

L'ACPA a-t-elle encore sa place à l'ère du génome ?

Valérie Malan

Damien Sanlaville

JOURNEE ACHROPUCE

Mercredi 26 novembre 2025

Institut Imagine, Paris



imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Techniques de détection des variants de structure

	Caryotype	ACPA	SHD de Génome <i>short reads</i> (fragments 300 kb)	SHD de Génome <i>Long reads</i> (fragments de plusieurs Kb)
Anomalies de nombre	+	+	+	+
Variants de structure équilibrés	Oui mais résolution 5-10Mb détection des translocations robertsoniennes	-	Oui à l'échelle nucléotidique Sauf translocations robertsoniennes ou si points de cassure dans une séquence répétée difficultés d'alignement de certaines régions (régions répétées, VS complexes, LCR..)	Oui à l'échelle nucléotidique Sauf translocations robertsoniennes Couverture continue de grandes régions donc meilleure détection des VS équilibrés
Variants de structure déséquilibrés	Oui mais résolution 5-10Mb	Oui mais résolution min ~ 30 kb	Oui à l'échelle nucléotidique difficultés d'alignement de certaines régions (régions répétées, VS complexes, LCR..)	Couverture continue de grandes régions donc meilleure détection des VS équilibrés
SNV / Indel	-	-	+	+
ROH / Disomie uniparentale	-	Oui pour la SNP array	+	+
Expansions de répétition/ elts mobiles	-	-	+/-	+

Rendement diagnostique en DI / Malformations congénitales

	Caryotype	ACPA	SHD de Génome <i>short reads</i> (fragments 300 kb)	SHD de Génome <i>Long reads</i> (fragments de plusieurs Kb)
Rendement diagnostique	~ 8-10 %	~ 12 % de CNV cryptiques	~ 40-60% dont des VS équilibrés et déséquilibrés non vus en ACPA	À évaluer en pratique clinique

Rendement diagnostique en DI / Malformations congénitales

	Caryotype	ACPA	SHD de Génome <i>short reads</i> <i>(fragments 300 kb)</i>	SHD de Génome <i>Long reads</i> <i>(fragments de plusieurs Kb)</i>
Rendement diagnostique	~ 8-10 %	~ 12 % de CNV cryptiques	~ 40-60% dont des VS équilibrés et déséquilibrés non vus en ACPA	À évaluer en pratique clinique

- SHD de Génome offre une **analyse pan-génomique** « quasi-complète » en un seul test
- **Plus de tests séquentiels**
- **Diagnostic plus rapide** essentiel pour la **prise en charge précoce** et le **conseil génétique** des patients et familles

Rendement diagnostique en DI / Malformations congénitales

	Caryotype	ACPA	SHD de Génome <i>short reads</i> <i>(fragments 300 kb)</i>	SHD de Génome <i>Long reads</i> <i>(fragments de plusieurs Kb)</i>
Rendement diagnostique	~ 8-10 %	~ 12 % de CNV cryptiques	~ 40-60% dont des VS équilibrés et déséquilibrés non vus en ACPA	À évaluer en pratique clinique

- Le GS en 1^{ère} ligne atteint un **rendement diagnostique significativement plus élevé** que l'ACPA, panels de gènes /exome

➤ **Est- ce que cette différence justifie l'adoption du SHD de génome comme examen de première intention pour tous les patients DI / MC ?**

Au niveau international



- **L'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recommande fortement** que le **GS/ES** soit envisagé en **test de première ou seconde intention** chez les patients présentant un retard de développement, une DI et MC
- Désormais, **l'ES/GS** est le **test génétique privilégié**, l'ACPA passant en **option complémentaire**
- De plus, les laboratoires américains proposent des **panels virtuels** sur **données d'ES/GS**, permettant de cibler des gènes d'intérêt tout en conservant la possibilité d'analyser l'ensemble du génome si nécessaire

Genetics
inMedicine

www.nature.com/gim

Check for updates

ACMG PRACTICE GUIDELINE

Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

Kandamurugu Manickam^{1,2}, Monica R. McClain³, Laurie A. Demmer⁴, Sawona Biswas⁵, Hutton M. Kearney⁶, Jennifer Malinowski⁷, Lauren J. Massingham^{8,9}, Danny Miller¹⁰, Timothy W. Yu^{11,12}, Fuki M. Hisama¹³ and ACMG Board of Directors^{14*}

Genetics in Medicine (2021) 23:2029–2037; <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01242-6>

<https://blog.dnagenotek.com/is-whole-genome-sequencing-the-new-first-line-test-for-children-with-genetic-diseases>

Au niveau international





- Le **Canadian College of Medical Geneticists (CCMG)** reconnaît le **GS/ES** comme l'**approche privilégiée** pour les patients présentant un retard de développement, une DI ou TSA
- Le Canada **maintient pour l'instant l'ACPA en test initial**, tout en préparant l'adoption plus large du GS dès que le financement et l'infrastructure le permettront

Position statement



Genetic and metabolic investigations for neurodevelopmental disorders: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG)

Melissa T Carter ¹, Myriam Srour ^{2,3}, Ping-Yee Billie Au,⁴ Daniela Buhas,^{5,6} Sarah Dyack,^{7,8} Alison Eaton,^{9,10} Michal Inbar-Feigenberg,¹¹ Heather Howley,¹² Anne Kawamura,^{13,14,15,16} Suzanne M E Lewis,¹⁷ Elizabeth McCready,^{18,19} Tanya N Nelson,²⁰ Hilary Vallance,²⁰ on behalf of the Canadian College of Medical Geneticists

Carter MT, et al. *J Med Genet* 2023;**0**:1–10. doi:10.1136/jmg-2022-108962

Au niveau international



- **Le Royaume-Uni est pionnier** dans l'adoption du séquençage haut débit de génome en routine clinique
- Le NHS a intégré le **GS en première intention pour de nombreuses maladies rares pédiatriques**, y compris la DI et MC, via son Répertoire National des Tests Génomiques (*National Genomic Test Directory*)
- Une **directive récente du NHS (2025)** stipule explicitement que **« le test principal pour les indications maladies rares relevant du séquençage génomique doit être le GS, et non l'ACPA »**



**North Thames
Genomic Medicine Service**

"The primary test for rare disease clinical indications with a test method of whole genome sequencing (WGS) is WGS, and not microarray. WGS based testing is more comprehensive and able to detect almost every type of genomic variant that a microarray can detect and has a higher sensitivity for the majority of variant types. Microarray testing should not be performed instead of WGS and should only be performed prior to/in addition to WGS where there is scientific and clinical utility to do so. Test requests should only be accepted after discussion with the NHS GLH Medical Leadership and with agreement from the NHS GLH Operational Director"

Au niveau international



- A partir de décembre 2025, le **service de génomique North Thames (Londres) n'accepte plus aucune demande d'ACPA pour les indications où le GS est disponible** – y compris pour DI isolée
- Pour à réaliser une **ACPA initiale**, il faut des **arguments cliniques solides**
 - suspicion d'un syndrome microdélétionnel comme le syndrome de Williams ou délétion 22q11.21



North Thames
Genomic Medicine Service

To align with this guidance from the NHSE GU, from the 1st of December 2025, The North Thames Genomic Medicine Service will no longer accept any request for Chromosomal microarray for any test indication in the National Genomic Test Directory (NGTD) where WGS is available.

This explicitly includes all individuals with who are eligible for R377 (Intellectual disability-microarray only). These patients should now be offered testing by WGS as the first line test. Where parental samples are available the test request should be made as a duo or trio of the proband and available parent(s). Microarray testing should not be requested instead of WGS and should only be requested as a first line investigation where there is scientific and clinical utility to do so e.g. strong clinical suspicion of chromosomal conditions like Williams syndrome, 22q11 deletion.

Au niveau international



- En Australie, l'ES/GS sont fortement encouragés pour DI/MC
- Sur le plan remboursement, **maintient l'ACPA comme 1ère étape obligatoire**
- A ce jour, de nombreux centres australiens ont déjà **remplacé l'ACPA par le GS** pour les indications de DI/MC

Journal of Paediatrics and
Child Health



doi:10.1111/jpc.15382

VIEWPOINT

Paediatric genomic testing: Navigating medicare rebatable genomic testing

Rani Sachdev,^{1,2} Mike Field,^{3,4} Gareth S Baynam,⁵ John Beilby,⁶ Maria Berarducci,⁷ Yemima Berman,^{8,9} Tiffany Boughtwood,^{10,11} Marie B Cusack,¹² Vanessa Fitzgerald,¹³ Jeffery Fletcher,¹⁴ Mary-Louise Freckmann,⁸ Natalie Grainger,¹² Edwin Kirk,^{1,2,15} Ben Lundie,¹⁶ Sebastian Lunke,^{17,18} Lesley McGregor,¹⁹ David Mowat,^{1,2} Gayathri Parasivam,¹² Vanessa Tyrell,²⁰ Mathew Wallis,^{21,22} Susan M White^{17,23} and Alan SL Ma ^{24,25}

Journal of Paediatrics and Child Health **57** (2021) 477–483

Au niveau international



- *L'European Society of Human Genetics (ESHG)* soutient **une transition progressive vers le GS/ES en première intention**
 - En pratique clinique, la **mise en place du GS** en routine **dépend encore des capacités nationales**
 - certains pays (**Suède, Pays-Bas, Royaume-Uni, Allemagne, France**) avancent vers le GS systématique, tandis que d'autres maintiennent l'ACPA en première ligne en attendant une meilleure accessibilité du séquençage génomique à grande échelle
 - En France, grâce au **Plan France Médecine Génomique 2025**, le **GS** est **progressivement intégré comme test de première intention pour les maladies rares pédiatriques**

Au niveau international



- L'adoption du GS/ES **en première ligne est en forte croissance en Asie**, particulièrement au **Japon, en Corée et à Hong Kong**
- Cependant, les **pratiques restent hétérogènes selon les pays**, souvent limitées par les ressources disponibles et les politiques de remboursement locales
- Malgré ces contraintes, la **tendance générale est à l'augmentation de l'accès au GS/ES**
- En 2023, **Shanghai a annoncé un programme pilote de GS pour le diagnostic des maladies rares pédiatriques**

Synthèse au niveau international

Organisation	Pays	Recommandation	Année
ACMG	Etats-Unis	ES/GS en 1ère ou 2ème intention	2021
Australian Genomics	Australie	Vers le GS/ES en 1ère intention dans certains centres Mais ACPA en test initial pour le remboursement	2021
CCMG	Canada	GS/ES privilégié pour TND Mais ACPA en test initial	2023
NHS	Royaume-Uni	GS en 1ère intention, ACPA si justification clinique	2024
Defidiag	Europe (France)	Vers le GS en 1ère intention ACPA bientôt à la nomenclature	2025

PFMG 2025 - Implémentation du Génome en routine

Intégration de la médecine génomique dans la pratique clinique et dans le parcours de soins du patient

Cytogénétique

« Culture » Étude globale du génome
Caryotype / ACPA / FISH
➤ Analyse des variants de structure

GENOME



Génétique moléculaire

« Culture » Étude ciblée du génome
Sanger, panels..
➤ Analyse des variants nucléotidiques

Détection simultanée des SNV et SV → bouleversement des pratiques dans les laboratoires

- **Augmentation du rendement diagnostique dans le domaine des maladies rares**
- **Mise en place du génome en première intention** dans certains centres
- **Impact sur l'activité en postnatal dans les laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire**
→ Diminution du nombre d'ACPA et des panels
- **Repositionnement des techniques de cytogénétique** (réalisation d'un caryotype / FISH / CGHa après le génome dans certains cas)
- **Formation des biologistes**

L'étude DEFIDIAG

DEFIDIAG

un programme **FRANCE MÉDECINE
GÉNOMIQUE 2025**
oviesan

 English | [Lettre d'information](#) | [Contact](#)    

[ACTUALITÉS](#) [LE PROJET](#) [VOUS ÊTES PATIENT](#) [VOUS ÊTES SCIENTIFIQUE](#) [LES COULISSES](#)



[Accueil](#)

Le programme DEFIDIAG

Defidiag, pour DEFicience Intellectuelle DIAGnostic, est le projet pilote Maladies rares du Plan France Médecine Génomique 2025.

L'étude DEFIDIAG

El Chehadeh *et al. Genome Medicine* (2025) 17:110
<https://doi.org/10.1186/s13073-025-01527-4>

Genome Medicine

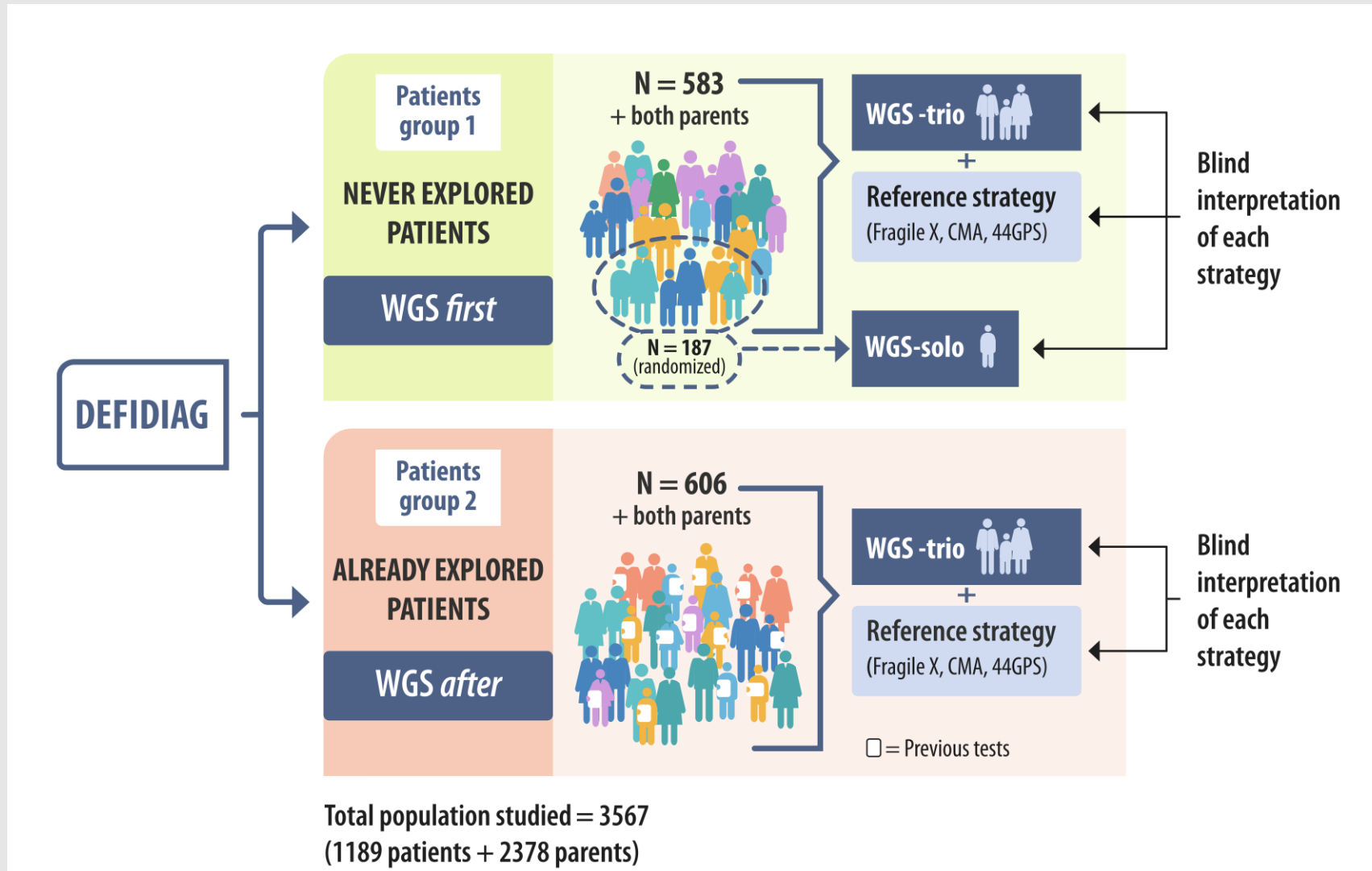
RESEARCH

Open Access



Genome sequencing for the diagnosis of intellectual disability as a paradigm for rare diseases in the French healthcare setting: the prospective DEFIDIAG study

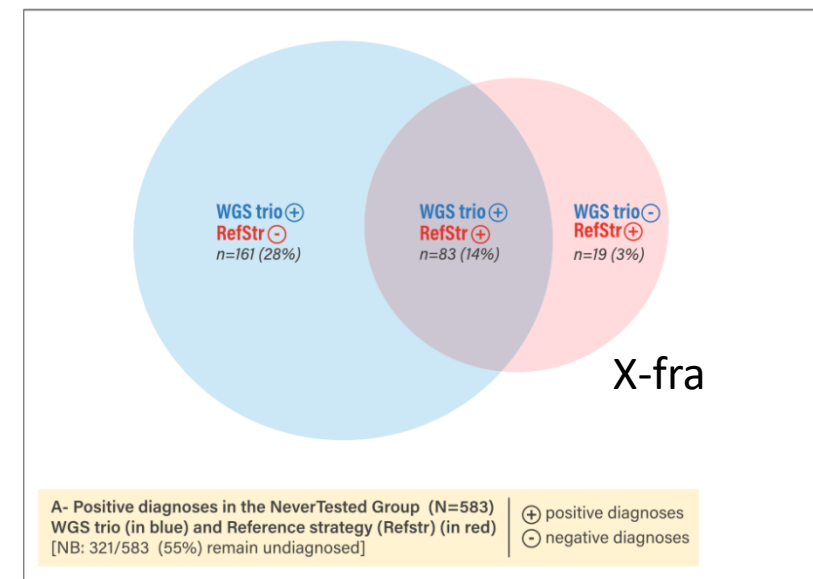
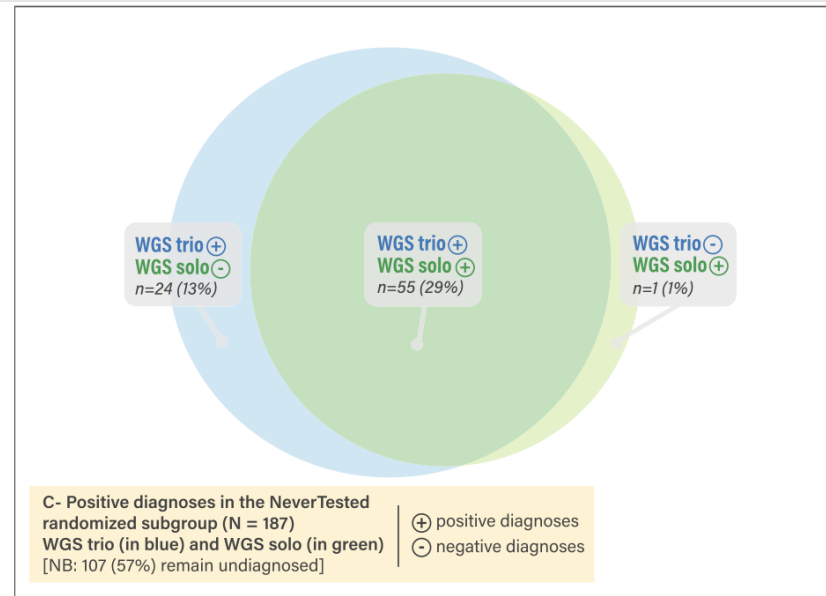
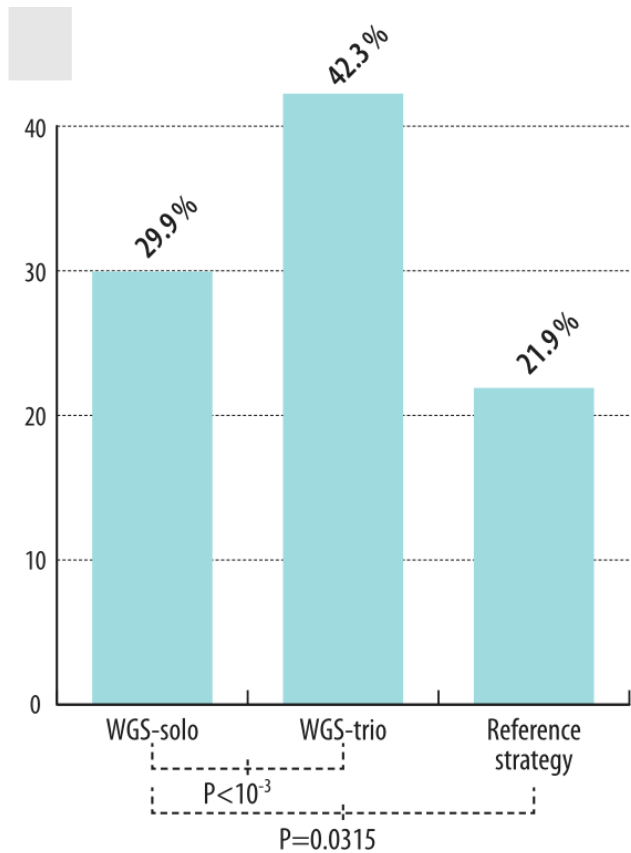
Design de l'étude



Clinique: déficience intellectuelle

Index case characteristics	Never Tested patients (n = 583)		Already Tested patients (n = 606)		Randomized patients (n = 187 Never Tested)	
	n	%	n	%	n	%
Autism spectrum disorder	173	39.5	170	36.6	60	40.8
Behavioral disorders	102	23.3	123	26.5	37	25.2
Anxiety disorder	101	23.1	138	29.7	35	23.8
Hyperkinesia	101	23.1	106	22.8	37	25.2
Sleep disorders	126	28.8	139	29.9	46	31.3
Eating disorders	118	26.9	108	23.2	36	24.5
Hypotonia	125	28.5	169	36.3	38	25.9
Pyramidal syndrome	27	6.2	36	7.7	7	4.8
Ataxia	22	5.0	35	7.5	9	6.1
Abnormal movements	51	11.6	47	10.1	15	10.2
Oculomotor disorders	35	8.0	44	9.5	11	7.5
Neuropathy	4	0.9	9	1.9	3	2.0
Myopathy	1	0.2	7	1.5	0	0.0

Principaux résultats



Recommandation du WGS trio en 1ère intention

Types de variants pathogènes

Table 2 Characteristics of the likely pathogenic/pathogenic variants and VUS + identified in the DEFIDIAG study (2020–2023)

Variants	Likely pathogenic/pathogenic variants	VUS+	Total
SNVs	442	171	613
Missense	214	116	
Nonsense	92	9	
Frameshift	83	14	
Splice variants	36	20	
Deletion/duplication (in-frame)	11	5	
Deep intronic	1	2	
Stop loss	0	2	
Start loss	2	0	
5'-UTR	0	2	
Synonym	0	1	
Other	3	0	
CNVs	79* (63 de novo, 16 inherited)	39	118
Gain	18	13	
Loss	61	26	
Size	> 5 Mb: 22% 100 kb to 5 Mb: 55% 10 kb to 100 kb: 11% < 10 kb: 12%		
SVs	10	0	10
Balanced translocation**	2	0	
Insertion	1	0	
Inversion	6	0	
Unbalanced translocation	1	0	

83%

16%

1%

Exemples de diagnostics



5 years

Diagnostic odyssey

DEFIDIAG results

De novo intragenic inversion involving exons 3 and 4 of *ADNP*

Chr20(GRCh37):g.49515761_4952530
9inv: c.?, p.?

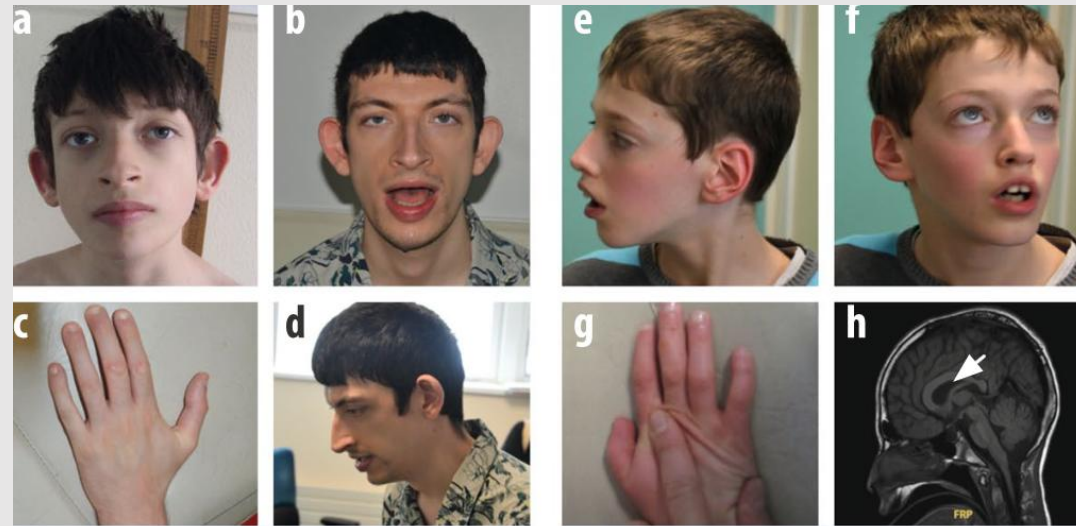
9 years

Diagnostic odyssey

DEFIDIAG results

De novo heterozygous nonsense variant in *TLK2*

Chr17(GRCh37):g.60642437C>T
NM_006852.6(TLK2):c.907C>T
p.(Arg303*)



22 years

Diagnostic odyssey

DEFIDIAG results

De novo heterozygous missense variant in *POU3F3*

Chr2(GRCh37):g.105473206T>C
NM_006236.2(POU3F3):c.1238T>C
p.(Ile413Thr)

17 years

Diagnostic odyssey

DEFIDIAG results

De novo chromosome 5 paracentric inversion involving *MEF2C*

Seq[GRCh37] inv(5)(q14.3q14.3)
NC_000005.9:g.88090783_886050
87inv

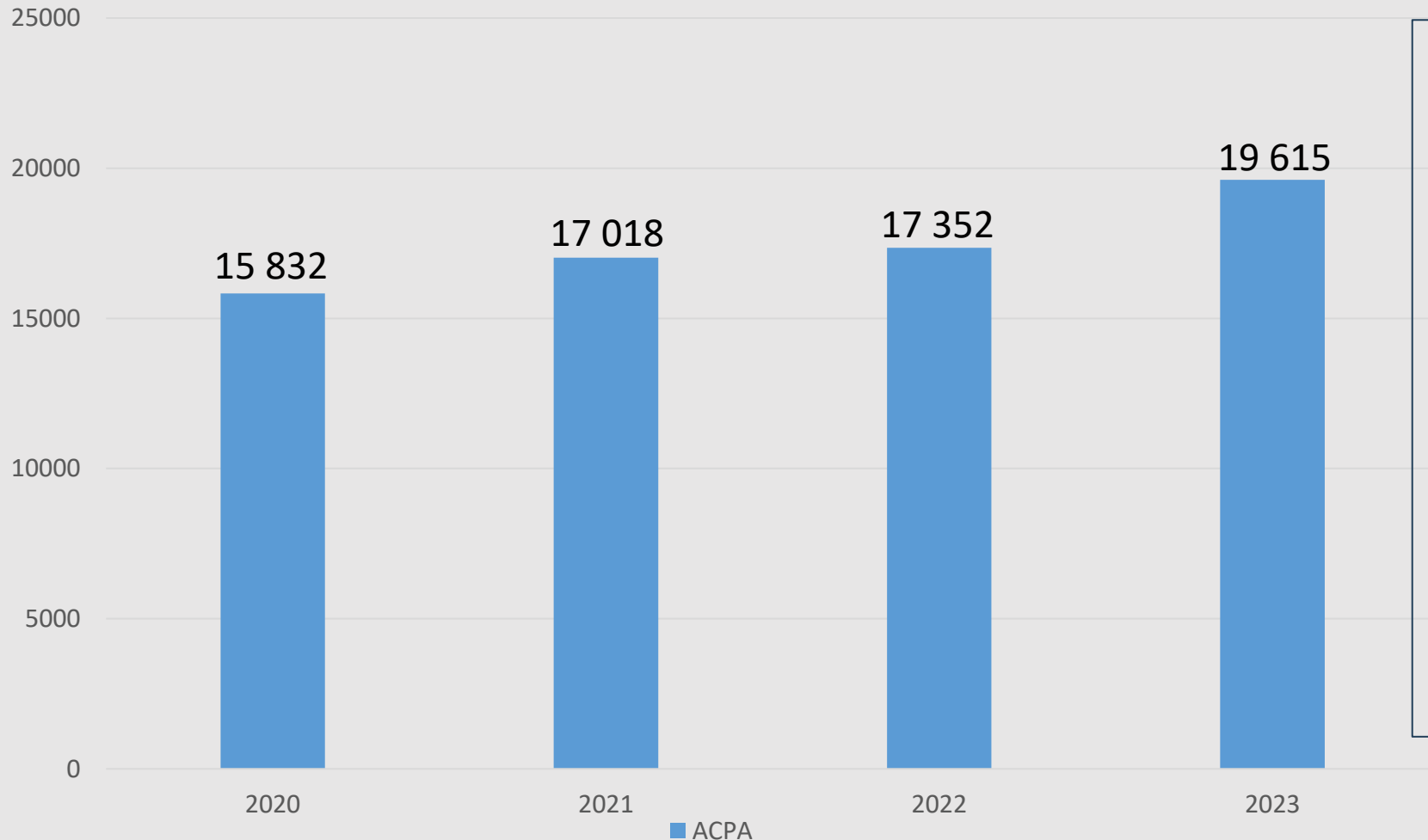
Activité d'ACPA en postnatal au niveau national



Réseau AChro-Puce

Pas de baisse d'activité ces dernières années

ACPA



- **Élargissement des indications d'ACPA** depuis 10 ans / pas de pré-indication de génome
- **Décision du clinicien de ne pas proposer un « genome first »:** réévaluation clinique du patient à distance / « brutalité » du génome d'emblée chez un enfant très jeune...
- **Pas d'accès à une consultation avec un généticien clinicien /** prescription d'une ACPA par un pédiatre, un neuropédiatre ou un psychiatre

Pourquoi ?

➤ Ce qu'attend le patient / la famille / le prescripteur

- Identifier une étiologie
- Identifier un CNV classe 4 ou 5
- « Faciliter » la prescription
- Résultat rapide
- Résultat fiable
- Interprétation « compréhensible » / utile dans le cadre du soin

➤ Ce qu'attend le biologiste

- Identifier une étiologie
- Identifier un CNV classe 4 ou 5
- Avoir une technique fiable et sensible pour détecter les CNV
- Avoir un support technique
- Avoir une technologie robuste
- Avoir une technique maîtrisée
- Avoir une base de données annotés de CNVs
- Avoir une analyse COFRAC
- Avoir une analyse économiquement « rentable »
- Avoir des recommandations / guide de bonnes pratiques

Pourquoi ?

Une question de parcours ?



Pourquoi ?

Une question de parcours ?



12 % de diag. CNV

Quelques semaines à 2-3 mois

Peu de données incidentes

Permet de proposer un examen et voir l'évolution du patient



35 % de diag
SNV,CNV,SV eq.

Quelques mois

Plus de données incidentes
Plus de VSI

« Risque » de diagnostic précoce

Pourquoi ?

Une question de parcours ?



35 % de diag
SNV,CNV,SV eq.

Quelques mois

Plus de données incidentes
Plus de VSI

« Risque » de diagnostic précoce



WGS en routine via AURAGEN et SeqOIA → L'infrastructure nationale est prête

Pourquoi ?

- **Une question médico-économique ?**

- **WGS** : coût global comparable ou inférieur à ACPA + exome combinés mais > à l'ACPA seule
WGS financé dans le cadre du PFMG pour indications validées
- **ACPA passe à la nomenclature**

✓ **Alternative**

Low-pass WGS (CNV-seq) : détection CNV à coût réduit (↘ 25 % du prix ACPA), à confirmer

ACPA RIHN B4000 : 1080 euros avec un passage à B1900 = 475€ ? À confirmer

WGS NHS : £7 050 par cas “maladie rare” (trio = 3 génomes)

Low pass WGS

AJMG 2024

Low-pass whole genome sequencing as a cost-effective alternative to chromosomal microarray analysis for low- and middle-income countries

Patricia C. Mazzonetto^{1,2} | Darine Villela² | Ana C. V. Krepischi¹ |

access to genetic testing in our country. In Brazil, a cost comparison between LP-WGS and microarray shows a significant reduction in expense (~25%). This cost difference is becoming even more remarkable with the introduction of new sequencing platforms in the market. Notably, the diagnostic yield (P/LP CNVs) in this cohort

Controverse : doit-on arrêter l'ACPA ?

POUR

- WGS détecte CNV + SNV + SV avec sensibilité supérieure
- Gain de rendement diagnostique et d'efficacité
- Moins d'itérations de tests

CONTRE

- Délai
- Gestion données incidentes et VSI
- « Adaptation » des laboratoires, besoin en bioinfo
- Accessibilité des équipements *wet* et *dry*
- Délai de rendu
- Formation à l'interprétation
- DUP/LOH parfois mieux visibles sur SNP-array
- Perte de compétence
- ACPA reste la référence en prénatal

En somme

- Le **centre de gravité** se déplace de **l'ACPA** vers **GS/ES** dans les TND
- Nécessité de faire évoluer nos laboratoires
- **Ne pas perdre la compétence**
- **Repositionnement de l'ACPA** comme cela a été le cas pour le caryotype
- ACPA et GS sont des techniques : nous n'échapperons pas aux évolutions technologiques
- **L'important c'est savoir interpréter les VS déséquilibrés (del/dup, isochromosome, recombinant d'inversion..) / VS équilibrés et connaître la mécanique chromosomique pour le conseil génétique**
- **L'objectif est d'identifier un diagnostic** pour les patients afin de **réduire l'errance diagnostique, permettre une prise en charge et un conseil génétique adapté**

LETTER

Fading competency of cytogenetic diagnostic laboratories: the alarm bell has started to ring

European Journal of Human Genetics advance online publication, 21 December 2016; doi:10.1038/ejhg.2016.177

La discussion est ouverte

