable établi lors de l'évaluation initiale réalisée par la HAS sera effectuée selon les mêmes critères cumulatifs retenus pour la primo-évaluation, à savoir :

- les classifications des altérations moléculaires constitutionnelles pharmacogénétiques ;
- les conclusions de l'analyse critique de la littérature ;
- les modifications dans les autorisations de mise sur le marché des médicaments concernés et les avis du CT sur le remboursement de droit commun des médicaments concernés.

Conditions d'ajout d'un gène au panel de gènes remboursable en pharmacogénétique

Une demande d'actualisation de la composition du panel remboursable pour introduire un nouveau gène pourra être adressée à la HAS si **les trois critères suivants sont réunis** :

- **critère n°1 : l'association gène-médicament a été évalué et a été classé avec un niveau de preuve élevé** selon le CPIC et/ou la base ClinPGx ;
- **critère n°2 : la publication de recommandations professionnelles** (françaises, européennes, internationales) précisant la place dans la stratégie de prise en charge du test pour l'association gène-médicament ;
- **critère n°3 : l'ajout de la mention d'un pharmacogène et, le cas échéant, du variant** est spécifié dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament (ou dans le résumé des caractéristiques du produit) et le cas échéant, dans l'avis de la Commission de la Transparence de la HAS.

Conditions de retrait d'un gène du panel de gènes remboursable en pharmacogénétique

Une demande d'actualisation de la composition du panel remboursable **pour retirer un gène** pourra être adressée à la HAS si **au moins un des critères suivants est rencontré** :

- **critère n°1 : la modification du niveau de preuve de son association avec le médicament** pour un niveau de preuve inférieur à « élevé » selon le CPIC et/ou la base ClinPGx ;
- **critère n°2 : la publication de recommandations professionnelles** (françaises, européennes, internationales) retirant explicitement la recherche du gène de la stratégie de prise en charge ;
- **critère n°3 : le retrait de la mention d'un pharmacogène recommandé ou optionnel du variant est spécifié** dans l'autorisation de mise sur le marché du médicament (ou dans le résumé des caractéristiques du produit) et le cas échéant, dans l'avis de la Commission de la Transparence de la HAS.

Dans les deux cas (ajout ou retrait de gène), la HAS procèdera à la vérification des éléments transmis et les complètera par une analyse critique ciblée de la littérature associée à la consultation de parties prenantes (et d'experts, le cas échéant), et ce, afin de statuer sur la pertinence de cet ajout/retrait de gènes (évaluation du service attendu/rendu de ces gènes).

Comment solliciter la HAS pour une demande d'actualisation de la composition du panel remboursable ?

Il existe plusieurs canaux qui permettront aux professionnels de santé, *via* leurs Conseils nationaux professionnels (CNP), aux associations agréées de patients et aux exploitants industriels (pour le test ou pour le médicament associé) de solliciter la HAS pour une demande d'actualisation de la composition d'un panel de gènes remboursable :

- le dépôt, par les CNP, les associations agréées de patients et les exploitants industriels d'une demande d'évaluation d'acte professionnel dans le cadre des campagnes annuelles, conformément à la législation (article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale) et à la procédure en vigueur¹² ;
- le dépôt, par les exploitants industriels, d'une demande conjointe de remboursement d'un médicament et de son acte de détection du gène auprès de la HAS (dépôt du dossier de demande de remboursement du médicament auprès de la CT intégrant l'annexe « test compagnon »)¹³.

Par ailleurs, si le test de détection d'une nouvelle altération moléculaire dans un gène par séquençage haut débit ciblé est inscrit au RIHN, la pertinence d'intégrer le gène au sein du panel de gènes remboursable sera automatiquement évaluée par la HAS en sortie de RIHN, conformément à la législation en vigueur (articles L.162-1-24 et R.162-128 du code de la sécurité sociale).

Enfin, la HAS pourra également s'autosaisir de l'actualisation de la composition d'un panel de gènes remboursable si cette actualisation a été proposée par la HAS dans le cadre de ses autres travaux (évaluations de technologies de santé, recommandations professionnelles).

Évolution des nomenclatures (NABM/CCAM) à la suite des avis HAS d'actualisation d'un panel de gènes remboursable.

Il est rappelé que l'évolution des nomenclatures à la suite des avis de la HAS incombe à l'Union nationale des caisses d'Assurance maladie (UNCAM) selon la législation en vigueur (article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale) et à des procédures qui lui sont propres.

¹² Déposer un dossier d'évaluation d'acte professionnel, Haute Autorité de santé ([lien](#)).

¹³ Déposer un dossier d'évaluation d'un médicament, Haute Autorité de santé ([lien](#)).

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

