Livre Blanc de la Génétique Médicale

Juillet 2026

Table des matières

Remerciements 10
Préface 13
Résumé exécutif 15
Préambule 17
I. Historique 19
1) Collaborations internationales et fondations de la Génétique Humaine en France 19
2) Structuration de la discipline et progrès cliniques 20
3) Organisation des laboratoires 21
4) Enseignement et formation 22
5) Recherche et perspectives 22
6) Parcours de soins et perspectives 23
Abréviations / références 24
II. État des lieux 27
1) Paysage 27
1.1) ***Les acteurs de terrain*** 27
1.1.1) ***Du côté clinique*** 27
1.1.2) ***Du côté biologique*** 28
1.2) ***Le corps universitaire*** 29
1.3) ***Les sociétés savantes*** 30
1.4) ***Instances régulatrices et qualification*** 30
1.5) ***Plans nationaux*** 30
1.6) ***Réglementation et bioéthique*** 31
1.7) ***Associations de patients et rôle citoyen*** 31
2) Les conseillers en génétique 32
3) Financement 33
3.1) Cadre général des financements 33
3.2) Génétique clinique : financement et organisation 33
3.3) Génétique biologique 35
3.4) Foetopathologie 45
4.1) Aspects réglementaires de la prescription des analyses génétiques 46
4.1.1) Bonnes pratiques HAS applicables en génétique 46
4.1.2) L'information à la parentèle 47

4.1.3) Contexte spécifique des tests génétiques chez les personnes asymptomatiques....47
4.1.4) DPNI, DPN, DPI....48
4.2) Aspects réglementaires de la réalisation des analyses génétiques....50
4.2.1) Norme NF EN ISO15189....50
4.3) Génétique constitutionnelle vs. Génétique somatique....50
4.4) Agrément pour la réalisation des ECGPFM et autorisation d'exercice en tant que qualité de biologiste médical....51
4.5) Aspects réglementaires du rendu de résultat d'analyse génétique....52
4.5.1) Concernant les tests génétiques effectués en postnatal :....52
4.5.2) Concernant les tests génétiques effectués dans un contexte de DPN....52
4.5.3) Concernant les tests génétiques effectués dans un contexte de DPI :....53
4.5.4) Dépistage néonatal génomique....53
Synthèse....54
5) Recherche....55
5.1) Structuration actuelle de la recherche en génétique....55
5.1.1) Différentes formes de recherche....55
5.1.2) Différents acteurs et différents niveaux d'implication....56
5.2) Les enjeux de recherche en génétique médicale....57
5.3) Les enjeux techniques....57
5.3.1) Les collections de données moléculaires et biocliniques : pour des données interopérables, accessibles, comprises, échangeables et réutilisables....57
5.3.2) Les collections d'échantillons biologiques : vers une harmonisation nationale et une simplification administrative....58
5.3.3) Les tests fonctionnels : pour une mise en œuvre harmonisée sur le plan national et une reconnaissance comme acte de diagnostic tarifé....58
5.3.4) Les techniques d'édition du génome : pour un bénéfice thérapeutique accru....59
5.4) Les enjeux thématiques....59
5.4.1) Intégration de la complexité génétique et multi-omique : pour une médecine encore plus personnalisée grâce au décryptage des variations du génome et épigénome et leurs conséquences, croisées aux facteurs environnementaux....59
5.4.2) Intelligence artificielle et complexité génétique : pour une meilleure valorisation, pour les patients, des données accumulées dans le cadre du soin et de la recherche....60
5.5) Bilan et perspectives....60
5.5.1) Recommandations clés....60

5.5.2) Les points positifs 60
5.5.3) Les points à améliorer / leviers d'action....61
III. Outre-mer....63
1) Activités Biologiques de Génétique dans les Outre-mer 63
2) Activité de Génétique Clinique dans les Outre-mer 64
3) Perspectives Futures....66
4) Conclusion....67
IV. Les besoins de santé face au développement de la génétique 69
Introduction 69
1) Besoins en diagnostic....71
1.1) Besoins primaires pour les personnes malades : démarche diagnostique initiale chez le cas index....71
1.1.1) Diagnostic prénatal....71
1.1.2) Diagnostic postnatal maladies rares et oncogénétique....71
1.1.3) Diagnostic postnatal oncogénétique....72
1.1.4) Pharmacogénétique pour les individus malades 72
1.2) Besoins secondaires après la prescription initiale : compléments d'analyses suite à la démarche diagnostique initiale chez le cas index 72
2) Besoins en dépistage 73
2.1) Dépistage prénatal 73
2.2) Dépistage néonatal....73
2.3) Dépistage des adultes....74
2.4) Évolution vers une médecine génomique ? 74
3) Besoins pour une prise en charge post-diagnostic 74
3.1) Besoin d'accompagnement post diagnostic 74
3.2) Besoin thérapeutique post diagnostic 75
4) Limites potentielles....75
4.1) Clinique 75
4.2) Laboratoire....76
V. Les propositions de parcours de soin 79
1) Diagnostic....79
1.1) Introduction et contexte....79
1.2) Organisation actuelle du parcours 79
1.2.1) Côté clinique 79
1.2.2) Côté laboratoire 80
1.3) État des lieux par domaine....80

1.3.1) Postnatal 80
1.3.2) Prénatal 80
1.3.3) Oncogénétique 80
1.3.4) Médecine prédictive et scores polygéniques (PRS) 81
1.3.5) Dépistages 81
1.4) Analyse des tensions actuelles 81
1.5) Orientations stratégiques à dix ans 82
1.5.1) Créer une structure nationale de la gestion des activités génétique clinique et biologique en France 82
1.5.2) Créer des Centres pluridisciplinaires de prévention et de santé en médecine génomique (CPP-SMG) 82
1.5.3) Consolider les réseaux biologiques 82
1.5.4) Investir dans le capital humain 83
1.6) Données, éthique et innovation 83
1.7) Conclusion 83
Annexes 84
Offre actuelle et différences besoin/offre (focus année 2023) 84
2) Conseil Génétique apparentés 86
2.1) Une montée en puissance des prescriptions et par conséquent des besoins en conseil génétique 87
2.2) Les parcours de prises en charge 87
2.3) Perspectives organisationnelles et besoins en structuration 87
2.4) Recommandations pour une intégration pleine et entière des conseillers en génétique 88
3) Dépistage, vers une médecine génomique préventive tout au long de la vie : promesses, limites et enjeux 88
3.1) Avant la conception : Informer les couples qui le souhaitent sur leur risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique sévère à révélation pédiatrique. 89
3.2) Avant le transfert d'un embryon conçu in vitro : prévenir la naissance d'un enfant porteur d'aneuploïdie issu d'un parcours de diagnostic préimplantatoire 90
3.3) Pendant la grossesse : informer de la présence d'une maladie génétique grave aux couples qui le souhaitent 90
3.4) Dépister à la naissance : identifier les maladies à prendre en charge et traiter rapidement 90
3.5) Dépister pendant l'enfance : anticiper et adapter les parcours 92
3.6) Dépister à l'âge adulte jeune : personnaliser la prévention des grandes pathologies 93

3.7) Discussion : Défis transversaux de la médecine génomique préventive 94
3.8) L'évolution du métier de généticien dans une perspective de prévention populationnelle 94
3.9) Conclusion 95
4) DPN et DPI 96
4.1) État des lieux des parcours de soin en diagnostic prénatal et préimplantatoire 96
4.1.1) Les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal.....96
4.1.2) Place du généticien et du conseiller en génétique.....97
4.1.3) Les activités de génétique biologiques (Annexe 1).....98
4.1.4) Place de l'examen fœtopathologique 98
4.2) Dynamiques actuelles.....98
4.2.1) Evolution de l'organisation des laboratoires 99
4.2.3) Recours croissant au DPNI-M (Annexe 3) 99
4.2.4) Dynamique du DPI 99
4.2.5) Enjeux liés à l'utilisation de techniques pangénomiques en prénatal 99
4.3) Points forts et difficultés rencontrées.....99
4.3.1) Points forts 99
4.3.2) Difficultés et freins actuels 100
4.4) Perspectives pour l'avenir à l'horizon 5-10 ans 101
4.4.1) Vers un séquençage de génome généralisé en prénatal 101
4.4.3) Vers l'extension des tests sur ADNlc à de nouvelles indications.....102
4.4.4) Vers une optimisation du DPI.....102
4.5) Impact sur la Formation.....103
5) Oncogénétique 104
5.1) Définition et particularités réglementaires.....104
5.2) Etat des lieux 105
5.2.1) Organisation des réseaux 105
5.2.2) Volumes d'activité 108
5.2.3) Circuits patients.....109
5.3) Problématiques et dynamiques actuelles 111
5.3.1) Augmentation de l'activité et manque de soutien financier 111
5.3.2) Organisation en réseau et circulation de l'expertise.....111
5.3.3) L'oncogénétique s'inscrit dans un temps long avec des évolutions permanentes.....112
5.3.4) Interprétation des résultats et ré-analyse des dossiers non résolus en fonction de l'évolution des techniques.....113

5.3.5) Financement des examens génétiques et valorisation des activités au-delà des consultations 113
5.3.6) Formation des professionnels généticiens et non généticiens, référentiels 114
5.3.7) Estimation individuelle des risques de cancer à visée de prévention 115
5.4) Évolutions attendues et propositions pour l'avenir sur un horizon de 5 à 10 ans....115
5.4.1) Analyses tumorales premières et analyses constitutionnelles larges et poussées....115
5.4.2) Élargissement des critères de test avec estimation individualisée des risques de cancer....116
5.4.3) Défi de l'interprétation de données massives en génétique 117
5.4.4) Amélioration et innovation dans le dépistage des personnes à haut risque 117
5.4.5) Structuration des données générées pour la recherche 117
5.4.6) Poursuite de la structuration des réseaux, formation des professionnels et mise à jour des référentiels 118
6) Présymptomatique....132
6.1) Test présymptomatique : focus en neurogénétique....132
6.2) Tests présymptomatiques : focus en oncogénétique 133
7) Infertilité : Le rôle du généticien dans la prise en charge du patient infertile....135
7.1) Place du généticien dans le parcours de soins....135
7.2) Tests génétiques et infertilité....136
7.3) Stratégies et perspectives d'avenir 137
8) Pharmacogénétique....138
8.1) Activité de pharmacogénétique en France 139
8.1.1) Introduction....139
8.1.2) Conditions de recours aux tests de pharmacogénétique....139
8.1.3) Avant l'introduction de certains médicaments....139
8.1.4) Pour explorer une anomalie de réponse 140
8.2) Les freins actuels à lever....140
8.2.1) Nature des prescripteurs à élargir 140
8.2.2) Modalités de communication des résultats à simplifier 141
8.2.3) Prise en charge financière des examens et évaluation médico-économique à accélérer 141
8.2.4) Quelle vision pour demain ?....142
9) Coordination des soins des maladies rares....143
9.1) Dans le cadre du soin 143

9.1.1) Situation où le médecin généticien clinicien est au centre du parcours 143
9.1.2) Le généticien clinicien fait partie d'une équipe pluridisciplinaire avec un autre spécialiste en première ligne 145
9.2) Dans le cadre de la formation, accompagnement et sensibilisation....146
9.3) Dans le cadre de la recherche....146
10) Histocompatibilité et immunogénétique....147
10.1) État des lieux 147
10.1.1) Le génotypage HLA/HPA en tant qu'examen de génétique médicale ...148
10.1.2) Les examens HLA/HNA/HPA dans le contexte de la greffe, de la transplantation et de la transfusion 148
10.2) Dynamiques actuelles....149
10.3) Perspectives à 3-5 ans....153
10.3.1) Repenser le financement : un modèle unique, cohérent et pérenne.....153
10.3.2) Consolider le réseau national d'expertise d'histocompatibilité – immunogénétique 153
10.3.3) Positionner l'histocompatibilité comme composante de la médecine de précision 153
VI. Thérapeutique : Rôles du généticien dans la prise en charge thérapeutique....155
1. Thérapie génique....155
2. Thérapies ciblant l'ARN : siRNA, oligonucléotides antisens, vaccin à ARNm.....157
3. Repositionnement de molécules 157
4. Rôles du généticien pour le déploiement des thérapeutiques innovantes 158
VII. IA, bioinfo et innovation....161
1) Fragmentation actuelle des données patient sur le parcours de soins 161
2) Données numériques : vers l'interopérabilité et un accès simplifié....162
3. Intégration dynamique des données génomiques dans le DPI, une transformation nécessaire....163
VIII. Le Référentiel Métier de la spécialité de Génétique....165
1) Définition....166
2) Connaissances théoriques 166
3) Compétences....168
3.1) Compétences communes....169
3.2) Compétences en génétique clinique 169
3.3) Compétences en génétique biologique....170
3.3.1) Compétences communes 171
3.3.2) Compétences en génétique chromosomique 172

3.3.3) Compétences en génétique moléculaire 173
IX. Formation et éducation en génétique 176
1) Formation actuelle des professionnels de la génétique 177
1.1) Conseillers en génétique 177
1.2) Cursus médecine, maïeutique, odontologie et pharmacie 177
Généralités sur les 1er, 2e et 3 cycles 177
DES de Génétique médicale 178
DES de Biologie médicale 180
Formations complémentaires 180
1.3) Carrières hospitalo-universitaires 180
1.4) Formation continue 181
Certification Professionnelle 181
Développement Professionnel Continu (DPC) 181
Maintien de compétences en laboratoire 181
Diplômes Universitaires (DU) et Diplômes Inter-Universitaires (DIU) 181
Evènements scientifiques et formations dédiées 182
Auto-formation, formations en Ligne et Webinaires 182
2) Formation actuelle des professionnels non généticiens 182
3) Education de la population générale 183
4) Évolutions proposées 183
Objectifs généraux 183
Objectifs spécifiques par thématique 184
X. Les principales propositions 186
1) Vision à dix ans 186
2) Dix-huit propositions fortes 186
XI. Conclusions et perspectives 188

Remerciements

La Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH) adresse ses plus sincères remerciements à l'ensemble des porteurs de chapitres du livre blanc de la génétique.
Leur engagement, leur expertise scientifique et la qualité de leur travail ont été essentiels à la conception, à la cohérence et à la richesse de cet ouvrage collectif.

La FFGH souhaite ainsi remercier tout particulièrement :
Tania Attié, Stéphane Bézieau, Pierre Blanc, Emmanuelle Bouzigon, Yline Capri, Tristan Celse, Chrystelle Colas, Émilie Consolino, Charles Coutton, Martine Doco-Fenzy, Alexandra Durr, Patrick Edery, Laurence Faivre, David Geneviève, Cyril Goizet, Evan Gouy, Claude Houdayer, Edgar Horta, Sylvie Jaillard, Mathieu Laeng, Gaëtan Lesca, Isabelle Marey, Jean Muller, Sylvie Odent, Laurent Pasquier, Pascal Pedini, Nicolas Picard, Audrey Putoux, Tristan Rey, Damien Sanlaville, Caroline Schluth-Bolard, Nicolas Sevenet, Dominique Stoppa-Lyonnet, Véronique Tardy, Aude Tessier, Julien Thevenon, Aurélien Trimouille, Marie-Bérangère Troadec, Béatrice Turcq, Kevin Yauy, Alban Ziegler.

La Fédération remercie également l'ensemble des contributeurs et contributrices qui ont participé à ce travail, dont l'implication a permis la réalisation de ce livre blanc ainsi que toutes les associations/sociétés savantes et leurs représentants, soit tous les membres du Conseil d'Administration de la FFGH. Un merci particulier à Véronique Tardy, Dominique Stoppa-Lyonnet et Chrystelle Colas qui ont relu plusieurs fois l'ensemble du document.

Chapitre Historique :

- Responsable de chapitre et rédacteur : Martine Doco Fenzy
- Co-Rédacteur : Damien Sanlaville, Alexandra Durr, Nicolas Picard, Florence Petit, Stanislas Lyonnet, Emilie Consolino

- Relecteurs : François Cornélis, Patrick Edery, Colas Chystelle, Aude Tessier, Stéphane Bezieau, Florence Petit, Marie Berengère Le Troadec

Chapitre Paysage / Contexte actuel :

- Responsable de chapitre et rédacteur : David Geneviève
  Mathieu Laeng, Edgar Horta, Tristan Rey, Emilie Consolino

- Relecteurs Chrystelle Colas, Martine Doco-Fenzy

Chapitre Financement :

- Responsable de chapitre et rédacteur : Cyril Goizet, Gaetan Lesca et Aude Tessier
- Co-Rédacteur : Chrystelle Colas et Laure Raymond

Chapitre Règlementaire :

- Responsable de chapitre et rédacteur : Pierre Blanc, Aurélien Trimouille et Florence Petit.

Chapitre Recherche :

- Responsable de chapitre et rédacteur : Stéphane Bézieau, Emmanuelle Bouzigon, Marie-Bérengère Troadec, Béatrice Turcq
- Co-Rédacteur : Sandrine Caputo, Frédéric Laumonnier, Emmanuelle Lecommandeur

Chapitre Outre-Mer :

- Responsable de chapitre et rédacteur : Tristan Celse, Yline Capri
- (liste non exhaustive)

Chapitre Besoin de santés face au développement de la génétique :
- Responsable et rédacteur : Émilie Consolino, David Genevieve,
- Co-redacteurs Martin Krahn, Julien Thevenon, Amandine Bauran, Laure Raymond, Laurence Faivre
- Relecteur : Véronique Tardy, Jean Muller et Damien Sanlaville

Chapitre Conseil Génétique apparentés
- Responsable et rédacteur : Emilie Consolino
- Co-rédacteurs : Maud Branchaud, Alexia Lantres, Léa Gaudillat et Baptiste Troude

Chapitre Dépistage :
- Responsable et rédacteur **:** Laurence Faivre
- Co-Rédacteur : David Geneviève, Julie Steffann
- Relecteur : Camille Lenelle, Alexia Lantres, Céline Bordet, David Genevieve, Sylvie Odent, Auriane Cospain, Florence Petit, Mathieu Laeng, Edgar Horta, Tristan Rey, Julie Steffann

Chapitre DPN / DPI :
- Responsable et rédacteur **:** Audrey Putoux, Tania Attie Bitach
- Co-Rédacteur : Martine Doco Fenzy, Marie-Laure Maurin, Léa Gaudillat, Amandine Baurand, Baptiste Troude, Laetitia Lambert, Caroline Racine, Yline Capri, Julie Steffann, Céline Moutou, Gaëlle Melaye, Ingrid Plotton, Audrey Lamouroux, Aude Tessier, Véronique Tardy, Nadège Calmels, Jerome Massardier, Valérie Malan, Nicolas Chatron, Juliette Nectoux
- Relecteur : Anna Lokchine, François Vialard, Sébastien Moutton, Auriane Cospain, Julien Thevenon, Caroline Racine, Caroline Rooryck Thambo, Mathieu Laeng, Edgar Horta, Tristan Rey, Julien Van Gils, Florence Petit, François Cornelis, Isabelle Perthus

Chapitre Oncogénétique :
- Responsable et rédacteur : Chrystelle Colas et Claude Houdayer
- Contributeurs : **Le bureau du Groupe Génétique et Cancer** : Dr Catherine Nogues, Dr Pascaline Berthet, Dr Laurent Castera, Pr Marie-Pierre Buisine, Dr Audrey Remenieras, Antoine De Pauw (Conseiller en génétique) Pr Dominique Stoppa Lyonnet, Pr Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Pr Eric Pasmant, Pr Hélène Cavé, Pr Pascal Pujol, Pr Marie Sébert, Dr Marion Strullu, Dr Yoann Vial, Pr Hélène Cavé, Dr Philippe Denizeau, Dr Léa Guerrini-Rousseau, Pr Franck Bourdeaut, Sophie Deveaux (INCa)

Chapitre Présymptomatique :

- Responsable et rédacteur : Dominique Stoppa Lyonnet et Alexandra Durr
- Relecteur : Chrystelle Colas et Claude Houdayer

Chapitre Infertilité :

- Responsable, rédacteur et relecteur : Charles Coutton, François Vialard, Sylvie Jaillard

Chapitre Pharmacogénétique :

- Responsable et rédacteur : Nicolas Picard
- Co-Rédacteur : Sylvie Quaranta, Estelle Ayme-Dietrich
- Relecteur : Louis Lebreton, Marie-Anne Loriot, Céline Verstuyft, Jean-Christophe Boyer, Hugo Alarcan, Mouna ben Sassi, Vincent Haufroid

Chapitre Coordination des maladies rares :

- Responsable et rédacteur : Sylvie Odent et Isabelle Marey
- Co-Rédacteur : William Dufour, Fanny Laffargue, Klaus Dieterich, Laurent Pasquier

Chapitre Immunogénétique :

- Responsable et rédacteur : Valérie Dubois, Pascal Pedini
- Co-Rédacteur : Gwendaline Guidicelli, Nicolas Congy, Virginie Renac

Chapitre Thérapeutique :

- Responsable et rédacteur : Alban Ziegler, Tristan Montier
- Relecteur : David Geneviève, Laurence Faivre

Chapitre IA, Bioinfo et Innovation :

- Responsable et rédacteur : Jean Muller, Marie de Tayrac, Julien Thevenon, Kevin Yauy
- Relecteur : François Cornelis, Anna Gerasimenko, Anne-Sophie Lebre, Isaure Michaud, Florence Petit, Julien Van Gils, Anne Sophie Denommé-Pichon, Evan Gouy, Anna Lokchine, Paul Rollier

Chapitre Référentiel métier :

- Responsable et rédacteur **:** Caroline Schluth-Bolard
- Co-Rédacteur **:** Marion Aubert-Mucca, Claire Bardel, Marc-Antoine Beleaud-Rotureau, Odile Boespflug-Tanguy, Christophe Habib, James Lespinasse, Jean Muller, Caroline Schluth-Bolard, Aude Tessier, Charles Van Goethem, Alain Verloes, Marie-Charlotte Villy
- Relecteur : Mathilde Becmeur, Emilie Consolino, Amandine Baurand, Alexandra Durr, Evan Gouy, Claude Houdayer, Rémi Mathevet, Catherine Nogues, Sylvie Odent, Laurent Pasquier, Florence Petit, Morgane Plutino, Paul Rollier, Julien Van Gils

Chapitre Formation des généticiens :

- Responsable et rédacteur : Evan Gouy, Laurent Pasquier, Nicolas Sevenet, Patrick Edery
- Co-Rédacteur et relecteur : Marlyse Angahakaffou, Guillaume Banneau, Auriane Cospain, Marion Degoutin, Mélanie Fradin, David Geneviève, Luana Giovannageli, Laura Guyon, Sylvie Jaillard, Sandra Mercier, Sylvie Odent, Florence Petit, Camille Porteret, Baptiste Troude, Julien Van Gils, Martine Doco Fenzy, Isaure Michaud, François Cornelis, Yline Capri, Chrystelle Colas, Morgane Plutino

Préface

Pourquoi ce livre blanc ?
Dans un contexte de transformation rapide des systèmes de santé, marqué par l'essor des technologies génomiques et l'évolution des besoins de la population, la génétique médicale s'impose comme un levier structurant des politiques de santé publique.
La génétique médicale occupe aujourd'hui une place centrale dans la médecine contemporaine. Elle intervient à toutes les étapes du parcours de santé : prévention, diagnostic, orientation thérapeutique, accompagnement des familles et médecine personnalisée. Les progrès rapides du séquençage et de l'analyse génomique transforment en profondeur les pratiques médicales et ouvrent des perspectives majeures en santé publique. En Europe, la Société Européenne de Génétique Humaine (ESHG) promeut l'intégration de la médecine génomique dans la pratique clinique, le renforcement des politiques publiques, la recherche et la formation. Cette vision, axée sur une médecine personnalisée et préventive, inspire la France qui dispose déjà d'une base solide : Plans nationaux Maladies Rares, Plan France Médecine Génomique 2025, Institut national du Cancer (Inca), stratégies décennales cancers, réseaux hospitaliers et hospitalo-universitaires et acteurs associatifs engagés ainsi qu'un cadre éthique exigeant. Toutefois, ces acquis sont aujourd'hui confrontés à des tensions croissantes : inégalités d'accès, pénurie de professionnels, et inadéquation partielle des cadres réglementaires et financiers face à l'évolution rapide des innovations technologiques.

Un constat partagé :
Le système de génétique médicale fait face à plusieurs défis majeurs :
- une augmentation rapide des besoins de consultations et d'examens génétiques (plus de 800 000 examens génétiques réalisés chaque année) ;
- une pénurie de professionnels formés à la médecine génomique (médecins généticiens, biologistes, conseillers en génétique, bio-informaticiens) ;
- des inégalités territoriales persistantes, notamment dans les territoires d'outre-mer ;
- un cadre réglementaire et financier insuffisamment adapté aux évolutions rapides des innovations technologiques et aux pratiques cliniques actuelles. Ces tensions se traduisent par un allongement des délais d'accès et une hétérogénéité des parcours de soins, susceptibles d'entraîner une perte de chance.

Un enjeu de santé publique et de souveraineté française : sans stratégie nationale coordonnée, la génétique médicale risque de devenir un facteur d'inégalités plutôt qu'un levier d'amélioration de la santé. À l'inverse, un investissement structuré permettrait :
- de renforcer la prévention et de réduire l'errance diagnostique ;
- d'améliorer l'efficience du système de soins ;
- de garantir une équité d'accès aux innovations sur l'ensemble du territoire ;
- de maintenir la place de la France parmi les pays leaders européens en médecine génomique.

La génétique médicale constitue désormais une infrastructure essentielle du système de santé publique, au même titre que l'imagerie, la biologie ou l'oncologie.

Ce que cela change concrètement :
- Pour les citoyens : Un accès plus rapide, plus lisible et plus équitable à la génétique médicale tout au long de la vie.

• Pour les professionnels et les patients : Des parcours mieux structurés, des pratiques sécurisées et reconnues.
• Pour les décideurs publics : Une politique de santé anticipatrice, fondée sur la prévention, l'innovation responsable et l'efficience.

Ce livre blanc propose une feuille de route à dix ans, structurée autour de cinq axes :
• Structurer le système national de médecine génomique, en s'appuyant sur des organisations territoriales coordonnées.
• Investir dans les compétences et les métiers, en renforçant l'attractivité et la formation des professionnels.
• Adapter les cadres réglementaires et financiers aux réalités cliniques et technologiques afin de garantir l'équité.
• Déployer une médecine génomique préventive et personnalisée, au bénéfice de tous les citoyens.
• Renforcer la recherche, la formation et la culture génétique, en lien avec les enjeux éthiques et sociétaux.
Ces orientations se déclinent en propositions opérationnelles, réalistes et compatibles avec l'organisation nationale existante.

La génétique médicale n'est plus une discipline émergente. Elle est un pilier structurant de la médecine du XXIe siècle. Il est désormais le moment d'engager un nouvel élan politique pour accompagner le déploiement des actions de prévention et de soins grâce aux progrès de la génétique. En effet, l'utilisation de la génétique doit devenir une composante du parcours de santé de chaque citoyen : de la surveillance de la grossesse, à l'accès au diagnostic prénatal (DPN), au diagnostic préimplantatoire (DPI), au dépistage néonatal, à la prévention des maladies génétiques à révélation à l'âge adulte en passant par l'oncogénétique, l'autonomie de la reproduction et la prévention des risques médicamenteux par la pharmacogénétique en lien avec les autres spécialités médicales.

Ce livre blanc appelle à un engagement politique clair, structuré et durable afin de garantir à la France une médecine génomique intégrée, éthique et accessible à tous.

NB : La génétique des tumeurs (génomique somatique à visée théranostique et diagnostique) n'a pas été évaluée dans le cadre du présent livre blanc compte tenu de la spécificité de ce champ (organisation, professionnels impliqués, voies de prescription, financements, référentiels, partenariats et enjeux technologiques). Son analyse détaillée mérite une mission spécifique et doit faire l'objet d'un travail dédié ultérieurement.

Résumé exécutif

1. Constat

La génétique médicale est devenue un levier majeur de transformation du système de santé, avec un impact croissant en matière de diagnostic, de prévention et de prise en charge thérapeutique.

La France dispose d'atouts structurants (Plans Maladies Rares, Plan France Médecine Génomique 2025, réseaux cliniques et biologiques), mais fait face à des tensions croissantes :

- allongement des délais d'accès au diagnostic ;
- insuffisance de professionnels spécialisés ;
- hétérogénéités territoriales persistantes ;
- inadéquation partielle des modèles de financement ;
- intégration encore incomplète des innovations dans les parcours de soins.

Ces limites entraînent un risque de perte de chance pour les patients et d'accentuation des inégalités d'accès aux soins.

2. Enjeux stratégiques

La génétique médicale se situe à un point d'inflexion, avec quatre enjeux majeurs :

- **équité d'accès** : garantir un accès homogène aux diagnostics et aux innovations sur l'ensemble du territoire ;
- **structuration des parcours** : rendre les parcours plus lisibles, coordonnés et efficients
- **adaptation du système** : aligner les ressources humaines, les financements et la réglementation avec les évolutions technologiques ;
- **maîtrise des innovations** : intégrer les avancées génomiques dans un cadre éthique, sécurisé et soutenable.

3. Orientation stratégique

La France doit se doter d'une stratégie nationale de médecine génomique, articulée autour de cinq axes :

- structurer un système national coordonné et lisible ;
- renforcer les compétences et l'attractivité des métiers ;
- adapter les cadres réglementaires et financiers ;
- développer une médecine génomique préventive, fondée sur des indications validées;
- soutenir la recherche, la formation et la culture génétique.

4. Mesures prioritaires

<u>Structuration du système</u>

- organiser un réseau territorial coordonné de médecine génomique ;
- renforcer l'articulation entre acteurs cliniques et biologiques ;
- développer une infrastructure nationale de données génétiques sécurisée.

Ressources humaines

- augmenter significativement les effectifs en génétique (clinique, biologique, conseil, bioinformatique) ;
- renforcer l'attractivité des formations et des carrières.

Financement et régulation

- faire évoluer les modèles de financement pour intégrer les activités d'interprétation, de conseil et de réanalyse ;
- adapter le cadre réglementaire aux évolutions technologiques.

Prévention et innovation

- étendre le dépistage néonatal aux situations à bénéfice démontré ;
- expérimenter des approches de dépistage génétique encadrées ;
- intégrer progressivement la génétique dans la prévention.

Recherche et formation

- structurer le financement de la recherche translationnelle ;
- renforcer la formation initiale et continue ;
- développer l'information et l'implication des citoyens.

5. Conditions de réussite

La mise en œuvre de cette stratégie repose sur trois principes :

- **équité** : garantir un accès homogène aux soins sur l'ensemble du territoire ;
- **excellence** : maintenir un haut niveau scientifique et clinique ;
- **soutenabilité** : assurer la viabilité organisationnelle et économique du système.

6. Conclusion

La génétique médicale constitue désormais un pilier du système de santé.

Son développement, s'il est structuré et maîtrisé, représente une opportunité majeure pour améliorer la qualité des soins, renforcer la prévention et positionner la France parmi les leaders de la médecine génomique.

À l'inverse, l'absence d'adaptation rapide du système exposerait à une aggravation des inégalités et à une perte de compétitivité scientifique et médicale

Préambule

Dans la perception du grand public, et parfois même de certains professionnels de santé, la génétique demeure encore trop souvent associée à un champ essentiellement scientifique, relevant de la recherche fondamentale. Pourtant, depuis plus de cinquante ans, la génétique s'est intégrée pleinement à la médecine. Elle constitue aujourd'hui un pilier incontournable, tant pour la compréhension des maladies, leur prévention, leur diagnostic et, dans une mesure croissante, leur prise en charge thérapeutique.
Au cours des vingt dernières années, les avancées technologiques majeures en particulier concernant le séquençage, la diminution des coûts d'analyse, et l'accumulation des connaissances scientifiques ont profondément transformé le champ de la génétique. Celle-ci s'est diffusée dans l'ensemble des spécialités médicales, de la pédiatrie à l'oncologie, de la neurologie à la médecine fœtale, de la cardiologie à la psychiatrie. La génétique n'est plus une discipline en marge ; elle participe désormais au parcours de soin des personnes

La structuration de la discipline a été rendue possible par des politiques publiques ambitieuses notamment à travers les quatre Plans Nationaux Maladies Rares, le Plan France Médecine Génomique 2025, Plans cancers et les dispositifs portés par l'INCa en oncogénétique. Ces plans ont permis la création de centres experts, de filières de santé, de plateformes de séquençage, mais aussi l'émergence d'un métier spécifique, celui de conseiller en génétique. Ces plans ont également contribué à structurer un maillage territorial de consultations spécialisées et à renforcer les dispositifs de formation initiale et continue.
Aujourd'hui, les examens génétiques ne se limitent plus au diagnostic : ils orientent les traitements (pharmacogénétique, théranostique), identifient les risques (tests présymptomatiques), permettent une prévention personnalisée (scores de risque polygénique), ou encore facilitent les choix reproductifs (diagnostic prénatal et préimplantatoire). À court et moyen termes, ces examens sont appelés à concerner une part croissante de la population, au-delà du champ des maladies rares, notamment avec le développement du dépistage néonatal génétique et du dépistage préconceptionnel.

Créée en 1995 à l'initiative du Pr Jean-François Mattei, la spécialité médicale de génétique clinique, chromosomique et moléculaire fête ses 30 ans. À cette occasion, et à la demande de la Directrice de l'Agence de la biomédecine, Mme Marine Jeantet, la Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH) a coordonné la rédaction de ce Livre blanc, fruit d'un travail collectif et pluridisciplinaire. L'ensemble des sociétés savantes et associations professionnelles membres de la FFGH y ont contribué, dans un esprit de consensus. Après validation du plan par le conseil d'administration de la FFGH, des responsables de chapitre ont été désignés qui ont sollicité des rédacteurs et relecteurs.

Ce document propose un état des lieux détaillé de la génétique médicale en France. Il met en lumière les forces, mais également les fragilités, les tensions organisationnelles, les besoins structurels et les leviers de transformation. Il formule des orientations stratégiques cohérentes pour les cinq à dix prochaines années, au bénéfice des patients et, plus largement, de la population.

Ce Livre blanc constitue ainsi une base pour la construction d'une stratégie nationale de la génétique médicale, articulée autour d'enjeux scientifiques, médicaux, organisationnels, éthiques et sociétaux, au service de tous les citoyens.

I. Historique

1) Collaborations internationales et fondations de la Génétique Humaine en France

L'essor de la génétique humaine en France s'inscrit dans une dynamique internationale, particulièrement marquée à partir de la seconde moitié du XXe siècle, à la suite de découvertes majeures relatives au support et aux mécanismes de transmission de l'information génétique. Ces avancées reposent sur des collaborations interdisciplinaires impliquant des chercheurs issus de domaines variés, tels que les mathématiques, la biologie cellulaire, la botanique, la zoologie, la médecine ou encore la biochimie.

Les modèles expérimentaux ayant contribué à ces progrès sont divers, allant des travaux fondateurs de Gregor Mendel sur le pois, aux recherches de Thomas Morgan sur la drosophile, en passant par les études sur les bactéries et les virus conduites notamment par François Jacob, Jacques Monod et André Lwoff. Ces contributions ont permis de poser les bases conceptuelles de la génétique moderne. Les spécialités se sont individualisées, tandis que les innovations technologiques en imagerie, informatique et séquençage ont permis d'approfondir la compréhension du génome humain. Plusieurs de ces découvertes ont été récompensées par des prix Nobel. Des sociétés savantes se sont structurées autour de ces développements, à commencer par la Société Française de Génétique (SFG) en 1947. Elles se sont rassemblées en 2010 au sein de l'actuelle Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH).

Les fondements théoriques de la génétique reposent notamment sur les lois de l'hérédité décrites par Mendel en 1865, la théorie chromosomique de l'hérédité formulée par Walter Sutton en 1902, et les travaux de Thomas Morgan établissant le rôle des chromosomes comme supports des gènes au début du XXe siècle. La découverte de la structure en double hélice de l'ADN par James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins et Rosalind Franklin en 1953 constitue un tournant majeur, suivie par l'établissement du caryotype humain à 46 chromosomes en 1956.

Les premiers liens entre un phénotype caractéristique et une anomalie chromosomique sont alors établis avec, notamment la trisomie 21 (M.Gautier et J.Lejeune) pour le syndrome de Down et le chromosome Philadelphie dans les leucémies (P.Nowell et D.Hungerford). L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF) est créée en 1985, année de la diffusion de la nomenclature internationale du génome (International System for Cytogenomic Nomenclature : ISCN). Le code génétique et le rôle des ARN messagers sont décrits par F.Jacob, J.Monod et A. Lwoff en 1961.

La cartographie du génome humain s'intensifie à partir de 1955, facilitant la localisation des gènes sur les chromosomes. Le séquençage de l'ADN débute en 1977 avec les travaux de W.Gilbert et F.Sanger. L'arrivée de la PCR (Polymérase Chain Réaction) en 1987 permet d'amplifier et d'étudier de nombreux gènes sur de multiples individus, ouvrant la voie à l'analyse des variants polymorphes (STR et VNTR) et à la génétique médico-légale. Les techniques d'hybridation *in situ*, puis la FISH, facilitent la cartographie du génome développée au GENETHON, tandis que les puces à ADN permettent l'étude globale de plus de 20 000 gènes du génome sans culture cellulaire dès 2003. Le NGS (Next generation Sequencing) ou séquençage haut-débit se démocratise dans les années 2010, équipant les laboratoires de diagnostic de séquenceurs haut débit permettant l'utilisation de panels de gènes et rendant progressivement possible l'étude de l'exome allant jusqu'au génome complet au sein des

laboratoires du PFMG (AURAGEN et SeqOIA). L'ère post-génomique s'ouvre avec l'étude des signatures épigénétiques du transcriptome et de longs fragments d'ADN avec de nombreux algorithmes d'interprétation qui intègrent depuis peu l'intelligence artificielle (IA). Ces innovations technologiques majeures depuis 1950 (banding des chromosomes, carte du génome produites par le Généthon, FISH, séquençage massif en parallèle, mise à disposition gratuite des bases de données de génome) ont permis d'identifier l'étiologie de maladies rares génétiques constitutionnelles ou somatiques, allant de la Trisomie 21, au Syndrome X Fragile, aux variants de P53 et de BRCA1/2 dans la prédisposition au cancer, par exemple.

2) Structuration de la discipline et progrès cliniques

La génétique des populations, fondée notamment par R.A. Fisher, J.B.S. Haldane, S. Wright et G. Malécot, vise à modéliser la transmission des gènes à l'échelle des populations. En France, J. Feingold a contribué à structurer la génétique épidémiologique au sein de l'INSERM en développant des approches centrées sur l'étude des familles et des populations afin d'analyser la composante génétique des maladies. Ces travaux ont permis d'améliorer la compréhension des mécanismes impliqués dans de nombreuses pathologies, notamment les malformations congénitales, certains cancers et des maladies chroniques telles que le diabète. Par ailleurs, les contributions de la génétique statistique, en particulier celles de Françoise Clerget-Darpoux, ont favorisé l'identification de facteurs génétiques impliqués dans des maladies complexes, notamment neurologiques et auto-immunes.

L'étude des populations a également contribué au développement de stratégies de dépistage et de prévention, y compris dans le champ de la génétique préconceptionnelle, bien que ces pratiques demeurent strictement encadrées en France. Dans ce contexte, les sociétés savantes et les réseaux professionnels se sont progressivement structurés afin d'accompagner ces évolutions.

Sur le plan clinique, l'hôpital Necker a été pionnier dans le développement de la génétique médicale, sous l'impulsion de R. Debré, M. Lamy et J. Frézal. Les syndromes génétiques comme la myopathie de Duchenne, la neurofibromatose ou la mucoviscidose avaient été décrits de longue date, mais leur mode de transmission n'était pas identifié. L'effort de formation et la mise en place de consultations pluridisciplinaires ont permis de mieux observer et décrire les maladies rares, ce qui est toujours d'actualité, les cliniciens se sont rassemblés au sein de l'association AFCG. L'analyse des gènes ou la recherche d'anomalies chromosomiques responsables des pathologies permet aujourd'hui un conseil génétique et parfois oriente vers un traitement. Les progrès du diagnostic génétique, du caryotype à l'exome puis au génome, ont été constants.

Des ressources structurantes comme Orphanet (S. Aymé), GENIDA (J.L. Mandel) ainsi que l'implication d'associations de patients telles que l'AFM (B. Barataud) ou Valentin APAC (E. Marchetti), par exemple, ont joué un rôle déterminant dans le financement de la recherche et l'accompagnement des familles et des professionnels. L'identification des gènes responsables de maladies s'accélère et concerne toutes les spécialités médicales, avec des atteintes constitutionnelles ou tumorales (cancers). Le nombre de diagnostics réalisés est en pleine expansion, mais le nombre de praticiens demeure insuffisant. Dans ce contexte, le métier de conseiller en génétique a été créé en 2004 afin de renforcer l'organisation des parcours de soins. Ce métier c'est structuré autour et de l'Association des conseillers en génétique (AFGC) (2005).

La question du financement des examens génétiques et des traitements devient primordiale, notamment avec le développement de thérapies géniques depuis 1990 (A. Munnich, A. Fischer, T. Frébourg) et de la médecine personnalisée.

3) Organisation des laboratoires

Dans le prolongement des activités de cytogénétique, la structuration des laboratoires de génétique moléculaire s'est progressivement développée en France à partir des années 1990. Cette organisation s'est appuyée sur la mise en place de réseaux nationaux, notamment à travers l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire, créée en 1996, permettant de coordonner des niveaux d'expertise différenciés en fonction de l'offre diagnostique. Cette structuration a conduit à la reconnaissance de laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR), formalisée notamment par des dispositifs de labellisation récents (2021), reflétant un haut niveau d'expertise et de technicité. Parallèlement, une nomenclature des actes de biologie génétique a été progressivement établie (M.Goossens), permettant la prise en charge financière d'un nombre croissant d'analyses. Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025, la France s'est dotée de deux laboratoires nationaux de séquençage à très haut débit, SeqOIA et AURAGEN, mises en service à partir de 2019, permettant l'accès à des analyses pangénomiques dans un cadre structuré.

Le dépistage néonatal, instauré en 1972, s'est progressivement élargi pour inclure aujourd'hui dix-sept maladies graves dont une première étude moléculaire autorisée depuis 2025. Une étude pilote explore maintenant une liste étendue à plus de 400 maladies génétiques par séquençage complet du génome.

Le diagnostic prénatal s'est développé en France en 1970 (J.et A. Boué). La légalisation de l'interruption médicale de grossesse pour anomalie grave est votée en 1975 (S. Veil). Les centres régionaux de biologie prénatale sont créés dès 1983, et la prise en charge nationale du diagnostic prénatal devient possible après la loi de bioéthique de 1994 (J.F. Mattei). Les laboratoires autorisés effectuent les analyses chromosomique et génétique sur les prélèvements invasifs. Le dépistage de la trisomie 21 débute en 1977, puis s'étend à l'ADN fœtal dans le sang maternel à partir de 2019. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) est autorisé depuis 1999, avec cinq centres agréés et regroupés dans la Société Française de Diagnostic Préimplantatoire (SFDPI) depuis 2019. La fœtopathologie représentée par la SoFFoet (1984), discipline transversale, s'intègre aux centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal depuis 1997 et joue un rôle clé dans l'identification des causes des pertes fœtales ou néonatales précoces.

En oncogénétique, la France s'est dotée dès 2003 d'un réseau de laboratoires publics, de consultations et de plateformes de génétique tumorale, assurant une équité d'accès aux tests sur l'ensemble du territoire. Les acteurs sont rassemblés au sein du GGC Groupe Génétique et Cancer (GGC-Unicancer) et du GFCO (Groupe Francophone de Génomique Oncologique (GFCO).

En pharmacogénétique, un réseau national (RNPGx) s'est structuré dès 2000 pour devenir francophone en 2020. Il regroupe plus de 50 biologistes des laboratoires de biologie publics ou privés. Les examens sont réalisés au sein de structures relevant de diverses disciplines de la biologie médicale qui ont développé une expertise dans le suivi des traitements médicamenteux. Ces examens sont encadrés par des praticiens agréés en génétique moléculaire parfois limité à la pharmacogénétique, présentant une expertise reconnue pour les analyses ayant traits à la personnalisation des traitements.

La pratique de la génétique humaine en France s'inscrit dans un cadre réglementaire strict, défini notamment par les lois de bioéthique et encadré par plusieurs instances nationales dont le Comité National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé, créé en 1983 et l'ABM. La prescription des analyses génétiques repose sur le recueil du consentement éclairé, et le rendu des résultats est soumis à des règles spécifiques.

L'accréditation des laboratoires de biologie médicale est obligatoire depuis 2010, avec une exigence de conformité à la norme NF EN ISO 15189. L'autorisation d'exercice et l'agrément des praticiens relèvent de dispositifs réglementaires spécifiques. L'Agence de la biomédecine joue un rôle central dans l'encadrement de certaines activités, notamment en matière de diagnostic prénatal, de recherche sur l'embryon et de génétique humaine, incluant la collecte et le suivi des données d'activité. Un bilan annuel est adressé à l'ABM pour toutes les analyses de Génétique soumises à autorisation.

4) Enseignement et formation

L'enseignement de la génétique s'est progressivement structuré au sein des universités et des centres hospitaliers universitaires, en lien étroit avec le développement de la discipline. Plusieurs initiatives ont contribué à l'organisation de la formation initiale et continue, notamment des groupes et réseaux professionnels ayant favorisé les échanges scientifiques et pédagogiques à l'échelle nationale, en particulier le groupe du 3eme Jeudi (1971), le club de génétique de langue Française (1972) qui ont fusionné en 2007 au sein de l'AFGC assurant une formation continue nationale.

La création du diplôme d'études spécialisées (DES) de génétique médicale en 1995, à l'initiative du Professeur Jean-François Mattei, constitue une étape structurante dans la reconnaissance académique de la discipline. Cette formation a été complétée par la mise en place de formations spécifiques, telles que la formation spécialisée transversale (FST) de génétique et médecine moléculaire bio-clinique en 2019, ainsi que par des diplômes universitaires dédiés, notamment en cytogénétique, en fœtopathologie et en oncogénétique.

Le Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale (CNEPGM) joue un rôle central dans la structuration des enseignements, la définition des référentiels pédagogiques et le maintien de la qualité de la formation initiale et continue.

Par ailleurs, le Conseil National Professionnel de génétique clinique, chromosomique et moléculaire contribue à la promotion de la qualité des pratiques professionnelles, à l'évaluation des compétences et à la diffusion des recommandations dans le champ de la génétique médicale.

L'ensemble de ces dispositifs participe à la structuration d'un cadre de formation cohérent, adapté à l'évolution rapide des connaissances et des technologies dans le domaine de la génétique et de la médecine génomique.

5) Recherche et perspectives

La recherche en génétique humaine en France s'appuie sur un ensemble d'institutions académiques majeures, notamment l'INSERM, le CNRS, les Écoles normales supérieures et l'Institut Pasteur. Ces structures ont contribué de manière significative à l'avancée des connaissances fondamentales et à leur traduction en applications médicales.

Le Centre d'Étude du Polymorphisme Humain (CEPH) a joué un rôle déterminant dans l'élaboration des premières cartes génétiques du génome humain, participant activement aux grands projets internationaux de cartographie et de séquençage. La France a ainsi contribué de manière significative au Human Genome Project en séquençant le chromosome 14, marquant une étape majeure dans la compréhension du génome humain.

Par la suite, plusieurs centres de recherche d'envergure ont émergé, tels que Généthon, l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) ou encore l'Institut Imagine, rassemblant chercheurs, biologistes, étudiants, cliniciens et acteurs associatifs dans une dynamique de recherche translationnelle.

À partir des années 2010, les progrès technologiques ont profondément transformé les capacités d'analyse, avec le développement du séquençage à haut débit et l'essor des approches multi-omiques. Ces évolutions ont permis d'améliorer la compréhension des mécanismes biologiques complexes et d'ouvrir de nouvelles perspectives en médecine personnalisée.

L'émergence des technologies d'édition du génome, en particulier la découverte du système CRISPR-Cas9 et l'édition du génome (E. Charpentier et J. Doudna) en 2015, constitue une avancée majeure, offrant des perspectives importantes en recherche et, potentiellement, en thérapeutique. Toutefois, ces approches soulèvent des enjeux scientifiques, éthiques et réglementaires majeurs, nécessitant un encadrement rigoureux.

Plus récemment, le développement de méthodes d'analyse intégrant des approches d'intelligence artificielle contribue à l'exploitation de volumes croissants de données génomiques et cliniques. Ces outils permettent d'améliorer l'interprétation des variants et de soutenir la recherche de corrélations génotype-phénotype, bien que leur intégration en pratique clinique reste progressive.

L'histoire récente de la génétique humaine en France se caractérise ainsi par une articulation étroite entre recherche fondamentale, innovation technologique et structuration des applications cliniques. Cette dynamique repose également sur des collaborations internationales et sur l'implication croissante des associations de patients.

Dans un contexte de transformation rapide des technologies et des connaissances, les enjeux actuels portent notamment sur l'intégration des données à grande échelle, l'interprétation des variations génétiques, la structuration des infrastructures de recherche et la traduction des innovations en bénéfices cliniques. Le maintien d'une recherche compétitive au niveau

6) Parcours de soins et perspectives

Malgré les avancées majeures de la génétique médicale, un nombre significatif de patients demeure sans diagnostic, et certaines analyses restent inégalement accessibles sur le territoire. Cette situation souligne la persistance de limites structurelles dans l'organisation du parcours de soins. Les plans nationaux maladies rares (PNMR) initiés en 2005 ont été les vecteurs de structuration de l'offre de soins pour améliorer et fluidifier le parcours de soins des malades atteints de Maladies Rares, et donc d'une maladie génétique dans 75% des cas. Le premier plan (2005-2008) a permis la création des centres de référence et de compétence (CRMR et CCMR). Le deuxième (2011-2016) a donné naissance aux filières de santé intégrées aux ERN européens ainsi que les premiers équipements de séquençage haut débit dans les laboratoires de diagnostic génétique. Le troisième (2018-2022) a mis l'accent sur la réduction de l'errance diagnostique et consolider l'accès aux laboratoires du PFMG sur tout le territoire tandis que le quatrième (2025-2030) vise à pérenniser l'accès aux diagnostics et aux traitements.

En oncogénétique, un réseau national public soutenu par l'INCa a été mis en place dès 2003. Une dotation spécifique (MIG) existe pour les consultations d'oncogénétique, mais les difficultés d'accès persistent. Les tests sont aujourd'hui majoritairement financés via le dispositif RIHN. Le GGC, Unicancer et l'INCa alertent toutefois sur l'augmentation considérable de l'activité et les limites budgétaires actuelles.

La personnalisation du traitement médicamenteux a été promue par le décret N°2008-321 du 4/04/2008 introduisant la notion que « l'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne à des fins médicales peut notamment avoir pour objet d'adapter la prise en charge médicale d'une personne selon ses caractéristiques génétiques ». Le Code de Santé Publique distingue cette application de celles visant le diagnostic ou l'identification de prédispositions aux maladies. Les examens de phamacogénétique relèvent ainsi de la personnalisation des soins.

La thérapie génique, introduite dès les années 1990 pour les déficits immunitaires, progresse rapidement avec des succès cliniques notables pour de nombreuses maladies rares et en oncologie. Le rôle de l'AFM-Téléthon est fondamental dans cette dynamique, mais aussi de nombreuses associations et spécialités médicales dont certaines permettent la détection de manière prédictive de maladies neurodégénératives et cardiaques. Par ailleurs, l'intégration croissante de l'intelligence artificielle dans l'analyse des données génétiques et cliniques constitue un facteur d'évolution majeur, susceptible d'améliorer les capacités diagnostiques et l'exploitation des données, sous réserve d'un encadrement méthodologique et éthique adapté.

En conclusion :
La génétique humaine, fruit d'une longue histoire collective mêlant science, médecine, associations et politique, est aujourd'hui à un tournant. Les défis sont nombreux : équité d'accès, financement soutenable, gouvernance des innovations. Dans un contexte de révolution permanente des connaissances et des technologies, repenser l'organisation des parcours, favoriser la formation des personnels et la pluridisciplinarité, et la réactivité. Tels sont les défis actuels : maintenir l'esprit pionnier et notre indépendance dans le contexte international sont des conditions essentielles pour poursuivre le développement de la discipline au service des patients.

Abréviations / références

Associations et sociétés savantes :
Association des Cytogénéticiens de Langue Française (ACLF)
Association Française des Conseillers en Génétique (AFCG)
Association Française contre les Myopathies (AFM)
Association Francophone de Génétique Clinique (AFGC)
Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM)
Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale (CNEPGM)
Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH)
Groupe Génétique et Cancer (GGC)
Groupe Francophone de Génomique Oncologique (GFCO)
Société Française de Diagnostic Pré-Implantatoire (SFDPI)
Société Française de Fœtopathologie (SoFFoet)
Société Française de Génétique (SFG)
Société Française de Génétique Humaine (SFGH)
Société des Internes et jeunes Généticiens de France (SIGF)
Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMPP)
UNIQUE, understanding rare chromosomes and gene disorders
VALENTIN-APAC (Association des Porteurs d'Anomalies Chromosomiques)

GENIDA (Genetics of Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorders) : plateforme participative internationale initiée en 2016

Réseaux

Achropuce : Réunit l'ensemble des laboratoires de Cytogénétique et de Génétique moléculaire au niveau national ayant mis en place l'ACPA en routine
BioInfoDiag : association regroupant les bioinformaticiens impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies humaines.
ERN : réseaux de référence maladies rares européens.
NGS-Diag : Réunit l'ensemble des laboratoires français de Génétique Humaine (cytogénétique et génétique moléculaire) mettant en œuvre les approches NGS dans le cadre du diagnostic prénatal et post-natal (maladies rares, oncogénétique…)
ORPHANET ressource unique rassemblant et améliorant la connaissance sur les maladies rares, 1997 S. Aymé
RNPGx : réseau francophone de pharmacogénétique

Commission et conseil national

Commission consultative nationale des examens des caractéristiques génétiques (CCNECG) 2000
Commission nationale de biologie (CNBM) 2017
CNP de génétique clinique chromosomique et moléculaire (CNPCCM) (2015)

Instituts, écoles, centres

INCa Institut national du cancer
Institut national d'hygiène (INH)
Institut national de la santé et de la recherche médicale INSERM : 1964
Ecole Normale Supérieure : ENS-ULM 1794
Centre National de Recherche Scientifique CNRS
Centre Plurisdisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN)
Centres Régionaux de Biologie Prénatale (CREBIOP)

Analyses, activités et prix Nobel

Diagnostic préimplantatoire (DPI)
Dépistage sur sang maternel non invasif (DPNI)
Diagnostic prénatal (DPN)
PCR (polymerase chain reaction)
Human Genome Project 1986-2022 : F Collins et G Vanter
J. Watson, F. Crick et M. Wilkins en 1953 : Prix Nobel de physiologie et médecine en 1962
F. Jacob, J. Monod et L. Lwoff en 1961 : prix Nobel de physiologie et médecine en 1965
J Dausset : prix Nobel de médecine en 1980
E. Charpentier et J. Doudna : prix Nobel de chimie en 2020

Formation :

CHU : Centre hospitalier universitaire
DES (Diplôme d'étude spécialisé) de génétique
FST (Formation Spécifique Transversale) de génétique et médecine moléculaire bio-clinique

II. État des lieux

Cette partie vise à faire un point sur le contexte actuel. Un chapitre à part sera dédié aux conseillers en génétique.

1) Paysage

La génétique médicale en France repose sur un écosystème structuré, associant des acteurs publics et privés, des activités cliniques et biologiques, ainsi que des dispositifs académiques et institutionnels. Cet ensemble s'est progressivement développé dans le cadre des politiques nationales de santé, en réponse à l'évolution des besoins diagnostiques et thérapeutiques.

1.1) *Les acteurs de terrain*

1.1.1) *Du côté clinique*

L'AFGC (association française des généticiens cliniciens) est la société savante qui regroupe les généticiens cliniciens francophones. Elle compte 500 membres (dont des biologistes, des pharmaciens, des internes du DES de génétique médicale et des généticiens cliniciens Français, Belges et Canadiens). L'AFGC a pour mission de participer à la formation permanente des médecins qualifiés en génétique, de discuter des dossiers complexes, de discuter de problèmes éthiques et de prévoir les évolutions du métier de généticien clinicien.

L'AFCG (association française des conseillers en génétique) a pour but de promouvoir le nouveau métier de conseiller en génétique et d'informer ses membres de l'évolution de la profession.

Le GGC (Groupe génétique et cancers) s'est donné pour mission de structurer et d'accompagner le développement de l'activité d'oncogénétique dans toutes ses dimensions, dans le respect des lois de bioéthique et des bonnes pratiques cliniques en lien avec l'institut national du cancer (INCa) et l'agence de biomédecine.

La SFNG (Société Francophone de Neurogénétique) a pour objectif de promouvoir les intérêts des acteurs francophones de la neurogénétique ; être le lien entre les différentes sociétés savantes françaises, européennes, et internationales impliquées en neurosciences et en génétique, et des acteurs français de la neurogénétique

La SFMPP (Société Française de médecine prédictive et personnalisée) est née d'une approche transversale, pluridisciplinaire en médecine génomique en agrégeant les composantes de divers métiers autour de la génomique (génétique clinique et moléculaire, spécialistes d'organes, cancer et maladies rares, éthiciens, conseillers en génétiques, représentant des tutelles, fédérations hospitalières et patients). Ses objectifs sont de proposer un nouveau regard scientifique et médical, éthique, politique et économie de santé afin de rentrer dans l'air de la médecine génomique.

L'activité de génétique clinique est répartie sur l'ensemble du territoire à travers 121 structures (CHU et centres hospitaliers). Les activités de génétique disposent d'un statut particulier. En effet, leur financement, relevant d'Objectifs de Santé Publique (OSP), est sanctuarisé hors T2A. Cette spécificité budgétaire est indispensable pour soutenir des missions qui dépassent le simple cadre de l'acte technique.

En 2023, ces structures (hors centre de lutte contre le cancer) ont accueilli **183 000 personnes** distinctes, dont 102 000 en première consultation. La répartition des consultations était la suivante : environ 38 000 en oncogénétique, 18 000 en génétique prénatale, 1 800 dans le cadre du diagnostic préimplantatoire (DPI), 1 600 liées au don de gamètes, 76 600 dans les centres de référence ou de compétence pour les maladies rares (CRMR ou CCMR), et environ 47 000 pour d'autres indications. Ces structures sont sous tension avec des délais de consultation de plus en plus longs (entre 6 mois à 1 an).

Une consultation hospitalière de génétique comprend habituellement 1 ou plusieurs médecins qualifiés en génétique (dont des universitaires dans les CHU), 1 ou plusieurs conseillers en génétique, du temps de secrétariat et parfois des infirmières ou autres professionnels de santé. Dans les CHU, elles sont souvent renforcées par des CRMR et/ou CCMR.

La France compte désormais 387 CRMR et environ 1 800 CCMR, labellisés depuis 2023, assurant un maillage national pour le diagnostic, la prise en charge, la recherche et la formation. Tous les CR MR ne prennent pas en charge des personnes atteintes de maladies rares. Ces structures, référencées dans BAMARA, mobilisent des équipes multidisciplinaires, mais rencontrent un déficit de généticiens cliniciens intégrés dans les équipes hospitalo-universitaires.

En Oncogénétique, le dispositif national d'oncogénétique est composé d'une cinquantaine d'établissements ou associations d'établissements soutenus par l'INCa qui regroupe environ 145 sites de consultations (CHU, CH, CLCC, établissements privés), répartis sur tout le territoire avec une augmentation spectaculaire du nombre de consultations (plus de 104.000 en 2023) et des prescriptions intégrées aux enjeux thérapeutiques personnalisés. Des structures privées ont également une activité d'oncogénétique en dehors de ce dispositif. Dix-sept programmes régionaux et interrégionaux viennent compléter le dispositif d'oncogénétique.

1.1.2) *Du côté biologique*

L'activité de génétique biologique en France repose sur un réseau structuré de laboratoires de biologie médicale autorisés, impliqués dans la réalisation des examens des caractéristiques génétiques constitutionnelles et somatiques. Ces laboratoires sont encadrés par des exigences réglementaires strictes, incluant l'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 et l'autorisation délivrée par les agences régionales de santé.

L'ANPGM (Association Nationale des Praticiens de Génétique Médicale) réunit environ 170 laboratoires autorisés par l'ARS et accrédités par le COFRAC au sein desquels des personnels (biologiste médical, autres) agréés par l'ABM réalisent des examens des

caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales en situation postnatale et prénatale.

L'ACLF (Association des Cytogénéticiens de Langue Française) réunit plus de 300 membres. Elle regroupe et représente les cytogénéticiens œuvrant dans les trois domaines d'application médicale de la cytogénétique (ou génétique chromosomique) : pathologies constitutionnelles pré et postnatales, pathologies acquises onco-hématologiques. Elle contribue au développement de la cytogénétique notamment dans ses aspects cliniques et scientifiques et assure le développement et l'organisation de l'Evaluation des Pratiques Professionnelles en Cytogénétique.

La SFDI (Société Française de Diagnostic Préimplantatoire) est née sous l'impulsion de professionnels du DPI qui désiraient mettre en commun leurs expériences et leurs connaissances et représenter les spécificités de cette activité alliant génétique et assistance médicale à la procréation auprès de la communauté médicale et scientifique française, des organismes publics et des patients.

Le GFCO (Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique) couvre tous les domaines de génétique des tumeurs depuis la biologie moléculaire jusqu'à la cytogénétique. Les objectifs sont de diffuser des recommandations de bonnes pratiques, d'organiser des réunions pour améliorer et harmoniser les pratiques professionnelles et de proposer des programmes d'assurance qualité. A ce jour, plus de 100 personnes sont membres de l'association.

La SFHI (Société Francophone de l'Histocompatibilité et de l'Immunogénétique) a pour objet le développement et la diffusion des connaissances et des applications médicales et scientifiques en Histocompatibilité et en Immunogénétique.

Par ailleurs, des laboratoires privés contribuent également à l'offre nationale d'analyses génétiques. Pour certains examens, notamment le dépistage prénatal non invasif (DPNI) des aneuploïdies, ils réalisent une proportion très majoritaire des actes, pouvant atteindre 99 %.

1.2) *Le corps universitaire*

Le corps hospitalo-universitaire constitue un pilier essentiel de la structuration de la génétique médicale, en assurant à la fois des missions de soins, d'enseignement et de recherche.
Les hospitalo-universitaires exerçant la génétique sont nommés essentiellement dans 2 CNU : le CNU 47-04, 42-02, 44-01 et 54-05. En 2024, la sous-section du CNU 47.04 (génétique) compte 45 MCU-PH (2,5 % du total) et 63 PU-PH (1,4 %), avec des baisses respectives de –4,3 % et –7,4 % depuis 2020. La section 42.02 (histologie, embryologie et cytogénétique) regroupe 33 MCU-PH et 47 PU-PH, soit une perte de –15 % sur la période. Ce déclin met en péril la formation des nouveaux professionnels dans une discipline en intense transformation. Dans un contexte d'expansion rapide des besoins en génétique médicale, cette évolution démographique constitue un facteur de fragilisation du système, susceptible d'affecter à la fois la formation initiale, la recherche et l'organisation des soins.

1.3) *Les sociétés savantes*

La Fédération Française de Génétique Humaine (FFGH) fédère les principales sociétés savantes (ACLF, AFGC, ANPGM, CNEPGM, etc.), pilote la rédaction de référentiels, promeut la formation continue et contribue aux discussions éthiques et scientifiques nationales. Elle joue un rôle structurant dans la coordination des acteurs, l'élaboration de référentiels, la promotion de la formation continue et la participation aux réflexions éthiques et scientifiques au niveau national. Par ailleurs, elle organise les assises de génétique humaine et médicale tous les 2 ans qui regroupent une grande partie de la communauté génétique francophone. Actuellement 16 associations ou sociétés savantes sont membres de la FFGH.
Les sociétés savantes contribuent, chacune dans leur domaine d'expertise, à la diffusion des connaissances, à l'harmonisation des pratiques et à l'organisation d'événements scientifiques favorisant les échanges au sein de la communauté

1.4) *Instances régulatrices et qualification*

La pratique de la génétique médicale s'inscrit dans un cadre institutionnel structuré, impliquant plusieurs instances nationales.
Les principales instances avec lesquels les professionnels de génétique interagissent sont :

- L'Agence de la biomédecine (ABM) délivre les agréments aux praticiens (collecte les données d'activité (cytogénétique, génétique moléculaire, DPN, DPI) et fait des recommandations
- L'ARS : autorise les laboratoires de biologie médicale à exercer leur activité
- DGOS : Finance les missions d'intérêt général (CRMR, consultations génétiques) via les MIG (notamment P05/MERRI)
- INCa : Coordonnateur du dispositif d'oncogénétique et des plateformes de génétique tumorale, pilote les réseaux et accompagne les référentiels de prise en charge et de traitement.
- CNOM : Il identifie 362 médecins qualifiés en génétique, sans distinction entre clinique et biologie

Cet ensemble d'acteurs contribue à la régulation du système, bien que la multiplicité des intervenants puisse complexifier la gouvernance globale.

1.5) *Plans nationaux*

La génétique a pu se développer dans le cadre du soin grâce à la mise en place de plusieurs plans qui ont été très structurants pour la discipline :

- PNMR 1 à 4 (2005–2028) ont structuré une stratégie nationale maladies rares, avec la création des CRMR et des CCMR, et la mise en place des filières de santé (FSMR) afin de coordonner soins, recherche et formation
- Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) : A permis la création de 2 laboratoires de biologie médicale national de séquençage à haut débit (AURAGEN, SeqOIA), structurant les préindications pangénomiques et amorçant l'accès au génome dans la routine diagnostique. Un 2eme plan de médecine génomique est en cours d'écriture et d'arbitrages par les ministères.
- Plan Cancer et plus récemment la stratégie décennale (2021-2030, plan 4) qui intègre la montée en puissance de la médecine personnalisée, de la biologie moléculaire et des tests génétiques en cancérologie, avec des objectifs concrets comme :

- Accès plus large à la biologie moléculaire (tests génétiques inclus), intégré à des dispositifs de financement innovants associés à un suivi en vie réelle.
- Promotion de traitement personnalisé, notamment pour certains cancers pour lesquels des caractéristiques génétiques orientent les traitements (comme les variants des gènes *BRCA1 ou 2* et les traitements par inhibiteurs PARP dans les cancers du sein et de l'ovaire), bien que l'accès aux tests reste problématique dans certains établissements faute de financement durable.

- Plan Fertilité : A inclus dès 2021 des préconisations génétiques dans la PMA, renforçant le partenariat entre généticiens, biologistes et techniciens.

Ces dispositifs ont permis une structuration importante du système, tout en laissant persister des disparités d'accès et des enjeux d'adaptation aux évolutions technologiques.

1.6) *Réglementation et bioéthique*

La génétique médicale est encadrée par un corpus réglementaire strict, fondé notamment sur les lois de bioéthique.
Ces textes reposent sur des principes fondamentaux, tels que le respect de la dignité de la personne, le consentement libre et éclairé, la non-patrimonialité du corps humain et la primauté de l'intérêt du patient.
Ils encadrent les examens génétiques, qu'ils soient réalisés à des fins médicales, de recherche ou d'identification, tant en période prénatale que postnatale.
La loi de bioéthique est régulièrement révisée pour intégrer les avancées technologiques et scientifiques.
La loi de bioéthique encadre strictement les examens génétiques, qu'ils soient à visée médicale, de recherche ou d'identification aussi bien en période post natal que prénatale.

1.7) *Associations de patients et rôle citoyen*

Les associations de patients occupent une place essentielle dans le domaine de la génétique médicale. Elles contribuent à l'élaboration des politiques publiques, participent à la structuration des parcours de soins et soutiennent activement la recherche, notamment par des actions de financement, d'information et de mobilisation des patients et de leurs familles. Parmi les acteurs les plus engagés figurent notamment l'Alliance Maladies Rares, l'AFM-Téléthon, l'Unapei ainsi que de nombreuses associations de familles. Par leur capacité à favoriser le dialogue entre patients, professionnels de santé, chercheurs et pouvoirs publics, elles jouent un rôle déterminant dans l'amélioration des connaissances, l'accélération de la recherche et l'évolution des pratiques de soins.

En résumé
L'écosystème de la génétique médicale en France repose sur une organisation structurée, associant acteurs cliniques et biologiques, institutions académiques, dispositifs réglementaires et engagement des patients.
Malgré ses atouts (réseaux CRMR/CCMR, plateformes PFMG, sociétés savantes), ce système est confronté à plusieurs tensions : insuffisance de professionnels formés, complexité organisationnelle, inégalités territoriales, reconnaissance encore partielle des métiers émergents et adaptation encore incomplète aux évolutions technologiques.
Dans ce contexte, une stratégie coordonnée apparaît nécessaire pour renforcer la cohérence, l'équité et l'efficacité du dispositif.

2) Les conseillers en génétique

Les conseillers en génétique occupent une place essentielle dans le parcours de soins en génétique médicale. Leur activité s'inscrit dans le cadre de consultations dédiées, visant à évaluer le risque génétique, à informer les patients et leurs apparentés, et à accompagner la prise de décision en matière de tests génétiques et de suivi.

Rôle actuel des conseillers en génétique :
Les missions du conseiller en génétique (CG) sont, au cours d'une consultation, d'évaluer le risque d'être porteur et/ou de transmettre une maladie génétique, de proposer et prescrire des tests génétiques, d'en rendre les résultats et d'accompagner les patients et leur famille dans leur parcours de soin. Le CG exerce, à l'heure actuelle, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, en relation étroite avec ce dernier. Son rôle, tourné vers le conseil génétique aux apparentés d'une personne atteinte d'une maladie génétique confirmée sur le plan moléculaire, s'enrichit au fur et à mesure de l'évolution des besoins, des connaissances et des techniques. Il peut prescrire des tests diagnostiques en accord avec le médecin sous la responsabilité duquel il intervient, souvent dans un domaine pour lequel il a développé une certaine expertise et restituer les résultats dans les mêmes conditions. Il peut accompagner la prescription de certaines analyses génétiques, tels que le séquençage du génome entier. La consultation de conseil génétique est un moment unique et important dans le parcours de soin des patients, de leur famille, des couples avec un projet parental. Le CG est là pour délivrer une information claire, loyale, accessible à chacun en fonction de son niveau de compréhension, en faisant preuve d'empathie et en prenant le temps de répondre aux questions des familles.

Évolutions attendues du rôle des conseillers en génétique à 5–10 ans :
À l'horizon 5 à 10 ans, les missions des conseillers en génétique sont appelées à s'intensifier, dans un contexte de médecine génomique de plus en plus intégrée et personnalisée. L'élargissement des indications de recours aux analyses pangénomiques, la généralisation des prescriptions de tests génétiques dans les spécialités d'organe, ainsi que la montée en puissance de la prévention primaire et secondaire vont nécessiter une participation accrue des CG. Ceux-ci seront amenés à jouer un rôle pivot entre les médecins généticiens, les patients et les équipes pluridisciplinaires, en facilitant la diffusion des tests génétiques dans l'ensemble des disciplines médicales.

Leur intégration renforcée dans les parcours de soins constituera un enjeu stratégique majeur : il s'agira de développer des organisations lisibles, fluides et coordonnées, dans lesquelles les CG seront à la fois des maillons centraux entre les services de génétique, et les interlocuteurs identifiés dans les services spécialisés.

Pour accompagner cette transformation, il sera probablement nécessaire de faire évoluer leur formation, afin de leur permettre de développer des compétences ciblées selon les domaines cliniques concernés, et d'intervenir efficacement dans des contextes plus diversifiés. Parallèlement, une augmentation significative du nombre de postes sera indispensable pour répondre à la demande croissante, soutenir les cliniciens prescripteurs, fluidifier les parcours de soins, et renforcer l'accompagnement des patients et de leurs familles. Le rôle des

conseillers en génétique deviendra ainsi de plus en plus central dans la mise en œuvre d'une médecine génomique équitable, accessible et de qualité.

Leur rôle pivot dans le cadre de la prise en charge des patients et de leur famille doit faire réfléchir à vraie reconnaissance du métier par la création d'un ordre professionnel des conseillers en génétique. En effet, le nombre de généticiens est limité et insuffisant. La situation est particulièrement problématique dans les secteurs à très gros volumes d'activité. Dans la perspective de besoins croissants, de manière exponentielle, dans les années à venir, il est important de prendre des mesures rapides pour éviter le manque d'accès aux consultations de conseil génétique. La création d'un Ordre permettrait, par le biais d'un code de déontologie, d'assurer que les missions des conseillers en génétique restent dans leur domaine de compétence, d'avoir une vision précise de la démographie de cette profession et ainsi de vérifier l'accès au conseil génétique partout en France. L'instauration d'un Ordre nécessiterait la création d'un statut de conseiller en génétique, de grilles salariales spécifiques ainsi que la cotation des consultations assurées par les CG. Pour que cette profession, qui va être centrale dans la prise en charge des patients et de leur famille, puisse répondre à la demande de tous et rester attractive, il est indispensable que l'évolution aille en ce sens.

3) Financement

3.1) Cadre général des financements

Le financement de la génétique médicale repose sur un modèle hybride, combinant des activités cliniques et des activités de biologie médicale, chacune relevant de modalités de financement distinctes. Le système principal est la tarification à l'activité (T2A), comprenant :

- Financement de l'activité via tarifs de prestation et forfaits (ex : forfaits GHS liés aux séjours hospitaliers), basés sur le volume et la nature de l'activité (PMSI).
- Compensation des missions d'intérêt général (MIG ou MIGAC, désormais dénommées OSP pour Objectifs de Santé Publique) pour des activités non directement quantifiables par la T2A.

Les MIG financent des missions jugées essentielles et non soumises aux seules variations d'activité, avec des modalités similaires à celles d'autres pays.

3.2) Génétique clinique : financement et organisation

L'activité de génétique clinique bénéficie en partie de financements relevant d'objectifs de santé publique permettant de soutenir les consultations spécialisées, les activités de coordination et les missions transversales.

Financement T2A

- Les budgets hospitaliers pour la génétique clinique sont historiquement faibles et très variables selon les établissements, insuffisants pour couvrir le coût réel des analyses génétiques prescrites, entraînant un déficit structurel et important.
- Recettes issues de consultations et Hôpital de Jour (HDJ) facturées (consultations simples (APU = 74€, APC = 60€, CS = 26.5€ ; TCS = 30€), consultations multidisciplinaires bénéficiant d'une facturation HDJ depuis la circulaire de gradation des prises en charge ambulatoires fin 2020).
- Valorisation des actes non médicaux (conseillers en génétique, psychologues, assistants sociaux) incertaine, souvent non facturée lorsque réalisée sans participation médicale.

Missions d'intérêt général (OSP ex MIG P05)

- L'OSP (ex MIG P05 (Annexe 1) finance les consultations hospitalières de génétique, longues et pluridisciplinaires, basées sur l'évaluation clinique et familiale, avec prescription ciblée d'examens.
- Elle soutient la structuration de centres de génétique clinique régionaux / interrégionaux, couvrant 2 à 6 millions de personnes, regroupant des compétences médicales, biologiques et de recherche, afin d'améliorer l'expertise et la pertinence des prescriptions.
- Ces centres doivent disposer d'au moins 2 ETP de généticiens, intégrer les aspects médico-sociaux (conseillers, psychologues, assistants sociaux) et collaborer avec laboratoires diagnostiques et filières de santé maladies rares ou cancers.
- En 2020, 77 établissements ont reçu un financement total de 34,3 M€.

Le dispositif d'oncogénétique

Le financement de l'oncogénétique repose essentiellement sur les fonds propres des établissements, un financement à l'acte et un financement complémentaire par une mission d'intérêt général (MIG) attribuée par la DGOS, et répartie selon les conseils de l'INCa pour renforcer la structuration du dispositif d'oncogénétique.

- Une partie des financements des consultations d'oncogénétique dépend de la dotation historique de la MIG de 34.3 M€ évoquée plus haut. La part oncogénétique de la dotation est estimée à environ un tiers de cette somme dont environ 6,67 M€ consacrés aux consultations pour le diagnostic (soutiens 2003-2013) et 4,34 M€ dédiés aux Programmes de suivi des personnes à haut risque de cancer depuis 2012
- Depuis 2015 et conformément au Plan Cancer 3, des crédits d'appui supplémentaires de 896 000 euros annuels ont été fléchés spécifiquement pour renforcer les consultations d'oncogénétique auxquels se sont ajoutés, depuis fin 2021, dans le cadre de la stratégie décennale de lutte contre les cancers, 2 M€ supplémentaires.

Centres de référence maladies rares (CRMR)

- Les CRMR rassemblent des équipes pluridisciplinaires spécialisées dans une ou plusieurs maladies rares, majoritairement génétiques.
- Ils assurent prévention, soins, formation, recherche et partenariats associatifs.
- En 2020, 119 établissements ont reçu 10,8 M€ au titre de cette mission.
- Financement mixte : MIG pour coordination et expertise, T2A et autres pour soins (Annexe 2).
- Dotation modulée selon le nombre de sites et l'activité (patients, publications, réunions pluridisciplinaires).

Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN)

- 47 centres financés par une MIG, d'environ 15 M€ en total.
- Modèle de financement combinant volume d'activité (nombre de dossiers) et complexité (nombre d'attestations de gravité, actes d'imagerie, prélèvements diagnostiques, gestes thérapeutiques).
- MIG couvre les surcoûts liés au personnel dédié, coordination, formation, tâches administratives, logistique (Annexe 3).
- Minimum requis : 1 ETP sage-femme, 1 ETP secrétariat, 8 vacations de médecins spécialistes, 1 conseiller génétique, 1 psychologue.

Ce mode de financement apparaît adapté à la nature complexe et non standardisée de la prise en charge en génétique, qui inclut des temps longs de consultation, des activités d'expertise et des interactions pluridisciplinaires.

Toutefois, ce modèle présente des limites, notamment en termes de lisibilité, de pérennité et d'adéquation avec l'évolution rapide de l'activité. Les modalités de financement peuvent varier selon les établissements, contribuant à des hétérogénéités territoriales.

Par ailleurs, certaines activités, notamment le conseil génétique ou la coordination des parcours, restent insuffisamment valorisées dans les modèles actuels.

3.3) Génétique biologique

Le financement des analyses de génétique biologique repose sur plusieurs dispositifs, dont la nomenclature des actes de biologie médicale et des mécanismes spécifiques permettant l'accès à des technologies innovantes.
Les différentes sources de financement disponibles sont :

- La nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) avec les examens cotés en B
- Le RIHN et la liste complémentaire (programmés pour disparaître d'ici 5 ans, avec une décote progressive de 20% par an, car en cours d'évaluation par la HAS. Si la HAS donne un avis favorable, les actes passeront à la NABM, si défavorable ils seront rayés de toute liste, si données insuffisantes ils pourraient être transférés sur la liste RIHN 2.0).
- Le RIHN 2.0, en cours de mise en place
- Le forfait innovation
- Les financements pour le PFMG (plan France médecine génomique)
- Les financements des PNMR

Situation actuelle.
Les actes de biologie sont financés en partie par des actes cotés en B et en partie par des actes figurant dans le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) ou sur liste complémentaire (Annexe 4). Une évolution de la nomenclature RIHN est en cours. Des discussions pour le passage des actes de biologie moléculaire dans la tarification en B, correspondant à une régularisation puisque certains de ces actes sont appliqués en routine depuis plusieurs années et ont perdu leur caractère innovant. Les deux étapes préalables à un passage à la nomenclature sont : l'évaluation de l'acte par la HAS, et la définition de la valeur de remboursement en B.

Le travail d'évaluation par la HAS est conséquent et donc long, de sorte que l'avis favorable de la HAS sur la réalisation de l'ACPA dans les contextes de troubles du neurodéveloppement a été publié en juillet 2023, et que l'inscription n'est pas encore effective, bien que l'on espère un remboursement avant 2026. L'ACPA est maintenant un acte obsolète qui peut avantageusement être remplacé par le NGS et en particulier le séquençage de génome dans de nombreuses indications. Cet exemple caricatural illustre parfaitement le décalage entre la longueur des procédures d'évaluation de la HAS et la rapidité des évolutions médicales et technologiques. Ceci a évidemment un impact médical, mais également économique.

Une fois les analyses inscrites à la nomenclature, elles sont cotées en B. Par exemple, le DPNI est côté B1150, le B étant à 0,25, la valeur de remboursement est de 287€50. Néanmoins la valeur du B n'est pas fixe, et sa diminution progressive met en difficulté les laboratoires qui n'arriveront plus à se financer ; d'autant plus que le DPNI des aneuploïdies est passé de B1300 à B1150.
Les différents laboratoires développent de nouveaux actes innovants, comme le séquençage de génome long-read, le RNAseq ou l'étude des signatures épigénétiques, qui ne sont pas cotés actuellement à la nomenclature RIHN et qui ne sont donc pas valorisés. Des actions des CNP seront nécessaires pour une inscription au RIHN 2.0.

Le Plan France Médecine Génomique 2025 a permis la mise en place de deux laboratoires de biologie médicale (LBM-FMG) de séquençage de génomes short-read, l'une située en région parisienne (SeqOIA) et l'autre en Auvergne-Rhône-Alpes (AURAGEN). Cela a permis à un nombre croissant de patients d'avoir accès à cette analyse depuis 2020. Un grand

nombre de préindications cliniques, comprenant les cancers fréquents et les maladies rares ont été ouvertes. Les analyses réalisées sur les LBM du PFMG ne sont pas incluses à la nomenclature et ne sont pas facturées aux centres prescripteurs, mais financées par une enveloppe spécifique. Ces LBM-FMG ont modifié le paysage national des laboratoires organisés jusqu'ici en réseau d'expertise.

Nous assistons à un glissement progressif des analyses réalisées autrefois en deuxième intention au sein des laboratoires hospitaliers (panels de gènes, exomes) vers les LBM du PFMG. Avec le développement des pipelines d'analyses, d'une part, et l'augmentation du nombre d'interpréteurs de génomes, conduisant à une diminution progressive du délai de rendu de résultat, certaines analyses de première intention commencent à être également remplacées par le séquençage de génome short-read d'emblée. C'est le cas, par exemple, de l'étude de l'expansion du gène *FMR1* responsable du syndrome de l'X fragile, jusqu'à présent recommandée chez tous les patients présentant un trouble du neurodéveloppement ou de l'ACPA qui est également réalisée chez tous les patients présentant un syndrome polymalformatif. Ce glissement, justifié par le bénéfice démontré du séquençage de génome d'emblée par rapport à des analyses séquentielles, pourrait amplifier le déséquilibre des laboratoires hospitaliers qui pourraient être amenés à réaliser moins d'actes techniques, si les actes innovants comme les épisignatures ou le RNA-Seq, indispensables à l'exploration des variants de signification inconnue (VUS/VSI) générés par le séquençage de génome, ne sont pas financés. Les LBM du PFMG ne gèrent pas non plus les analyses ciblées (Sanger, qPCR) pour le dépistage familial des apparentés et la réalisation du DPN, activité qui doit être prise en charge par les laboratoires experts. Dans le même temps, les généticiens et biologistes de ces laboratoires verront leur activité d'interprétation sur les plateformes du PFMG augmenter. Actuellement, la prestation d'interprétation des génomes est compensée par une rétribution du PFMG vers les CHU employeurs. Il s'agit d'une mesure incitative favorable pour les laboratoires hospitaliers dont les biologistes s'impliquent dans ces analyses. Actuellement, les bilans d'oncogénétique restent prioritairement réalisés par séquençage de panel de gènes, leur volume ne permettant pas le transfert vers des analyses pangénomiques, sans renouvellement préalable des équipements des laboratoires.

La pérennité du modèle financier du PFMG pour le séquençage de génomes est difficile à prévoir, mais nous pouvons envisager différents scénarios alternatifs comme la mise en place d'une facturation pour les CHU prescripteurs des analyses de génome ou bien la mise en place d'autres plateformes régionales (le plan prévoyait 12 plateformes). Récemment, les laboratoires du PFMG (AURAGEN et SeqOIA) ont fait appel aux biologistes des autres CHU par conventionnement ou bien ont recruté directement des généticiens et biologistes pour interpréter des génomes. Cette initiative a été mise en place pour absorber le volume d'analyses de certaines pré-indications ou de certains CHU pour lesquels le nombre de biologistes impliqués dans ces analyses était insuffisant. Toutefois, cette évolution peut également entraîner à terme une modification importante de la répartition de l'activité de génétique biologique avec un glissement des postes de généticiens et biologistes des CHU vers les laboratoires du PFMG.

Les activités de génétique biologique (cytogénétique et génétique moléculaire) évoluent de façon très importante depuis une dizaine d'années, en grande partie avec le développement du séquençage haut débit dans le cadre diagnostique et une augmentation globale des prescriptions des tests génétiques pour les cancers et les maladies rares. L'évolution des technologies pose des défis importants avec des choix stratégiques pour les CHU qui doivent intégrer dans leur réflexion l'activité et le mode de financement des laboratoires du PFMG pour le séquençage de génomes short reads. La place des LBMR est essentielle dans les activités de recours, prestations de conseil, réanalyse post-génome pré et post-natal dont le dépistage néonatal, études familiales et diagnostic prénatal ciblé, expertise par thématique à maintenir, veilles bibliographique et technologique, en l'absence de financements dédiés.

Enfin, la modification des tarifs de la nomenclature, avec une diminution du B et le passage de certaines analyses cotées actuellement en RIHN et pouvant passer ensuite en B, peuvent mettre en péril le support financier des laboratoires.

Activité de diagnostic pré-implantatoire

En 2020, il y a en France 5 établissements de santé autorisés à la pratique du diagnostic préimplantatoire : CHU de Montpellier, APHP (activité répartie sur 2 sites Necker Enfants Malades et Antoine Béclère), CHU de Strasbourg, CHU de Nantes, CHU de Grenoble. La MIG dédiée aux CDPI (Annexe 3) a vocation à couvrir les charges liées à la pratique propre du DPI, de la préparation jusqu'au transfert embryonnaire, notamment :

➢ gestion de la demande et examen du dossier,

➢ validation de la faisabilité génétique et gynécologique,

➢ consultation pluridisciplinaire en présence du couple,

➢ recueil du consentement du couple,

➢ mise au point du test génétique (adaptation du test à la maladie recherchée et au couple selon l'indication du DPI),

➢ identification des embryons indemnes de la maladie recherchée.

Les activités suivantes font l'objet de modes de financement ciblés et ne relèvent pas du financement par la MIG « Centres de DPI »:

➢ Prise en charge du couple dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (obtention des embryons et transfert intra utérin d'embryon(s) indemne(s), frais ou congelés),

➢ Avis donnés par les CPDPN en amont du parcours en DPI (les CPDPN sont financés par une MIG spécifique),

➢ Actes de biologie hors nomenclature spécifiques au DPI,

➢ Consultations de génétique (facturation et MIG spécifique).

La MIG dédiée aux CDPI a été modélisée une première fois en 2010. Les modalités de cette MIG prévoient un versement des crédits par l'ARS, sur une base contractuelle, intégrant en contrepartie du financement :

1) un objectif cible d'activité de 250 cycles de FIV/ICSI par an et une diminution des délais d'attente pour les couples,

2) le renforcement des équipes en particulier des professionnels de biologie, afin de garantir la continuité de l'activité.

Une dotation par centre a été fixée à 1,1 M€. Elle intégrait la part des actes de biologie émargeant à l'époque au référentiel hors nomenclature (référentiel des BHN dit de Montpellier). Dans le but de rendre le financement plus incitatif et de permettre l'augmentation de l'activité au-delà de 250 cycles afin notamment de réduire les délais d'attente, et dans un contexte de grande hétérogénéité des financements versés, la DGOS a demandé à l'Agence de la biomédecine, en 2015, de proposer un nouveau modèle de financement.

Les principes du modèle actuel sont les suivants :

✓ La dotation OSP (MIG DPI) d'une année N est calculée sur la base de l'activité « N-1 (depuis 2023), telle que renseignée par les CDPI dans le rapport d'activité annuel réglementairement transmis à l'ARS et à l'ABM chaque année.

✓ Le financement est progressif, c'est-à-dire fixé par paliers ;

✓ L'indicateur d'activité est le nombre de cycles débutés en vue de ponction (c'est-à-dire quelle que soit l'issue de ce cycle : avec ou sans ponction, avec ou sans transfert immédiat, avec ou sans congélation de la cohorte embryonnaire -freeze all-. En revanche les transferts d'embryons congelés qui seraient effectués dans un 2ème temps ne sont pas considérés comme des cycles débutés) ;

✓ Le financement ne fait pas de distinction selon le type de diagnostic génétique effectué : en cytogénétique ou en génétique moléculaire ;
✓ Un supplément pour le diagnostic en génétique moléculaire de nouvelles maladies est créé, par paliers de 5 nouveaux diagnostics ;
✓ Un financement socle est défini ;
✓ Puis le niveau de financement augmente par palier de 25 cycles (et non plus par palier de 50 cycles comme prévu initialement –modification intervenue en 2019).
La dotation MIG DPI est définie par un socle fixe puis par une augmentation de dotation, fonction de l'activité, avec un supplément pour les nouveaux développements :
✓ Socle fixe, jusqu'à 225 cycles débutés en vue de ponction 935 274 €
✓ Par palier de 25 cycles débutés, à partir de 226 cycles + 103 419 €
✓ Supplément, par palier de 5 nouveaux diagnostics développés en génétique moléculaire (y compris les mutations *de novo*) + 17 994 €
Pour un CDPI qui démarre, la dotation est arbitrée au cas par cas.

Dépenses entrant dans le périmètre de l'OSP (MIG « DPI ») :
La MIG DPI a vocation à compenser les charges liées à la pratique du DPI, depuis la demande de DPI jusqu'au transfert d'un embryon indemne. Elle intègre également les coûts liés au recueil et à la transmission, à l'Agence de la biomédecine, des données du registre des FIV et relatif au suivi des grossesses.

Dépenses hors du périmètre de l'OSP (MIG « DPI ») :
Les consultations des cliniciens, les actes de la biologie de la NABM et les actes de la CCAM, ainsi que les activités d'AMP financées par la MIG « AMP »

Tarification des actes de génétique biologique :
Tarification des actes de génétique biologique (cytogénétique et génétique moléculaire)
- Actes cotés en B

La liste est disponible via le lien :
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/telecharge/index_tele.php?p_site=AMELI

Quelques exemples :
Le DPNI des aneuploïdies

Code acte : 4087
Désignation : DPNI-TRI21:DEPISTAGE TRI21 FŒTALE PAR ANALYSE DE L'ADN LIBRE CIRCULANT DANS LE

Dépistage de la trisomie 21 fœtale par analyse de l'ADN libre circulant dans le sang maternel dans les indications prévues par l'arrêté en vigueur fixant les bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal de la trisomie 21 Il ne pourra être coté qu'un seul acte 4087 par patiente et par grossesse.

Dates J.O. et Arrêté

04/03/2025 - 26/02/2025
03/09/2024 - 21/08/2024
27/12/2018 - 19/04/2018
01/04/2023 - 07/03/2023
11/01/2019 - 04/10/2018

Rechercher sur ces dates

Le code 4082 correspondant à l'étude génétique du cas index ou les apparentés pour toute pathologie côté à 125€ ne permet pas de financer d'autres techniques que le séquençage Sanger.

Autres affections

Notamment :
Syndrome de Charcot-Marie Tooth (CMT)
Myotonie dystrophique ou Steinert
Amyotrophie spinale

4082	•	Cas index, parents, fratrie (par individu étudié)	B 500
4083	•	Diagnostic prénatal	B 700

Les codes suivants permettant la recherche des mutations du facteur II et V (troubles de la coagulation)

1029	**Recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (facteur V Leiden)**	B 100
1030	**Recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine**	B 100
1031	**Recherche de la mutation G1691A du gène du facteur V (facteur V Leiden) et recherche de la mutation G20210A du gène de la prothrombine**	B 150

Les cotations des actes 1029, 1030 et 1031 comprennent toutes les étapes techniques nécessaires à l'obtention du résultat.

Les cotations des actes 1029, 1030 et 1031 ne sont pas cumulables entre elles.

Il est intéressant de noter que, si une technique inscrite à la NABM est jugée obsolète, elle peut être remplacée par une autre, sous certaines conditions. Cette clause est intéressante compte tenu de l'évolution très rapide des technologies, sous réserve que la valeur de remboursement permette bien de financer la technique plus innovante. On peut se poser par exemple la question pour la cartographie optique du génome ou bien encore le séquençage long read en remplacement de l'ACPA.

Article 11

Les Techniques

- Lorsqu'une technique est indiquée à la Nomenclature des actes de biologie médicale, elle est substituée si elle est avérée obsolète et dans l'attente d'un nouvel avis de la Haute Autorité de Santé.

- Dans ce cas, la technique utilisée doit être celle recommandée par les sociétés savantes, les centres nationaux de références, des laboratoires de biologie médicale de référence et/ou la Haute Autorité de Santé.

- Actes côtés dans la liste des actes hors nomenclature (LAHN, ex : RIHN + liste complémentaire)

La liste est disponible via le lien :
https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/rihn

N314 Forfait Tests fonctionnels ex vivo imposant de recourir à la mutagénèse dirigée ou à un clonage en minigène 810,00 €
N315 Forfait Test fonctionnel ex vivo à partir de matériel issu du patient (ARN ou protéine) 135,00 €
N350 Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index) 882,90 €
N351 Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index) 1 503,90 €
N352 Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index) 2 205,90 €

Evolution RIHN 2.0 :
Le RIHN 2.0 a été introduit dans le code de la Sécurité sociale par l'article 51 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2023, puis définit par le décret du 29 mars 2024 relatif

aux conditions de prise en charge des actes innovants de biologie ou d'anatomopathologie hors nomenclatures. L'arrêté du 25 novembre 2024 précise le modèle du dossier de demande d'inscription et la liste des éléments justificatifs associés pour la demande de prise en charge de ces actes innovants.
Le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) permet une prise en charge précoce et transitoire de l'innovation. Celle-ci est conditionnée à la réalisation d'un recueil de données pour faciliter l'évaluation ultérieure des actes par la HAS, en vue d'une entrée dans le droit commun. Mis en place par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) dans le cadre du développement de l'innovation en santé, le RIHN offre un dispositif pérenne de soutien à la biologie médicale et à l'anatomopathologie innovantes. Depuis 2021, la DGOS pilote une réforme pour redynamiser le RIHN et le recentrer sur l'innovation.
Cette procédure de demande d'inscription au dispositif du RIHN 2.0 est complexe avec un format non adapté faisant un focus sur les indications plutôt que sur les techniques pour des analyses transversales et une absence d'accompagnement sur le volet médico-économique à mettre en place. De plus, la lenteur du processus fait peser un risque important sur la pérennité de la réalisation de ces actes dans un contexte de déremboursement progressif déjà entamé.

PFMG 2025 :
Le plan « Médecine France génomique 2025 », piloté par AVIESAN et soutenu par l'État, doit d'ici 10 ans positionner la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine génomique. S'il répond à un enjeu de santé publique, il ambitionne aussi de faire émerger une filière médicale et industrielle nationale en médecine génomique et d'exporter ce savoir-faire.
Le ministère chargé de la santé a lancé en décembre 2016 un appel à projets national amorçant le financement des 2 premières plateformes génomiques à visée diagnostique et de suivi thérapeutique, sur les 12 attendues dans les 5 ans. Ces équipements d'excellence illustrent le soutien constant des pouvoirs publics vis-à-vis de l'innovation médicale, en l'occurrence du séquençage à très haut débit du génome humain qui fonde la médecine génomique, dite aussi « personnalisée ».
Situation au 1er janvier 2025 :
• Près de 35 000 prescriptions ont été reçues par les laboratoires de séquençage génomique depuis le début de leur activité. Ce nombre augmente régulièrement, avec une croissance annuelle de 30%.
• 21 000 patients atteints de maladies rares ou avec une prédisposition héréditaire au cancer ont reçu un compte-rendu. L'examen de séquençage de génome a permis de poser un diagnostic pour 30% d'entre eux, souvent après des années d'impasse diagnostique.

• Sur la même période, environ 5 500 patients atteints de cancers ont reçu un résultat de séquençage de génome, avec, pour 89% d'entre eux, l'identification d'un variant génétique tumoral d'intérêt faisant discuter une proposition thérapeutique.
• Un collectif de plus d'un millier de professionnels impliqués dans le PFMG2025 vient de publier dans la revue internationale The Lancet Regional Health – Europe les défis relevés pour mettre en place cette organisation nationale et présenter les premiers résultats obtenus.

Tarification des actes de génétique biologique (cytogénétique et génétique moléculaire)
• Cytogénétique (en B)

B100	Dépistage non invasif des anomalies chromosomiques par analyse de l'ADN fœtal circulant	362,88 €
B101	Clonage des points de cassures par séquençage haut débit	270,00 €
B034	Hybridation sur puce à ADN (sans les vérifications)	550,00 €
B049	Hybridation Génomique Comparative (CGH) sur billes	297,00 €
B050	Réinterprétation d'une puce à ADN	216,00 €

• Génétique moléculaire (en RIHN)

N314 Forfait Tests fonctionnels ex vivo imposant de recourir à la mutagénèse dirigée ou à un clonage en minigène 810,00 €
N315 Forfait Test fonctionnels *ex vivo* à partir de matériel issu du patient (ARN ou protéine) 135,00 €
N350 Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb (cas index) 882,90 €
N351 Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index) 1 503,90 €
N352 Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index) 2 205,90 €
N353 Forfait recherche chez apparenté d'une mutation identifiée par NGS 194,40 €

Centres de diagnostic préimplantatoire (CDPI)

- Cinq centres autorisés en France.
- MIG CDPI couvre les charges spécifiques liées à la pratique du diagnostic préimplantatoire (gestion dossiers, consultations pluridisciplinaires, tests génétiques adaptés, identification embryons indemnes).
- Modèle de financement basé sur le nombre de cycles débutés, avec dotation progressive par paliers et suppléments pour nouveaux diagnostics moléculaires.
- Environ 1,1 M€ de dotation fixe, ajustée selon activité.

Enjeux et limites du financement de la génétique biologique.

Le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) constitue un outil pour le financement transitoire de certaines analyses génétiques complexes, notamment dans le domaine du séquençage à haut débit. Ce dispositif permet l'accès à des examens non encore inscrits à la nomenclature, tout en collectant des données en vue d'une éventuelle évaluation. Toutefois, ce modèle présente des limites, notamment en raison de son caractère transitoire, de sa complexité de gestion et de l'incertitude associée à la pérennisation des financements. L'introduction rapide de nouvelles technologies, telles que les analyses pangénomiques, accentue ces tensions, en créant un décalage entre les capacités techniques disponibles et les modalités de financement existantes. Par ailleurs, les coûts associés aux infrastructures, à l'interprétation des données et au maintien des compétences, ne sont pas toujours pleinement pris en compte dans les modèles actuels.

Le modèle de financement de la génétique médicale est ainsi confronté à plusieurs défis structurels. La croissance rapide de la demande en examens génétiques et en consultations spécialisées exerce une pression croissante sur les ressources disponibles. Les dispositifs de financement actuels peinent à s'adapter à la complexité des parcours de soins en génétique, qui reposent sur des interactions multiples entre acteurs cliniques et biologiques. Des disparités territoriales persistent, liées notamment à des variations d'organisation et de ressources entre établissements.

Enfin, l'évolution rapide des technologies génomiques impose une adaptation continue des modèles de financement, afin de garantir un accès équitable aux innovations tout en assurant la soutenabilité du système

P05 : Consultations hospitalières de génétique

Bureau référent : R3 - Plateaux techniques et prises en charge hospitalières aiguës

Définition

Les consultations hospitalières de génétique sont des consultations longues qui visent à poser un diagnostic à partir d'une approche clinique, de l'étude familiale (arbre généalogique), et d'une juste prescription d'examens. Cette consultation peut se situer en période ante ou post-natale (enfants et adultes). Elle conduit à une orientation adaptée au cas par cas. Il est à noter que ces consultations peuvent concerner des sujets asymptomatiques.

Cette activité est à structurer dans le cadre de l'identification et de la mise en œuvre de « centres de génétique clinique » à vocation régionale ou interrégionale couvrant un bassin de population de 2 à 6 millions de personnes regroupant un ensemble de compétences.

Ces centres, au besoin multicentriques, sont articulés avec les laboratoires d'analyses et les unités de recherche, cette organisation visant à renforcer l'expertise, à mutualiser les ressources et à limiter les prescriptions d'analyses non pertinentes.

Références concernant la mission

Articles L. 1131-1 à L. 1131-7, L. 1132-1, L. 6211-6, L.6241-1 du Code de la Santé Publique.

Articles R. 1131-1 à R. 1131-23, R. 6122-25 19, R. 6123-127, D. 6121-8 et D. 6124-178 du Code de la Santé Publique.

Arrêté du 13 février 2009 fixant la composition du dossier prévu à l'article R. 1131-15 du CSP à produire à l'appui d'une demande d'autorisation pour pratiquer les examens des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales.

Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

Arrêté du 8 décembre 2014 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.

Critères d'éligibilité

Les centres de génétique clinique identifiés par l'ARS (SRS génétique) sont éligibles à cette MIG.

Ces centres doivent assurer :

- la prise en charge des personnes concernées via un panel de compétences associant des consultations de génétique « généraliste » et/ou spécialisée (oncogénétique, cardiogénétique, neurogénétique), et des consultations de recours (centres de référence et centres de compétences « maladies rares » d'origine génétique, reconnus et localisés dans la région ou l'inter-région) ;
- une offre de soins large et lisible pour les professionnels de santé adresseurs et les usagers ;
- une présence minimale de 2 ETP de généticiens pour assurer la continuité des soins ;
- la prise en compte des aspects médico-sociaux (généticiens, conseillers en génétique, travailleurs sociaux, psychologues) ;
- des liens organisés avec les consultations dites « avancées » de génétique (convention inter-établissements, partage de compétences) ;
- une intégration dans les filières de prises en charge de maladies rares (filières thématiques de centres de centres de référence et de centres de compétences de maladies rares en cours de restructuration dans le cadre du plan maladies rares 2) et filières cancer ;
- une concertation médico-biologique avec les laboratoires d'analyses permettant une meilleure interprétation des résultats.

La dotation MIG recouvre également les consultations d'oncogénétique, pour lesquelles les équipes sont identifiées par l'INCa.

Le dispositif national d'oncogénétique se compose de :

- sites de consultations, auxquels sont adossés des laboratoires d'oncogénétique ; cette structuration ayant pour objectif d'identifier les personnes prédisposées héréditairement au cancer, qu'il s'agisse de personnes malades (cas index) ou de membres non malades de leur famille (apparentés) ;
- programmes de suivi en oncogénétique, régionaux ou interrégionaux (anciennes régions), qui doivent proposer un suivi spécifique et facilité, basé sur la surveillance et/ou la chirurgie préventive, aux personnes prédisposées héréditairement au cancer ainsi identifiées.

Chiffres clefs

En 2020, 77 établissements ont été financés au titre de cette mission pour un montant global de 34,3 M€.

Montants délégués par établissement :
- 1er quartile : 97 007€
- Médiane : 202 332€
- 3ème quartile : 441 305€

Périmètre de financement

La MIG « consultations hospitalières de génétique » a vocation à couvrir les surcoûts de cette activité de consultation non financés dans le cadre de la nomenclature compte tenu de son caractère pluridisciplinaire et/ou long. Il convient donc de déduire des charges constatées au titre de cette activité, les recettes issues des consultations externes facturées.

Il convient de noter les articulations de cette MIG avec les autres MIG :

- Centre de diagnostic préimplantatoire : la MIG CDPI.
- Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) : la MIG « consultations de génétique » doit couvrir les frais liés à l'activité de consultation génétique prénatale, la MIG CPDPN couvrant uniquement les surcoûts de personnel médical et paramédical dédié aux missions du CPDPN proprement dit.

- Centres de référence maladies rares ou cancers rares d'origine génétique : la MIG perçue par ces centres au titre de leur label a vocation à couvrir les seuls surcoûts liés à leurs missions spécifiques ; ils restent éligibles à la MIG « consultation de génétique » au titre de leur activité de consultation.

Critères de compensation

Intégrée en grande partie à la base MIG des régions et des établissements, la dotation correspond essentiellement aux moyens en ressources humaines mobilisées au titre du périmètre de cette MIG, auxquels s'additionnent le cas échant certains frais de fonctionnement.

In fine, est donc financée la participation à la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire à des fins de prise en charge pouvant comprendre du temps de :

- Généticiens ;
- Conseillers en génétique ;
- Assistants sociaux ;
- Psychologues.

Le cas échéant, l'équipe pourra comprendre du personnel administratif.

C'est aux ARS qu'il revient de définir l'équipe adaptée à l'établissement et de calibrer le financement en fonction de l'effectif nécessaire dans chaque équipe. En effet, la taille de l'équipe doit être adaptée à la capacité de l'établissement, aux données épidémiologiques de la région et aux nombres de consultations déclarées.

Par ailleurs, les recettes tarifaires issues des seuls consultations (facturation des C) doivent être prises en compte, la MIG n'ayant vocation qu'à financer les surcoûts. Lorsque le centre de génétique clinique s'articule avec un centre de référence de maladies ou cancers rares d'origine génétique, il convient d'avoir une vigilance particulière pour éviter les redondances de compensation, dans la mesure où les charges liées aux missions spécifiques de ces centres de référence font l'objet d'un mécanisme de compensation.

Prise en compte du coefficient géographique

☐ Les coefficients géographiques n'ont pas été appliqués sur la modélisation.
☒ Les coefficients géographiques ont été appliqués à la modélisation
☐ Les coefficients géographiques ont été appliqués sur une partie des financements pour les raisons suivantes.

Évaluation a posteriori de la pertinence du financement de la mission

Cette MIG sera intégrée au dispositif PIRAMIG en 2022.

Indicateurs qualitatifs et quantitatifs de résultat

Peuvent notamment être suivis le nombre de prises en charge globales réalisées, le nombre de consultations dites « avancées » de génétique et la composition et le nombre d'ETP de l'équipe en place.

Rapport d'activité

Un rapport d'activité doit être réalisé annuellement attestant du déploiement d'une activité répondant aux critères d'un centre de génétique clinique. Des enquêtes « flash » et/ou inspections peuvent être menées pour vérifier la mise en œuvre d'une organisation répondant aux missions d'un centre de génétique clinique.

3.4) Foetopathologie

Financement T2A

- Les actes de fœtopathologie sont historiquement sous-valorisés à la CCAM. L'unique acte existant — « Autopsie médicale d'un fœtus ou d'un nouveau-né de moins de 4 jours de vie, avec ou sans examen de l'encéphale » (JQQX005) — est coté 61,60 €, alors que le coût réel d'un examen fœtoplacentaire complet est estimé à environ 1 000 € (temps médical ≈ 8 h, temps paramédical ≈ 4,5 h), créant un déficit structurel important.
- Ce libellé unique ne couvre pas l'examen externe seul (réalisé lorsque les parents refusent l'autopsie complète) et exclut arbitrairement les nouveau-nés décédés entre 4 et 28 jours de vie, pourtant couverts par le protocole HAS de 2014 sur l'examen fœtal et néonatal.
- Il est proposé un découpage en trois actes modulaires, étendus jusqu'à 28 jours de vie :
- Autopsie médicale d'un fœtus et d'un nouveau-né jusqu'à 28 jours de vie : examen externe et radiographies (acte minimal, en l'absence de consentement à l'autopsie complète ; aucun acte CCAM n'existe actuellement pour cette situation).
- Autopsie médicale d'un fœtus et d'un nouveau-né jusqu'à 28 jours de vie : examen interne (prélèvement, dissection et examen macroscopique et histologique du bloc viscéral, si accord parental pour autopsie complète).
- Autopsie médicale d'un fœtus et d'un nouveau-né jusqu'à 28 jours de vie : examen du système nerveux central (systématique devant toute malformation cérébrale et/ou viscérale, si accord parental pour autopsie complète).

Mission d'Intérêt Général Fœtopathologie (MIG F8 / OSP- PP11)

- La MIG F8 fœtopathologie a été créée en 2018 pour compenser la sous-valorisation CCAM chronique des actes d'autopsie fœtale et néonatale. Elle est désormais intégrée dans le cadre des Objectifs de Santé Publique (OSP) et s'inscrit dans une logique de pérennité après plusieurs revalorisations successives.
- Elle est attribuée au prorata du nombre d'autopsies déclarées annuellement par chaque centre de fœtopathologie via la plateforme PIRAMIG, sous réserve d'une Unité Fonctionnelle fœtopathologie identifiée et d'un contrôle de l'activité via la base de données maladies rares BAMARA.
- Pour 6 000 autopsies réalisées annuellement en France, le budget complémentaire nécessaire (déduction faite de la part CCAM actuelle) est estimé à environ 4 913 640 €.
- La MIG/OSP et la CCAM sont deux instruments complémentaires et non substituables : la MIG est versée globalement à l'établissement et ne suit pas l'acte individuel. Elle ne permet pas de valoriser la variabilité des examens (examen externe seul, autopsie partielle ou complète, avec ou sans SNC), ni de couvrir les conventions inter-établissements, où l'absence de cotation CCAM opposable fait peser un risque de facturation sur les couples endeuillés et génère des inégalités territoriales d'accès.
- Limites actuelles de la MIG : les salaires des personnels médicaux (PM) et non-médicaux (PNM) dédiés sont déduits du montant MIG, rendant impossible toute embauche supplémentaire sur cette enveloppe.

Synthèse et enjeux

- Le financement des actes de fœtopathologie est largement déficitaire au regard des besoins réels, en raison d'une cotation CCAM figée depuis de nombreuses années, ne reflétant ni le temps de travail engagé, ni la complexité clinique et technique des examens.
- La MIG F8/OSP joue un rôle crucial pour compenser partiellement ce déficit et structurer les centres de référence, mais ne peut se substituer à une refonte de la nomenclature CCAM.
- Le découpage proposé en trois actes permettrait une cotation proportionnelle à l'étendue réelle de l'examen réalisé, une harmonisation avec le protocole HAS et une meilleure traçabilité épidémiologique de l'activité.
- Des disparités importantes subsistent entre établissements : répartition inégale des centres (40 en 2025, contre 47 en 2017), volume très variable (5 à 380 autopsies/centre/an), délais de réponse largement supérieurs à 3 mois dans de nombreux centres, et pénurie

documentée de fœtopathologistes (35 ETP dédiés pour ≈ 6 000 autopsies/an, contre 60 ETP estimés nécessaires).

• Le montant des financements (CCAM et MIG) devrait être réévalué régulièrement afin d'être adapté à l'augmentation de l'activité et aux évolutions technologiques (imagerie, génétique moléculaire complémentaire), conformément aux objectifs du Plan National Maladies Rares 4 (PNMR4, 2025-2030, objectif 10). La fœtopathologie apparaît désormais explicitement dans le Plan National Maladies Rares 4 (PNMR4, 2025-2030) : l'axe 2 (« Faciliter et accélérer le diagnostic ») avec comme objectif d'améliorer son financement et de réduire les inégalités territoriales d'accès à cet examen et de diminuer les délais de rendu.

Synthèse et enjeux

- Le financement des activités cliniques en génétique est largement déficitaire au regard des besoins réels, notamment en raison du coût élevé des analyses biologiques, peu couvertes par la T2A.
- Les MIG, en particulier celles issues des budgets CRMR des PNMR successifs, jouent un rôle structurel pour compenser les surcoûts liés à des activités longues, pluridisciplinaires, et pour structurer des centres régionaux/interrégionaux spécialisés.
- Une bonne articulation est nécessaire entre les différentes MIG pour éviter les redondances, notamment entre CRMR, CPDPN, CDPI et centres de génétique clinique.
- Le montant de ces MIG devrait être réévalué régulièrement pour être adapté aux augmentations d'activité.
- L'organisation de ces financements vise à améliorer la qualité des soins, optimiser les ressources, renforcer la coordination régionale et limiter les prescriptions inutiles.
- Cependant, des disparités subsistent entre établissements, avec des budgets très variables, et un financement souvent insuffisant pour couvrir l'ensemble des charges, notamment humaines et les prescriptions d'analyses génétiques.

4) Réglementaire

4.1) Aspects réglementaires de la prescription des analyses génétiques

4.1.1) Bonnes pratiques HAS applicables en génétique

La prescription des analyses génétiques en France est strictement encadrée par le Code de la santé publique et les lois de bioéthique. Elle repose sur des principes fondamentaux, notamment le respect du consentement libre et éclairé de la personne, l'information préalable adaptée, ainsi que la pertinence médicale de l'examen.
Les analyses génétiques ne peuvent être prescrites que dans un cadre médical défini, généralement par des professionnels qualifiés, et dans des indications validées. La prescription s'accompagne d'une information claire sur les objectifs de l'examen, ses limites, ainsi que ses implications potentielles, y compris familiales. Chez un individu mineur, un test génétique ne pourra être prescrit que lorsqu'il existe un bénéfice immédiat pour lui ou sa famille ; sinon il sera recommandé de le lui proposer à partir de sa majorité [Article R. 1131-5 du CSP].

En fonction de la situation, le prescripteur d'un test génétique peut être : un médecin généticien, un conseiller en génétique exerçant sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique [Article L. 1132-1 du CSP], un médecin non généticien capable d'en interpréter le résultat et travaillant en relation avec une équipe de génétique clinique.

Le prescripteur doit délivrer lors d'une consultation individuelle une information complète et adaptée au niveau de compréhension. Il vérifie notamment que la personne a compris les conséquences potentielles des résultats à la fois pour lui-même et pour sa famille [Article L. 1111-2 du CSP]. Le prescripteur délivre au praticien agréé réalisant l'examen une attestation de consultation certifiant qu'il a apporté à la personne concernée ces informations, une copie sera conservée dans le dossier médical.

La personne intéressée signe un consentement écrit préalable à l'examen génétique, libre, éclairé et révocable à tout moment. Lorsqu'il s'agit d'un mineur ou d'un majeur sous tutelle, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale ou par le tuteur [R. 1131-4 du CSP]. Néanmoins, le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle sera systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision.
Dans le cas des fœtus décédés hors DPN : le consentement doit être signé au moins de la mère [Article L1241-5 du CSP].

La dernière révision de la loi autorise également les analyses génétiques à partir de tissus conservés pour les personnes décédées, s'il existe un bénéfice pour la famille, et en l'absence d'opposition exprimée par la personne de son vivant.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé contribuent à encadrer les bonnes pratiques en matière de prescription, en définissant les indications, les modalités d'information et les conditions de réalisation des examens.

4.1.2) L'information à la parentèle

La dernière révision de la loi de bioéthique (articles L. 1130-1 à L. 1133-10 du code de la santé publique) renforce, entre autres, le mécanisme d'information de la parentèle Les textes disposent que le médecin prescripteur a pour devoir d'informer le patient des risques que son silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés, en cas de mutation identifiée, dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées. Le patient peut choisir d'informer lui-même ses apparentés ou de le faire par l'intermédiaire du médecin. Si la personne souhaite être tenue dans l'ignorance du diagnostic ou si elle ne souhaite pas transmettre elle-même l'information aux membres de sa famille potentiellement concernés, elle peut demander au médecin de porter à leur connaissance l'existence d'une information susceptible de les concerner. Ceux-ci sont alors invités à se rendre à une consultation de génétique, sans que leur soient dévoilés, ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés. Si la personne refuse d'informer directement ou indirectement sa parentèle, sa responsabilité civile pourrait être engagée. Dans le cas particulier d'un don de gamètes (spermatozoïdes ou ovocytes), le médecin, avec l'accord du patient, transmet l'information au responsable du centre d'assistance médicale à la reproduction afin de prendre les mesures nécessaires pour les enfants qui seraient nés de ce don.

4.1.3) Contexte spécifique des tests génétiques chez les personnes asymptomatiques

L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales, visant à rechercher, chez une personne asymptomatique, les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne elle-même ou sa descendance fait l'objet de dispositions particulières.

La prescription d'un examen génétique chez un sujet asymptomatique doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients asymptomatiques déclarée à l'Agence de la Biomédecine et dotée d'un protocole de prise en charge [Article R. 1131-5 du CSP].

4.1.4) DPNI, DPN, DPI

Les règles de bonnes pratiques concernant le dépistage prénatal non invasif (DPNI) sont fixées par l'arrêté du 23 juin 2009, modifié le 14 décembre 2018.

Toute femme enceinte est informée de la possibilité de recourir à un dépistage combiné permettant d'évaluer le risque de trisomie 21 pour l'enfant à naître, basé sur le dosage biochimique des marqueurs sériques et les mesures échographiques de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale. Un dépistage génétique par dosage de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel (ADNlc) est proposé en seconde intention si le risque de trisomie 21 est compris entre 1/51 et 1/1000, ou si le profil des marqueurs sériques est évocateur d'une trisomie 13 ou 18. En parallèle, la recherche d'anomalies chromosomiques compatibles avec une grossesse évolutive et susceptibles d'entraîner des conséquences fœtales ou obstétricales d'une particulière gravité (trisomies 2, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 18, 21 et 22 et anomalies segmentaires non cryptiques) peut être effectuée [Haute autorité de santé. Examens par ADN libre circulant réalisés dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 – Opportunité du repérage d'autres anomalies chromosomiques, 2024].

Le test ADNlc peut être proposé d'emblée dans certaines situations : grossesse multiple, antécédent de grossesse avec aneuploïdie, membre du couple porteur d'une translocation robertsonienne impliquant le chromosome 13 ou 21 [Haute autorité de santé. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale, 2017 ; Examens par ADN libre circulant réalisés dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 – Opportunité du repérage d'autres anomalies chromosomiques, 2024].

Sauf opposition de sa part, la femme enceinte reçoit une information loyale, claire et adaptée lui permettant de choisir librement de recourir ou non au dépistage prénatal. Elle peut révoquer à tout moment son consentement à la réalisation de ces examens. Les femmes mineures ou majeures sous tutelle reçoivent elles-mêmes l'information et participent, dans toute la mesure du possible, à la prise de décision les concernant [Article L. 1111-2 du CSP].
Le prescripteur est un médecin, un conseiller en génétique exerçant sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique [article L. 1132-1 du CSP], ou une sage-femme, adhérant à un réseau de périnatalité associé à un CPDPN.
Une attestation d'information est établie et cosignée par la femme enceinte, certifiant que les informations lui ont été fournies ou que celle-ci n'a pas souhaité recevoir de telles informations [Article R. 2131-2 I du CSP].

Préalablement à tout prélèvement en vue de la réalisation du dépistage ou à l'examen échographique, le consentement de la femme enceinte est recueilli par écrit. Le consentement des femmes mineures ou majeures sous tutelle doit être systématiquement recherché [Article L. 1111-4 du CSP].
Il est précisé à la femme enceinte que l'examen de dépistage ADNlcT21 ne remplace pas l'examen chromosomique pour poser le diagnostic de trisomie 21 fœtale. Seul le résultat du caryotype fœtal permettra de confirmer ou non l'existence de l'affection et d'en préciser le mécanisme afin de délivrer un conseil génétique adapté.

Le diagnostic prénatal (DPN) a la particularité de concerner une femme enceinte et son fœtus. La femme est au centre du dispositif et prend toutes les décisions relatives à sa grossesse. Son autonomie doit être respectée. Il est toutefois recommandé d'impliquer le plus souvent possible le couple.

Un test génétique prénatal est proposé dans les situations où l'embryon ou le fœtus présente un risque avéré d'être atteint d'une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de la grossesse : antécédent familial de maladie génétique ; signes d'appel clinique, échographique ou biologique.

Le prescripteur travaille en lien étroit avec le CPDPN. En cas de signe d'appel échographique, la prescription d'un examen de biologie médicale nécessitant un prélèvement invasif doit être discutée préalablement. Dans les situations d'antécédents familiaux, il convient que le prescripteur soit un médecin qualifié en génétique ou travaillant en lien avec un médecin qualifié en génétique.
Avant la prescription, la femme reçoit lors d'une consultation une information sur sa liberté de recourir ou non à l'examen, les objectifs, la nature et les limites de l'examen, les modalités du prélèvement et ses risques, les modalités du rendu de résultat et les délais [Article L. 2131-1 et R. 2131-2 du CSP].

Les femmes mineures ou majeures sous tutelle reçoivent elles-mêmes l'information et participent à la prise de décision les concernant [Article L. 1111-2 du code de la santé publique], leur consentement doit être systématiquement recherché [Article L. 1111-4 du CSP].

Le prescripteur établit une attestation de consultation, le consentement de la femme enceinte est recueilli par écrit [Article R. 2131-2 du CSP]. Les originaux sont conservés dans le dossier médical et une copie est remise à la femme enceinte ainsi qu'au médecin qui effectue le prélèvement et au biologiste médical qui réalise les examens.

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) correspond aux tests génétiques effectués sur cellules embryonnaires d'un embryon obtenu par fécondation in vitro. Il s'adresse aux couples ou femmes non mariées ayant une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité, reconnue comme incurable au moment du diagnostic. L'indication d'un DPI doit être validée dans un CPDPN rattaché à un centre de DPI [Article R. 2131-10-1 du CSP.
Les deux membres du couple ou la femme non mariée expriment par écrit leur consentement à la réalisation du DPI [Articles L. 1241-1 à L. 1241-7 du CSP].
Le DPI ne peut avoir d'autres objets que de rechercher cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter.

La loi prévoit, dans des cas particuliers, la possibilité de mettre en œuvre le diagnostic préimplantatoire d'une maladie génétique couplé au génotypage HLA (DPI-HLA) [Articles L. 1241-1 à L. 1241-7 du code de la santé publique]. Le DPI-HLA a pour seuls objets de rechercher la maladie génétique ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter, d'une part, et de permettre l'application de la thérapeutique, d'autre part.

Les praticiens procédant au DPI doivent être agréés par l'Agence de la biomédecine et exercer au sein d'un centre de DPI d'un établissement spécifiquement autorisé par l'Agence de la biomédecine.

4.2) Aspects réglementaires de la réalisation des analyses génétiques

4.2.1) Norme NF EN ISO15189

Comme pour l'ensemble des spécialités de la biologie médicale, la réalisation des analyses génétiques (hors RIHN) impose une accréditation selon la norme ISO 15189. Cette norme internationale définit les exigences spécifiques de qualité et de compétence auxquelles un laboratoire de biologie médicale doit se conformer, tant sur le plan technique qu'organisationnel. Elle encadre notamment les processus de validation des méthodes, la maîtrise des équipements, la traçabilité des échantillons, la qualification du personnel, la gestion des non-conformités, et la participation à des évaluations externes de la qualité (EEQ). Toutefois, si cette normalisation contribue à harmoniser les pratiques et à garantir une haute exigence de qualité dans l'ensemble des disciplines biologiques, elle se révèle parfois difficilement adaptable aux spécificités de la génétique médicale. De nombreux examens génétiques concernent des pathologies rares ou ultra rares, ce qui implique des volumes d'activité faibles et discontinus, imposant pourtant d'avoir le même niveau d'exigence que pour des activités de plus forts volumes.
De plus, il est fréquent qu'aucun échantillon de contrôle positif ne soit disponible pour certaines mutations rares ou syndromes spécifiques, ce qui complique considérablement l'évaluation des performances analytiques exigée par la norme ISO 15189.

Par ailleurs, la génétique médicale est un domaine marqué par un fort dynamisme technologique et scientifique, avec l'introduction régulière de nouvelles techniques et la redéfinition constante des listes de gènes impliqués dans les pathologies. Cette évolution rapide impose une flexibilité et une capacité à intégrer rapidement de nouveaux outils diagnostiques. Or, le processus d'accréditation, selon la norme ISO 15189, tel que mis en œuvre par le COFRAC, repose sur des procédures lourdes, notamment pour la mise au point et la validation initiale des méthodes. Il est souvent reproché à ce système un manque de souplesse, qui freine l'introduction rapide d'innovations pourtant cruciales dans un domaine où la réactivité face aux évolutions scientifiques est essentielle pour ne pas compromettre la pertinence clinique des examens.

En définitive, si l'obligation d'accréditation selon la norme ISO 15189 répond à une exigence légitime d'assurance qualité dans la biologie médicale, elle doit être adaptée avec discernement aux spécificités de la génétique. Il importe, non seulement de sanctuariser l'absence d'obligation d'accréditation pour les examens innovants (RIHN), mais également de tenir compte de cette spécificité pour les examens à la nomenclature.

4.3) Génétique constitutionnelle vs. Génétique somatique

Il faut distinguer les modifications génétiques constitutionnelles (présentes dans toutes les cellules de l'organisme et potentiellement familiales), des modifications somatiques, acquises par un pourcentage de cellules, par exemple lors de la cancérogenèse, et non transmissibles à la descendance. Dans ce dernier cas, le cadre réglementaire de la prescription est différent : le consentement du patient n'est pas obligatoire. Cependant les analyses somatiques peuvent révéler des anomalies constitutionnelles et donc potentiellement transmissibles. Ce point a été intégré dans la révision des lois de bioéthique.

L'examen des caractéristiques génétiques somatiques consiste à rechercher et à analyser les caractéristiques génétiques dont le caractère hérité ou transmissible est en première intention inconnu [Article L1130-2 du CSP]. Avant la réalisation de l'examen, la personne est néanmoins informée que l'analyse génétique somatique est susceptible de révéler des caractéristiques génétiques constitutionnelles [Article R1131-4-2 du CSP]. Dans cette

situation, une consultation chez un médecin qualifié en génétique sera nécessaire pour réaliser une prescription d'analyse constitutionnelle dans le respect de l'article L1130-1 du CSP.

4.4) Agrément pour la réalisation des ECGPFM et autorisation d'exercice en tant que qualité de biologiste médical

La réalisation des examens aux fins de détermination des caractéristiques génétiques d'une personne (ECGPFM) par un praticien est conditionnée à l'obtention d'un agrément délivré par l'Agence de la Biomédecine. L'obtention de cet agrément nécessite des prérequis, précisés dans l'annexe à la délibération du 19 septembre 2024 de l'Agence de la Biomédecine. Ces prérequis diffèrent selon la situation du praticien, pouvant être :

- Médecin ou Pharmacien Biologiste médical (Art. L.6213-1 code de la santé publique)
  - Titulaire du DES de biologie médicale
  - OU qualification ordinale en biologie médicale
  - OU autorisation ministérielle d'exercer la biologie médicale

- Non Biologiste Médical (Art. L.6213-2 code de la santé publique)
  - remplissant les conditions d'exercice de biologie médicale à la date du 13 janvier 2010
  - OU ayant exercé la biologie médicale à temps plein ou à temps partiel pendant une durée équivalente à 2 ans avant le 13 janvier 2010.

Une expérience de 12 mois minimum dans un laboratoire autorisé au cours des 36 mois précédant la demande est par ailleurs exigé.
Concernant l'autorisation ministérielle d'exercer la biologie médicale, celle-ci est délivrée pour les praticiens exerçant dans les centres hospitaliers universitaires après avis de la Commission Nationale de Biologie Médicale conformément à l'article L6213-2-1 du CSP. Cette autorisation nécessite de justifier d'un exercice effectif de 3 ans dans des laboratoires de biologie médicale.

Le changement de qualification ordinale étant une voie rarement utilisée en pratique, ce cadre réglementaire crée 3 catégories différentes de praticiens pouvant se voir délivrer l'agrément par l'Agence de la Biomédecine, selon leur parcours :

- Les Médecins ou Pharmaciens issus du DES de Biologie Médicale, justifiant d'une expérience d'un an dans un laboratoire de génétique.
- Les Médecins ou Pharmaciens non biologistes, issus notamment du DES de Génétique Médicale, justifiant d'une expérience de 3 ans dans un laboratoire de génétique.
- Les personnels issus des filières scientifiques, notamment nommés à des postes Hospitalo-Universitaires, et justifiant d'une expérience avant le 13 janvier 2010.

Si ce cadre réglementaire est indispensable pour garantir la qualité et la sécurité des analyses génétiques, certaines dispositions soulèvent des difficultés spécifiques pour les médecins issus du DES de génétique médicale.
En particulier, les différences d'exigences en matière de reconnaissance des compétences et d'autorisation d'exercice entre les professionnels issus du DES de biologie médicale et ceux issus du DES de génétique médicale peuvent être perçues comme inéquitables. Elles ne reflètent pas toujours le niveau réel d'expertise acquis dans le domaine de la génétique. En effet, les internes du DES de génétique médicale réalisent fréquemment, au cours de leur formation, un volume important de stages en génétique biologique, parfois supérieur à celui effectué par les internes du DES de biologie médicale dans cette discipline.

Par ailleurs, avant la réforme de la biologie médicale et l'entrée en vigueur de l'ordonnance Ballereau puis de la loi de 2013, les titulaires du DES de biologie médicale pouvaient exercer dans leur champ de compétence sans procédure complémentaire de reconnaissance. À l'inverse, les médecins issus du DES de génétique médicale doivent aujourd'hui solliciter une autorisation auprès de la Commission nationale de biologie médicale (CNBM), ce qui allonge les délais d'accès à l'exercice, crée une complexité administrative supplémentaire et est souvent perçu comme une remise en cause de compétences pourtant acquises au cours de leur formation spécialisée.
Cette situation contribue à la démotivation des internes et jeunes praticiens du DES de génétique médicale, dans un contexte où les besoins en expertise génétique augmentent rapidement et où les difficultés de recrutement constituent déjà un frein au développement de l'offre de soins.
Une réflexion pourrait être engagée afin de faire évoluer ces modalités de reconnaissance des compétences, dans le respect du cadre général de la biologie médicale et sans créer de régime dérogatoire propre à la génétique, mais en veillant à mieux prendre en compte les compétences effectivement acquises au cours de la formation spécialisée en génétique médicale.

4.5) Aspects réglementaires du rendu de résultat d'analyse génétique

4.5.1) Concernant les tests génétiques effectués en postnatal :

Le résultat de l'ECGP doit être communiqué au patient / aux responsables de l'autorité parentale / au tuteur par le prescripteur, et non directement par le laboratoire.
Le rendu du résultat doit s'accompagner d'informations sur les conséquences pour l'individu et pour sa famille, les modalités d'information de la parentèle.
Une copie du résultat doit être remise. La communication du résultat par le prescripteur est résumée dans un document.

Concernant les tests génétiques effectués en dépistage prénatal non invasif :
Le compte rendu du dépistage ADNlcT21 doit être individuel et explicite. Il doit mentionner clairement qu'il s'agit d'un dépistage prénatal et que le résultat concerne le fœtus. Il est adressé au prescripteur. La conclusion de l'examen doit mentionner clairement, dépistage négatif ou dépistage positif, accompagné d'un commentaire explicatif adapté.
Le laboratoire autorisé pour les examens de génétique portant sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel transmet directement le résultat au prescripteur. Le laboratoire préleveur est informé que le résultat a été envoyé au prescripteur.
Le résultat des examens est communiqué à la femme enceinte par le prescripteur.
En cas de résultat positif de l'examen ADNlcT21 une consultation adaptée doit être réalisée et un prélèvement à visée diagnostique sera proposé. Seul le résultat du caryotype fœtal permettra de confirmer ou non l'existence de l'affection. Les risques, les contraintes et les éventuelles conséquences de chaque technique de prélèvement seront expliqués.
Dans les situations où deux examens ADNlcT21 consécutifs ne permettent pas d'obtenir un résultat interprétable, un prélèvement invasif à visée diagnostique est proposé à la femme.

4.5.2) Concernant les tests génétiques effectués dans un contexte de DPN

Le laboratoire de biologie médicale ne communique aucun résultat directement à la femme enceinte. Le rendu de résultat est effectué par le prescripteur. Les informations délivrées sont résumées dans un courrier de synthèse remis à la femme et adressé au(x) correspondant(s) de son choix. Si le dossier a été présenté au CPDPN, le courrier est également transmis au

médecin coordonnateur de ce dernier. L'information sur le résultat doit également porter sur le recours possible à un CPDPN, à la demande de la femme ou du médecin et avec l'accord de celle-ci.

En cas de diagnostic établi, l'information sur le résultat porte notamment sur les caractéristiques de l'affection diagnostiquée ; le pronostic probable ; le cas échéant, les possibilités de traitement prénatal ou de prise en charge de l'enfant après la naissance ; la possibilité de demander une interruption médicale de la grossesse lorsqu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, sous réserve de la délivrance de l'attestation de particulière gravité par le CPDPN [Article L. 2213-1 du CSP] ; le risque éventuel de récurrence familiale et ses implications ; la proposition de mettre à disposition une liste d'associations spécialisées et agréées dans l'accompagnement des patients atteints de l'affection suspectée et de leur famille [Article L. 2131-1 du CSP] ; la proposition d'un accompagnement psychologique.

En cas de diagnostic non établi, l'information sur le résultat porte notamment sur : la portée de l'examen de biologie médicale et de ses limites ; la possibilité d'autres investigations ; l'éventuelle nécessité d'un second prélèvement ; la proposition d'un accompagnement psychologique.

4.5.3) Concernant les tests génétiques effectués dans un contexte de DPI :

Le praticien agréé est seul habilité à signer le compte-rendu de l'examen génétique, indiquant le statut de chaque embryon relatif au risque de la maladie génétique recherchée. Ce compte-rendu est adressé aux praticiens de l'équipe pluridisciplinaire du CDPI qui prennent en charge le couple ou la femme non mariée. Seul le résultat de la recherche de l'anomalie génétique en lien avec la maladie familiale dont l'indication a été validée par le CPDPN fait l'objet d'un compte rendu.
Préalablement au transfert embryonnaire, un praticien du CDPI remet au couple ou à la femme non mariée les résultats du diagnostic biologique en lui apportant les commentaires nécessaires. L'information comporte notamment une explication sur le risque d'erreur résiduel, et est tracée dans le dossier.

4.5.4) Dépistage néonatal génomique

Le dépistage néonatal (DNN) est une intervention de santé publique systématiquement proposée aux titulaires de l'autorité parentale pour tous les nouveau-nés. Il vise à détecter certaines maladies rares et graves, d'origine génétique pour la plupart, permettant ainsi de mettre en œuvre les mesures appropriées, thérapeutiques ou préventives, pour limiter leur impact sur la santé des nouveau-nés.
Le développement des technologies de séquençage génomique de nouvelle génération permet le dépistage néonatal génomique (DNNg) de centaines de maladies rares. Dans ce contexte, la révision des lois de bioéthique de 2021 a autorisé le recours à des tests génétiques en 1ère intention pour le DNN [Art. L. 1411-6-1]. Les modalités d'organisation de ce dépistage et la liste des maladies sur lesquelles il porte sont fixées par arrêté des ministres chargés de la santé et de la Sécurité sociale, après avis de la Haute Autorité de santé et de l'Agence de la biomédecine.
Lorsque le dépistage néonatal recourt à un examen, des caractéristiques génétiques, les modalités d'information de la parentèle et de communication des résultats [articles L. 1131-1 et L. 1131-1-3], ne sont applicables qu'en cas de diagnostic d'une variation génétique responsable d'une des maladies dépistées. La communication des résultats de cet examen

par un professionnel de santé autre que celui l'ayant prescrit est permise [Article L. 1411-6-1].

Synthèse

1-Le cadre législatif et réglementaire actuel
Constat : Les itérations législatives, réglementaires et normatives ont conduit à un enrichissement progressif des dispositions applicables. Ces dispositions doivent être parfaitement connues des professionnels. Toutefois, elles atteignent désormais un volume difficile à maîtriser.
Question : Une simplification des cadres législatifs, réglementaires et normatifs est-elle envisageable ?

2-Exigences normatives ISO 15189, accréditation COFRAC, transition vers l'IVDR
Constat : Les examens de génétique, tout particulièrement de séquençage massif parallélisé, sont soumis à un très fort dynamisme en termes d'évolutions techniques. Or la gestion du changement est complexe dans le cadre normatif ISO 15189, ainsi que dans celui des nouvelles exigences IVDR. Une stabilité technique sur plusieurs mois en amont d'une évaluation par le COFRAC est requise afin de minimiser le risque d'écart. Enfin, le rapport-bénéfice/coût de l'ensemble des exigences actuelles en regard du service médical rendu n'a jamais été quantifié ni démontré de manière rigoureuse jusqu'à présent.
Question : Un moratoire sur l'obligation d'accréditer les examens de séquençage massif parallélisé qui passeront à la nomenclature peut-il être envisagé jusqu'à une démonstration certaine d'un bénéfice significatif ?

3-Prescription et validation des examens
Constat : La prescription des examens et la restitution des résultats ont été ouvertes à la profession de conseiller en génétique, sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique. Les évolutions, s'agissant de professions paramédicales, s'inscrivent naturellement vers un gain d'autonomie ou de domaine d'intervention. D'autre part, la validation des examens de biologie médicale, génétiques en l'espèce, par des personnels non médicaux fait également débat dans la profession et des situations de contournement sont observées sur le terrain (délégation de la sélection des variants d'intérêt et/ou de leur interprétation biologique et médicale, à des personnels non médicaux).
Question : Qu'est-ce qu'un acte médical ? Le périmètre de la profession de médecin, de généticien médical, de conseiller en génétique et de biologiste médical, y compris spécialisé en génétique, doit-il être redéfini ?

4-Externalisation de la phase analytique des laboratoires de biologie médicale
Constat : La phase analytique des examens de séquençage massif parallélisé comprend une étape de traitement informatique des données issues des séquenceurs afin de les convertir en sorties analytiques intelligibles. Ce traitement informatique requiert des ressources matérielles et humaines importantes. Sur le terrain à nouveau sont observées des situations de contournement dans lesquelles cette étape est externalisée (i.e confiée à un prestataire). La seule modalité légale autorisée à l'heure actuelle est la sous-traitance d'un examen depuis un laboratoire de biologie médicale vers un autre laboratoire de biologie médicale, qui réalise l'intégralité de l'examen, jusqu'au compte-rendu. La loi ne prévoit pas d'externalisation totale ni même partielle de la seule phase analytique, toute option en la matière engageant naturellement un impact sur la biologie génétique, mais aussi sur l'ensemble de la biologie médicale.
Question : Une clarification et un arbitrage peuvent-ils être apportés par le législateur ?

5-Attractivité de la spécialité Génétique Médicale
Constat : La spécialité existe depuis 1995. Les besoins en médecine génomique sont croissants. L'attractivité tient aux modalités et options d'exercice en post-internat. La visibilité

sur les postes hospitaliers, HU ainsi que sur l'exercice libéral est importante. Les consultations de génétique sont longues (entre 30 minutes et 1 heure), nécessitent une préparation en amont et des recherches bibliographiques en aval.
Question : Un tarif de consultation spécifique peut-il être sanctuarisé, ce de manière à permettre une valorisation hospitalière et le développement libéral de la spécialité ?

6-Agrément ABM pour la réalisation des ECGPFM
Constat : L'ABM est réactive dans l'instruction et le renouvellement des agréments. Toutefois, il s'agit d'une instruction déclarative et documentaire. Une pondération importante est accordée à la lettre de recommandation. Or, il peut exister des inadéquations entre les déclarations, les preuves documentaires et les compétences effectives des praticiens. D'autre part, la retenue volontaire d'une lettre de recommandation peut empêcher abusivement un praticien d'obtenir un agrément.
Question : L'octroi d'un agrément pour la pratique médicale de la génétique constitutionnelle doit-il être réévalué ?

7-Rôle des ARS
Constat : Les ARS autorisent ou déclinent les créations d'activité de biologie médicale, y compris de biologie génétique, sur la base du Schéma Régional de Santé (SRS) et d'objectifs quantifiés de l'offre de soin (OQOS). Or, ce secteur est très dynamique. Les professionnels de terrain ont une vision plus concrète de l'offre et de la demande.
Question : Les modalités d'autorisation par les ARS peuvent être-elles être réévaluées ?

8-Données personnelles
Constat : Certains patients souhaitent récupérer leurs données de séquençage et en assurer la portabilité, comme ils peuvent le faire, ailleurs, avec le support remis après un examen d'imagerie par exemple.
Question : Les données génétiques sont-elles accessibles au patient ? Peut-il en assurer la portabilité comme dans le cas d'un examen d'imagerie médicale ou bien d'un autre résultat de biologie médicale ?

9-Anatomo-pathologie
Constat : Certains praticiens qualifiés en anatomopathologie ont acquis des compétences et une expérience avérée en génétique tumorale, y compris s'agissant d'examens de séquençage massif parallélisé. Des disparités d'accès à la validation de ces examens sont observées selon leurs conditions et lieux d'exercice.
Question : Une autorisation d'exercice de la biologie médicale, limitée à ce domaine spécifique, est-elle envisageable afin d'homogénéiser les conditions d'exercice ?

5) Recherche

5.1) Structuration actuelle de la recherche en génétique

5.1.1) Différentes formes de recherche

La recherche en génétique contribue à la mise en œuvre d'une **médecine de précision, afin d'optimiser la prévention, le dépistage, la prise en charge et le traitement**. **La recherche en génétique s'applique à un large éventail de pathologies** : maladies rares, maladies communes, maladies complexes, cancers héréditaires ou non, incluant entre autres les maladies neurogénétiques, les maladies métaboliques et les immunodéficiences.

Les recherches qui utilisent ou se fondent sur la génétique sont diverses, et de fait, **il n'existe pas de modèle universel en matière de stratégie de recherche en génétique**. Certaines études placent la génétique au cœur de leur démarche, tandis que d'autres l'intègrent comme un outil parmi d'autres. Cette flexibilité constitue une force majeure de la recherche génétique en France, où la génétique peut être soit l'objet principal, soit un support à la recherche biomédicale, pour de nombreuses autres disciplines médicales, sans porter pour autant la finalité de l'impact clinique.

Classiquement, cette dynamique est représentée par un cycle vertueux débutant avec les données et échantillons issus des patients et de leurs apparentés. Ces données alimentent la génétique fonctionnelle pour classer des variants ou identifier des cibles thérapeutiques, avant d'être traduites en essais précliniques puis cliniques, permettant un retour thérapeutique vers le patient. A titre d'exemples, cette recherche favorise le développement de nouvelles classifications diagnostiques et pronostiques, la stratification thérapeutique, l'identification de biomarqueurs, la découverte de cibles thérapeutiques, ou encore la thérapie génique. **L'objectif final reste l'amélioration de la prise en charge du patient ou du sujet**, qu'elle soit thérapeutique, préventive ou de dépistage comme c'est le cas pour le dépistage néonatal.

La recherche **préclinique**, qu'elle soit à visée diagnostique, translationnelle ou fondamentale, ouvre des perspectives essentielles dans la **compréhension fine de l'organisation et le fonctionnement des génomes,** de l'épigénétique, de l'expression génétique, chez l'humain et dans l'évolution des espèces. Une orientation émergente concerne l'**adaptation des espèces** — y compris humaine — à des environnements spécifiques et à la résistance aux agents pathogènes, comme cela a été observé avec la pandémie de COVID-19. La paléogénétique s'inscrit également dans cette perspective évolutive.

Parallèlement, **la génétique inclut la génétique des populations et l'épidémiologie génétique**. Elle s'ouvre aussi à des **dimensions interdisciplinaires**, notamment les sciences humaines et sociales qui questionnent l'éthique, les bonnes pratiques, la relation soignant-soigné, et différents aspects de la vie des patients atteints de maladies génétiques et leur famille.

5.1.2) Différents acteurs et différents niveaux d'implication

Cette recherche s'appuie sur les forces complémentaires entre les services hospitaliers-universitaires des CHU[1] ou CLCC[2] et les laboratoires de recherche des organismes nationaux de recherche (ONR) tels que INSERM, CNRS, INRAE, IRD. Un Institut Thématique Génétique, génomique et biotechnologie coordonne et organise la recherche en génétique de l'INSERM. De plus, nombreux sont les généticiens qui, sans être affiliés à un ONR, participent indirectement à la recherche en génétique humaine, en collectant des données ou des échantillons par leur activité clinique. **Cette synergie entre laboratoires de recherche et services de génétique dans les CHU et hors CHU (clinique et biologique) est un des moteurs de l'excellence de la recherche en génétique en France**. Elle doit être renforcée par le recrutement de chercheurs dans les organismes nationaux de recherche et autres structures.

Une force de la recherche en génétique est sa structuration forte autour des filières maladies rares, centres de référence, centres de compétence et laboratoires de biologie médicale de référence. Cette **organisation en réseau** permet de regrouper les aspects cliniques et biologiques, notamment pour les maladies rares en évitant des dispersions. Mais l'**absence de financements spécifiques** des centres de compétences et des laboratoires de biologie médicale de référence reste un point imparfait dans cette organisation. Pour ces structures,

un financement faciliterait notamment le développement des tests fonctionnels en lien avec leur expertise. Il en est de même en cancérologie.

Il existe dans certaines inter-régions des Fédérations Hospitalo-Universitaires labellisées dans le domaine de la génétique comme les FHU TRANSLAD depuis 2013 (Bourgogne et Franche-Comté), G4 Génomique depuis 2015 (Amiens, Rouen, Lille, Caen) ou GenOMedS (Bretagne, Pays de Loire, Centre-Val de Loire) depuis 2022 qui fédèrent des équipes hospitalo-universitaires, des équipes et des plateformes de recherche, des structures médico-sociales, et des partenaires privés au sein de leur inter-région. De nombreux projets d'envergure de recherche en génétique naissent de ces FHU notamment grâce à la synergie construite entre les équipes et au financement de chefs de projets qui accompagnent les porteurs médicaux et scientifiques. On peut citer pour exemple le premier projet pilote national de dépistage néonatal par Génome PERIGENOMED, fruit d'une collaboration entre les FHU GenOMedS et TRANSLAD.

Les sociétés savantes en génétique humaine regroupées au sein de la FFGH, les filières de santé maladies rares et les associations de patients sont des lieux de partage et de diffusion des nouvelles connaissances issues de la recherche en génétique humaine.

5.2) Les enjeux de recherche en génétique médicale

Ces dernières années, la **révolution des technologies de séquençage du génome, transcriptome et épigénome** a permis l'accès à bas prix à des informations de génétique constitutionnelle ou de tumeurs des patients. Ceci a engendré des masses d'informations colossales à analyser, comparer, intégrer et stocker. En parallèle, la **constitution de banques d'échantillons biologiques** représente une opportunité unique pour mieux comprendre et traiter les maladies associées. La révolution des **technologies d'édition du génome** par CRISPR-Cas permet d'envisager de corriger des variants pathogènes ou leurs conséquences ou de développer des stratégies anti-cancéreuses innovantes. Ces évolutions définissent les enjeux technologiques et thématiques abordés ci-après.

5.3) Les enjeux techniques

5.3.1) Les collections de données moléculaires et biocliniques : pour des données interopérables, accessibles, comprises, échangeables et réutilisables

Face à l'augmentation exponentielle des données omiques (génomique, transcriptomique, épigénomique, protéomique, métabolomique, etc - voir aussi la section **II.2.a**), il devient impérieux de pouvoir les stocker de façon pérenne, d'améliorer la qualité de ces informations, tout en assurant leur référencement et partage, associées aux données cliniques anonymisées ou pseudo-anonymisées, afin de faciliter d'une part les collaborations entre cliniciens et chercheurs, et d'autre part la constitution de cohortes éligibles à des essais cliniques ambitieux, au niveau local, national et international.

La **constitution d'un entrepôt de données interopérables, accessibles, comprises, échangeables et réutilisables**, c'est-à-dire respectant les principes FAIR, et souverain au niveau national avec une facilité d'accès pour y abonder et en extraire des informations permettrait d'envisager ces enjeux.

5.3.2) Les collections d'échantillons biologiques : vers une harmonisation nationale et une simplification administrative

La **constitution et le stockage d'échantillons biologiques de cohortes de patients et d'individus contrôles** au sein des CRB[5] représente un défi majeur pour étudier les mécanismes pathophysiologiques des maladies rares, communes et cancers, et définir tant des biomarqueurs de prévention et de diagnostic, que de cibler de nouvelles voies thérapeutiques. La pérennité et gestion des biocollections actuelles et leur renforcement à venir est vivement souhaitable, par le recrutement de ressources humaines dédiées (techniciens), la simplification des tâches administratives et des protocoles cliniques, et la facilitation de communication et d'échanges d'échantillons entre CRB, CHU, CLCC, Universités et instituts de recherche.

Dans ce sens, **l'homogénéisation au niveau national des consentements « recherche », associée à une structuration juridique et informatique de la gestion des échantillons, faciliteraient les travaux de recherche** inter-hôpitaux et entre l'hôpital et les instituts de recherche. Il est important d'assurer la bonne information du patient sur les éventuelles études auxquelles il pourrait participer selon la réglementation RGPD.

5.3.3) Les tests fonctionnels : pour une mise en œuvre harmonisée sur le plan national et une reconnaissance comme acte de diagnostic tarifé

Face au défi de l'exploration des variants génétiques candidats identifiés par séquençage haut-débit dans les maladies rares, communes et cancers, la mise en place de stratégies de validation fonctionnelle des variants génétiques, les VSI en particulier, représente une nécessité. En effet, de nombreux patients restent encore dans une situation d'impasse diagnostic génétique, et **l'interprétation des variants génétiques identifiés représente un défi physiopathologique colossal pour identifier et comprendre ces maladies**. De fait, la mise en œuvre de **tests fonctionnels diagnostiques adaptés et validés par une reconnaissance clinique et des normes de qualité et de spécificité et le développement de tests fonctionnels en recherche**, représente un enjeu considérable pour progresser dans les diagnostics biologiques des pathologies. Leur mise en œuvre implique de nombreux défis, venant de la source du prélèvement ou modèle choisi (sanguin, cellulaire, organe, tumeur, cellules différenciées à partir d'IPSC), sa manipulation en structure de confinement niveau L2, et son niveau de technicité. Ces tests seront très diversifiés selon les pathologies, et toutes les équipes de recherche ne pourront, ni ne devront les développer, pour une question d'économie de moyens. Une organisation nationale tendant soit vers une spécialisation par site claire, soit vers une centralisation géographique, associée à une reconnaissance par une labellisation en clinique comme outil de diagnostic serait pertinente. Par voie de conséquence, se pose la question de leur financement en termes de ressources humaines (formation et fidélisation d'un personnel dédié) et de consommables, en lien avec le service médical rendu et leurs intérêts pour la prévention des maladies et les développements thérapeutiques ciblés. Il est par ailleurs essentiel de soutenir et renforcer les synergies entre laboratoires de recherche, et ceux de diagnostic, dont les LBMR pour favoriser le développement, la validation et l'implémentation de ces tests fonctionnels, dans une réelle démarche de recherche clinique translationnelle pour une interface directe avec le diagnostic. Une première étape sera le **recensement des laboratoires experts pour ces tests fonctionnels**, objectivés par des publications scientifiques, en interaction directe avec les services hospitaliers qui permettra d'établir une cartographie servant de base pour le déploiement de ces nouvelles activités, et pour définir des stratégies de valorisation socio-économique de ces travaux de recherche, notamment par leur tarification.

5.3.4) Les techniques d'édition du génome : pour un bénéfice thérapeutique accru

Le domaine des modifications du génome a connu une révolution au tournant des années 2010 par la démocratisation de la technique d'édition du génome appelée CRISPR-Cas. Les facteurs qui ont permis cette démocratisation sont principalement son efficacité, sa simplicité d'utilisation et son faible coût. En recherche préclinique cette technique est facilitante pour caractériser les effets de variants génétiques *in vitro*. Sur le volant clinique, les applications du CRISPR-Cas sont multiples, soit pour corriger des variants pathogènes ou leurs conséquences, soit pour traiter des cancers, ou encore comme outil de diagnostic. Cette technique est mise en œuvre principalement *ex vivo,* mais commence à l'être *in vivo.* Des thérapies géniques utilisant CRISPR-Cas sont déjà utilisées chez les patients, d'autres sont au stade de développement. Ainsi, **la révolution des technologies d'édition du génome par CRISPR-Cas rend plus crédible les approches de thérapies géniques, même pour des maladies rares**. De nombreuses améliorations sont encore possibles sur le ciblage génétique et la vectorisation afin d'augmenter leur usage et efficacité, et minimiser les risques. Ses champs d'application peuvent être largement diversifiés.

5.4) Les enjeux thématiques

5.4.1) Intégration de la complexité génétique et multi-omique : pour une médecine encore plus personnalisée grâce au décryptage des variations du génome et épigénome et leurs conséquences, croisées aux facteurs environnementaux

Les analyses génétiques actuelles réalisées sur de grandes cohortes de patients atteints de maladies rares, communes et de cancers montrent une **variabilité phénotypique importante** avec des associations de symptômes différents, avec des degrés de sévérité variables, et avec des réponses aux traitements divergents pour des altérations d'un même gène primaire ou de mécanismes pathologiques identiques. Il existe un besoin impérieux de progresser dans l'intégration des informations génétiques secondaires, avec une granulométrie croissante, pour mieux expliquer les associations de symptômes dans les maladies rares, mieux comprendre les réseaux de voies de régulations affectés dans les maladies communes et cancers, et anticiper sur une définition pertinente des traitements. **Cette complexité génétique se doit d'être croisée avec les facteurs environnementaux et leur conséquences épigénétiques, en particulier pour les maladies complexes et multifactorielles fréquentes** (maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, cancers, asthme, allergie), et pour lesquelles les approches génétiques ont joué et joueront un rôle central dans le décryptage des mécanismes pathophysiologiques.

En synergie avec la génomique, les avancées technologiques récentes pour d'autres omiques ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents d'une maladie à différents niveaux moléculaires : épigénétique, génétique, transcriptomique, protéomique, métabolomique et microbiote, associés à une évaluation psychosociale basée sur des questionnaires de qualité de vie et d'exposome. Dans ce sens, **un défi majeur à venir consiste à intégrer l'ensemble de ces diverses sources d'information selon des schémas corrélatifs en lien avec les causalités de la maladie**. Ces connaissances biologiques, par le biais d'analyses de voies et de réseaux permettront de générer de nouvelles hypothèses sur les mécanismes biologiques sous-jacents des maladies et ainsi mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans le processus des maladies complexes. Ils permettront aussi de tirer parti de la masse d'informations génomiques générées, en vue d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la maladie, de surveillance et des

cibles thérapeutiques potentielles, et de définir des mécanismes fondamentaux tenant compte des influences environnementales et épigénétiques modulant le risque génétique.

5.4.2) Intelligence artificielle et complexité génétique : pour une meilleure valorisation, pour les patients, des données accumulées dans le cadre du soin et de la recherche

La contribution de l'intelligence artificielle à l'analyse des données génétiques et l'intégration des données omiques (données multimodales) représente un champ de recherche considérable et majeur à développer. Les challenges sont notamment l'interprétation des variants et l'élaboration de jumeaux numériques permettant une personnalisation de la prise en charge. Face à la masse de données générées évoluant exponentiellement, cet enjeu doit se structurer autour de deux défis majeurs : l'**accès et le partage des données sur un format unique au niveau national** tout en assurant leur souveraineté, et la disponibilité de centres d'analyse et d'interprétation incluant des calculateurs et les ressources humaines dédiés à l'IA.

5.5) Bilan et perspectives

5.5.1) Recommandations clés

- Pérenniser et amplifier les financements publics pour la recherche en génétique, qui joue un rôle central dans la médecine, qu'elle soit préventive (dépistage, prédisposition) ou curative (diagnostic, pronostic, thérapie dont la thérapie génique).
- Renforcer et pérenniser les moyens humains, incluant chercheurs, personnels techniques, compétences en bioinformatique et ingénierie de projet, au sein des équipes de recherche.
- Continuer à structurer un écosystème national cohérent, intégré et interopérable, pour optimiser l'utilisation des données afin de relever les défis des maladies rares, des cancers et de la médecine personnalisée.
- Valoriser et coordonner les dynamiques associatives pour éviter les écueils de fragmentation de thématiques et de moyens.
- Poursuivre la simplification administrative et réglementaire (ex : consentement à la recherche sur un format national, mise à disposition des fonds sur un calendrier pluriannuel…).

5.5.2) Les points positifs

- Compétitivité et reconnaissance de la recherche française en génétique humaine sur le plan international.
- Structuration existante pertinente et robuste avec un modèle intégré efficace pour faire émerger des projets d'envergure et ambitieux :
    - Imbrication des cliniciens et biologistes des services hospitalo-universitaires avec des chercheurs dans des unités de recherche des organismes de recherche et universités, permettant une synergie clinique-biologique et une proximité entre soin et recherche.
    - Existence de structures permettant d'avoir une vision nationale : Institut thématique Génétique, génomique et bio-informatique à l'INSERM, INCa[8].
    - Existence des filières de santé maladies rares, des réseaux, des CRMR[9], des LBMR[10] qui permettent une vision commune partagée et une mutualisation des données.

    - Existence des plateformes nationales de séquençage du PFMG[11] 2025, qui doit être reconduit.
    - Existence de modèles FHU performants qui doivent être étendus avec un maintien des points forts tels qu'une coordination locale, une intégration recherche/soin, et une efficacité opérationnelle.
- Financements variés sur appels à projets ciblés et appels à projets non ciblés dits « blancs » :
    - Soutien d'acteurs publics (INCa, DGOS[12], ABM[13], ANR[14], …).
    - Apports significatifs des associations de patients dans le financement et le portage de projets. (ex : AFM-Téléthon, Fondation Maladies Rares, Ligue contre le Cancer, FRM[15], ARC[16], …).

5.5.3) Les points à améliorer / leviers d'action

Structuration et gouvernance

- Accroître l'impact et l'efficacité des LBMR et des centres de compétence par une **sanctuarisation de financements récurrents** pour ces labels actuellement sans financement dédié.
- **Améliorer l'acceptabilité de la dimension de recherche au sein des services de génétique des CHU**.
- Favoriser le développement de liens avec le secteur privé.

Financement de la recherche en génétique

- Valoriser la contribution majeure de la génétique dans le diagnostic et la thérapie des maladies rares, communes et cancers : ceci doit se traduire par **le financement de la génétique notamment par les appels d'offre PHRC** [17]. Celle-ci est actuellement sous-financée, car souvent jugée, à tort, peu impactante sur les soins.
- **Sanctuariser des financements récurrents importants, par les tutelles, et non systématiquement des financements sur appels à projets** afin de pérenniser les compétences et le matériel.
- **Pérenniser et renforcer les dispositifs de soutien** tels que Fondation Maladies Rares (amorçage), ABM (diagnostic prénatal, médecine fœtale), AIS[18] (projets structurants : bio collections, bases nationales), appels à projets spécifiques en épidémiologie.
- **Soutenir massivement les projets relevant les défis de la génétique de demain** : les tests fonctionnels, l'intelligence artificielle, l'intégration de la complexité, l'édition des génomes pour la thérapie génique.
- **Favoriser une cohérence des financements associatifs** pour une meilleure efficacité en évitant la dispersion ou la préemption thématique et en les intégrant dans des démarches collaboratives plus larges.
- **Augmenter massivement le reversement des MERRI** générés par les points SIGAPS et SIGREC aux services impliqués dans la recherche par un mécanisme d'intéressement accentué.
- **Simplifier les démarches administratives et réglementaires pour optimiser l'utilisation des financements acquis**. Ceci inclut la non-annualisation des crédits afin de respecter les calendriers des projets et diminuer le décalage temporel entre l'obtention et la mobilisation des fonds.

Moyens humains

- **Déployer des chefs de projets** pour faciliter le lien clinique–recherche.

- **Renforcer les personnels statutaires pérennes** pour stabiliser les équipes de recherche.
- **Renforcer les équipes** en techniciens d'étude clinique, infirmières de recherche clinique, data manager **pour les biocollections**.
- S'assurer de l'accessibilité réelle et crédible à des **compétences en bioinformatique pérennes pour toutes les équipes de recherche**.

Recherche translationnelle et accès aux données

- **Faciliter l'accès aux données et bases de données existantes** (ex : volet CAD[19] du PFMG).
- Assurer la concordance entre développement bioinformatique en génétique et infrastructure informatique.
- Rendre interopérables les CHU, CLCC, organismes de recherche et Universités grâce à une harmonisation **du cadre national de collecte/échange de données**, en se basant sur les modèles européens déjà existants.
- Favoriser l'existence et le maintien d'un **entrepôt national pour colliger l'ensemble des données génomiques nationales** et encadrer son usage.
- **Encourager les essais cliniques en génétique**, y compris le repositionnement de traitements.

Sources :
[1] Centre Hospitalier Universitaire
[2] Centre de Lutte Contre le Cancer
[3] Fédération Française de Génétique Humaine
[4] Findable, Accessible, Interoperable, Reusable pour accessibles, comprises, échangeables et réutilisables
[5] Centres de Ressources Biologiques
[6] Variants génétiques de Signification clinique Inconnue/incertaine
[7] Induced Pluripotent Stem Cells pour cellules pluripotentes induites
[8] Institut National du Cancer
[9] Centre de Compétences Maladies Rares
[10] Laboratoires de Biologie Maladies Rares
[11] Plan France Médecine Génomique
[12] Direction Générale de l'Offre de Soin
[13] Agence de la Biomédecine
[14] Agence Nationale de la Recherche
[15] Fondation pour la Recherche Médicale
[16] Fondation pour la Recherche sur le Cancer
[17] Programme Hospitalier de Recherche Clinique
[18] Agence de l'Innovation en Santé
[19] Collecteur Analyseur de Données

III. Outre-mer

Les Territoires d'Outre-Mer français (DROM-COM) forment un ensemble hétérogène de régions et collectivités situées hors du continent européen. Ils s'étendent sur plusieurs océans et continents : dans les Caraïbes (Guadeloupe, Martinique, St Barthélémy et St Martin), en Amérique du Sud (Guyane), dans l'Océan Indien (La Réunion, Mayotte), dans l'Océan Pacifique (Nouvelle-Calédonie, Polynésie française, Wallis-et-Futuna) et en Amérique du Nord (Saint-Pierre-et-Miquelon). Sur le plan administratif, on distingue deux grands statuts :

● Les Départements et Régions d'Outre-mer (DROM) : ce sont des entités administratives équivalentes aux régions métropolitaines. Il s'agit de la Guadeloupe, la Guyane, la Martinique, Mayotte et La Réunion.

● Les Collectivités d'Outre-mer (COM) : elles disposent d'une autonomie plus importante. Cela inclut la Nouvelle-Calédonie, la Polynésie française, Saint-Barthélemy, Saint-Martin, Saint-Pierre-et-Miquelon et Wallis-et-Futuna.

Cette diversité territoriale et l'éloignement de la métropole engendrent des variations importantes en matière de santé publique, notamment dans l'organisation et l'accès à la génétique médicale et aux examens de biologie génétique. Par ailleurs, la réglementation en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie Française en matière d'examens génétiques est spécifique (Article L1541-5, en vigueur depuis mai 2024). Le texte initial du code de la santé publique est modifié en remplaçant notamment la notion de « consultation chez un médecin qualifié en génétique » par les termes « consultation de nature à assurer une prise en charge adaptée ». Concernant les laboratoires, la notion de « laboratoire de biologie médicale autorisé en application de l'article L. 1131-2-1 » est retirée. Les différences portent également sur les modalités de prescription des tests de diagnostic présymptomatique (DPS) et la suppression de tous les articles concernant les conseillers en génétique (décret 2018-810 du 25 septembre 2018).

La génétique est un domaine en pleine expansion qui joue un rôle crucial dans la prévention, le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies. Dans les territoires d'Outre-mer, la pratique de la génétique est rendue difficile par des facteurs spécifiques tels que l'isolement géographique et la diversité génétique de certaines populations. Il existe par ailleurs une prévalence élevée de certaines maladies génétiques rares à la faveur d'effets fondateurs liés au mode de peuplement des territoires et au mode de vie insulaire.

Sur le plan démographique, la population des territoires d'Outre-mer représente environ 4% de la population Française pour laquelle l'accès à une consultation de génétique ou à des tests génétiques peut être difficile.

1) Activités Biologiques de Génétique dans les Outre-mer

Les activités génétiques dans les territoires d'outre-mer varient considérablement d'un territoire à l'autre. Cette disparité est particulièrement visible concernant l'activité de laboratoire.

L'île de La Réunion possède un laboratoire de génétique au sein de son CHU réalisant des activités similaires à celles de la Métropole, à la fois en prénatal et en postnatal, pour les maladies rares et en oncogénétique. La cytogénétique conventionnelle est réalisée sur place ainsi que l'ACPA, l'Xfragile, le panel HBOC, un panel d'oncohématologie et des analyses ciblées de pathologies à effet fondateur, le reste est envoyé en métropole. La Réunion prend également en charge les analyses pour les patients de Mayotte, ne disposant pas de laboratoire sur place. Cependant, suite aux départs réguliers de biologistes, principalement

liés à des retours en métropole, les difficultés de recrutement nécessitent la mise en place de différentes stratégies permettant le maintien d'activité, notamment concernant l'ACPA prénatale. Par exemple, l'externalisation avec sous-traitance d'une partie des analyses par des laboratoires de métropole ou un système d'interprétation à distance par un biologiste localisé en métropole.
En Martinique, un laboratoire de génétique moléculaire somatique a été créé en 2014. Il assure des analyses de biologie moléculaire à visée théranostique en oncologie dans le cadre du soin, et mène également des travaux de génétique constitutionnelle dans le cadre de la recherche. À côté de cette activité, le laboratoire de Génétique & Pathologies Neuromusculaires (GNM) réalise depuis 2009 l'extraction d'ADN. Les ADN extraits sont conservés en Martinique, tandis qu'une partie est expédiée au laboratoire référent en métropole.
En Guadeloupe, les seules analyses génétiques réalisées localement sont celles en lien avec les hémoglobinopathies. Une activité d'extraction d'ADN est possible dans le cadre de protocoles de soin définis.
Le volume d'activité dans ces territoires semble similaire à celui de la métropole, voire supérieur dans certains domaines, avec un volume total d'environ 500 échantillons traités par années en Martinique pour un bassin de population d'environ 355 000 habitants (Source: Insee) et environ 2000 prélèvements annuels reçus à La Réunion, centralisant les prélèvements de La Réunion et Mayotte pour un bassin de population total d'environ 1 200 000 habitants (Réunion : 880 000 et Mayotte : 320 000, Source : Insee) (Table 1 en Annexe).
En revanche, d'autres territoires, comme la Guyane, Mayotte, la Nouvelle-Calédonie et la Polynésie Française, ne possèdent pas de laboratoires de génétique. Dans ces territoires, les activités génétiques sont souvent limitées et dépendent largement des partenariats avec la métropole ou d'autres territoires (comme Mayotte avec La Réunion) ou du recours aux prestations de laboratoires privés. Cette situation peut entraîner des retards à l'accès au diagnostic et au traitement des maladies génétiques, ce qui peut avoir des conséquences graves pour les patients. Cela peut également constituer un frein à l'évolution des compétences et au développement de l'activité locale.

2) Activité de Génétique Clinique dans les Outre-mer

L'organisation des consultations de génétique clinique est également variable d'un territoire à l'autre. Certains territoires possèdent un service de génétique clinique doté de professionnels formés à la génétique (médecin qualifié en génétique et conseillère en génétique), ont une activité diversifiée et ont une organisation comparable à celle d'un service métropolitain. Les territoires n'ayant pas de personnel qualifié en génétique sur place ont instauré un partenariat ou établi une convention avec un centre de génétique de métropole ou avec un département voisin afin d'assurer les consultations de génétique clinique et/ou d'oncogénétique : c'est le cas de la Nouvelle Calédonie et de la Martinique avec le CHU de Bordeaux, de la Polynésie Française avec l'APHP-Robert Debré, de Mayotte avec le CHU de La Réunion. En Nouvelle Calédonie, une unité fonctionnelle de génétique a été créée en 2023 afin d'organiser au mieux les consultations et les prélèvements pour l'ensemble des spécialités en demande. Pour certains territoires disposant de professionnels qualifiés en génétique, des consultations d'expertise continuent
à être assurées par des généticiens de métropole : c'est le cas de la Martinique et de la Guyane où des consultations de neurogénétique et d'anomalies du développement sont assurées respectivement par le CHU de Bordeaux et par l'APHP-Robert Debré (Table 2 en Annexes).

En fonction de la présence ou non de professionnels qualifiés en génétique (généticien et/ou conseillère en génétique) sur place, le volume de consultations varie considérablement, allant de quelques dizaines à plusieurs centaines par an (Table 3 en Annexes).
Concernant l'activité de génétique constitutionnelle pour les maladies rares, on note que plusieurs DROM, dotés ou non d'un service de génétique, ont une ou plusieurs labellisation(s) Centre de Référence et/ou Centre de Compétence Maladies Rares, démontrant les compétences et l'investissement des professionnels présents sur place. Le service de génétique de la Réunion est labélisé CRMR-Constitutif AnDDi-Rare, CCMR Surdité, CCMR Marfan et apparentés et CCMR MOC ; le service de pédiatrie de Mayotte dans lequel exerce la conseillère en génétique de l'île est labellisé CRMR du Globule Rouge
et de l'Érythropoïèse ; le service de génétique de Guadeloupe est labélisé CCMR AnDDI-Rares et CCMR DI-CR ; le service de Martinique dans lequel exerce la conseillère en génétique de l'île est labélisé CRMR des maladies Neuromusculaires (le CERCA : CEntre de Référence CAribéen des maladies neuromusculaires) et l'unité de pédiatrie où exerce le généticien de Guyane est labélisée CRMR de la Drépanocytose Antilles-Guyane et CCMR AnDDi-Rares. Plusieurs centaines de consultations sont réalisées chaque année dans ces DROM, au sein des centres de référence et compétence, mais également en dehors de ces labélisations, permettant à la population d'avoir accès à une expertise clinique, que ce soit en post-natal, chez l'enfant et l'adulte, mais aussi en anténatal et de bénéficier de consultations présymptomatiques.

Concernant l'activité d'oncogénétique, elle peut représenter une partie de l'activité des généticiens très polyvalents de certains territoires (en Guadeloupe et en Guyane). A la Réunion, cette activité est assurée essentiellement par les conseillères en génétique en attente du recrutement d'un onco-généticien. Dans d'autres territoires, elle peut être assurée par un praticien d'une autre spécialité (en Martinique ces consultations sont assurées par une biologiste de formation, titulaire du DIU d'oncogénétique et en Nouvelle-Calédonie par une gynécologue titulaire du DIU d'Oncogénétique travaillant en partenariat avec l'institut Curie. En Polynésie, un partenariat avec l'Institut Gustave Roussy a été mis en place avec l'organisation de téléconsultations, mais ce dispositif n'a pas pu être maintenu au départ du praticien. Enfin, certains territoires ont une activité très faible ne reflétant pas les besoins réels des patients, par exemple, à Mayotte, moins de 10 consultations/an d'oncogénétique sont recensées officiellement alors que les besoins devraient être bien plus élevés, pour une population « estimée » d'environ 320 282 habitants en 2024 selon l'Insee (Table 3 en Annexes).

Dans l'ensemble des territoires, des médecins non généticiens sont impliqués dans l'activité de consultation et de prescription d'analyses génétiques. En Martinique, bien qu'il n'y ait pas de service de génétique, des consultations de neurogénétique sont réalisées au sein du CERCA et des consultations d'oncogénétique sont assurées dans l'unité d'oncogénétique. Le CHU a également recruté à mi-temps un cardio-pédiatre titulaire du DIU de cardiogénétique réalisant des consultations de cardiogénétique. En Nouvelle Calédonie et en Polynésie Française, en dehors des missions assurées par les généticiens du CHU de Bordeaux et de l'APHP-Robert Debré, des pédiatres sur place assurent le suivi des patients et la sélection des patients pour lesquels une consultation de génétique serait nécessaire.
Des RCP sont également organisées entre ces pédiatres et le service de génétique métropolitain partenaire pour orienter la poursuite des investigations et aider à l'interprétation des résultats. En Nouvelle Calédonie, la création de l'UF de génétique a permis de centraliser les demandes de consultations et d'adresser certains patients au médecin titulaire du DIU d'Oncogénétique présente sur l'archipel pour des consultations de génétique constitutionnelle.

Dans les territoires qui en sont dotés, les conseillères en génétique occupent une place fondamentale dans l'accès à une consultation spécialisée en génétique. En Guadeloupe et à

la Réunion, où il existe un service de génétique, les conseillères en génétique exercent de façon comparable à leurs homologues de métropole. A Mayotte, seule une conseillère en génétique est présente sur l'île et elle travaille en étroite collaboration avec les médecins généticiens du CHU de la Réunion. En l'absence de secrétaire et de généticien sur place, elle fait face à une multiplication des tâches administratives et à la réalisation de tâches qui dépassent le périmètre d'action réglementaire d'une conseillère en génétique. En Martinique, deux conseillères en génétique exercent, l'une au CERCA et l'autre dans le service d'oncogénétique. En Polynésie Française, il existe une conseillère en génétique dont l'activité est supervisée par des médecins non qualifiés en génétique, notamment au sein du CERCA pour la Martinique, sous la supervision de neurologues. La Guyane et la Nouvelle Calédonie ne disposent pas de conseillère en génétique.

Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique, des postes de chargés de parcours génomique ont été créés. Les territoires d'Outre-mer ont obtenu un poste à la Réunion, un en Guadeloupe (financé par le CHU de Guadeloupe), rattaché au service de génétique existant, et un en Martinique rattaché à la plateforme Maladies Rares. Pour des raisons administratives, les patients de Nouvelle Calédonie et de Polynésie française n'ont pas accès au séquençage de génome dans le cadre du PFMG.

Plusieurs difficultés entravent la pratique d'une médecine spécialisée dans les territoires d'Outre-mer :
- Sur le plan des ressources humaines, il existe un turn-over des médecins, toutes spécialités confondues, entraînant un défaut d'adressage de certains patients.
- Sur le plan géographique, l'accès aux structures hospitalières situées dans la/les ville(s) principale(s) peut être difficile en raison des grandes distances à parcourir et d'un réseau de transport public limité : c'est le cas de la Guyane où certaines communes, situées dans la jungle, ne sont pas desservies par les transports. C'est encore plus vrai pour les îles et archipels au sein desquelles la liaison ne se fait que par avion ou par bateau (La Désirade, Les Saintes, Marie-Galante, la Nouvelle Calédonie, la Polynésie française, St Barthélémy, St Martin)
- Dans de nombreux territoires, l'absence d'association "Maladies Rares" est également relevée comme une perte de chance pour les patients et leurs familles de bénéficier d'un soutien.

3) Perspectives Futures

Comme en métropole, les besoins en consultations de génétique devraient croître, dans le cadre d'une médecine de plus en plus personnalisée. Les équipes en place sont déjà fortement mobilisées pour garantir un accès équitable à la génétique, notamment dans le contexte du développement de la médecine génomique. Pour répondre à ces enjeux, les territoires d'Outre-mer doivent poursuivre et renforcer les efforts engagés :
- Maintenir les partenariats avec les centres métropolitains, assurer les missions de généticiens dans les zones non couvertes, organiser des téléconsultations et des RCP à distance ;
- Développer les compétences locales par un meilleur accès à la formation continue ;
- Renforcer les effectifs en recrutant de nouveaux professionnels ;
- Renforcer ou développer une activité de biologie génétique locale ;
- Étendre l'accès au séquençage du génome, en particulier dans les territoires actuellement exclus de ce dispositif.
Parallèlement, la formation initiale constitue un levier majeur. Dans les Caraïbes, des professionnels s'impliquent activement dans l'organisation du DES de génétique médicale et la création de postes d'internes et de chefs de clinique, essentiels à la relève.

Enfin, la recherche et l'innovation représentent un axe stratégique. En valorisant leurs spécificités épidémiologiques (diversité du patrimoine génétique des populations, présence d'effets fondateurs,…), les territoires d'Outre-mer peuvent contribuer de manière significative à l'avancement des connaissances en génétique médicale, notamment grâce à des collaborations étroites avec la métropole et d'autres régions. Ces efforts conjugués amélioreront durablement la qualité des soins et favoriseront une meilleure prise en charge des maladies génétiques.

4) Conclusion

La génétique médicale dans les territoires d'Outre-mer français reflète des réalités contrastées : certains disposent de structures bien établies, tandis que d'autres restent fortement dépendants de la métropole. L'isolement géographique, le manque de professionnels qualifiés et les contraintes logistiques freinent encore un accès équitable aux consultations et aux tests génétiques.
Malgré ces contraintes, les acteurs locaux font preuve d'une forte mobilisation et d'une capacité d'adaptation remarquable, que ce soit à travers le développement de partenariats, la mise en place de téléconsultations, ou encore l'implication dans des projets de formation et de recherche. Les efforts pour structurer une offre de génétique de qualité, ancrée dans les spécificités démographiques et épidémiologiques de chaque territoire, témoignent d'une volonté partagée d'assurer une équité d'accès aux soins, y compris dans les zones les plus éloignées. Pour répondre aux enjeux actuels et à venir, il reste essentiel de renforcer les moyens humains, d'élargir l'accès aux examens génomiques et de mieux intégrer ces territoires aux politiques nationales de santé. Cela constitue un pas nécessaire vers une génétique accessible à tous, sur l'ensemble du territoire français.

	Statut	Laboratoire de Génétique sur place	Biologiste ou Généticien qualifié sur place	Professionnels autres (techniciens, ingénieurs, secrétaires, ...)	Analyses réalisées (volume annuel)
Guadeloupe	DROM	Oui	Oui (1)	Oui (7 personnes)	Hémoglobinopathies (400)
Guyane	DROM	Non	/	/	/
La Réunion	DROM	Oui	Oui (2,2 ETP + 1 assistante sans agrément)	Oui (20 personnes)	Caryotype, FISH, ACPA (600 prénataux et 750 postnataux). Répétitions de triplets (200 Xfragile). Anomalies spécifiques à effet fondateur (100 analyses ciblées). Panel HBOC (300)
Martinique	DROM	Oui	Non	Oui (1 ingénieur et 3 techniciens)	Extraction d'ADN sur sang veineux dans le cadre des maladies rares (500)
Mayotte	DROM	Non	/	/	/
Nouvelle Calédonie	COM (statut spécifique)	Non	/	/	/
Polynésie Française	COM	Non	/	/	/

Table 1 : Activité et ressources humaines en laboratoire de génétique en Outre-mer

	Statut	Service de Génétique sur place	Généticien qualifié sur place	Conseiller en génétique et/ou chargé de parcours	Mission de consultation de l'extérieur
Guadeloupe	DROM	Oui	Oui (2)	Oui (2)	Non
Guyane	DROM	Non	Oui (1)	Non	Oui (2/an)
La Réunion	DROM	Oui	Oui (4,5)	Oui (5)	Non
Martinique	DROM	Non	Oui (0,5)	Oui (2)	Oui (4/an)
Mayotte	DROM	Non	Non	Oui (1)	Oui (2/an)
Nouvelle Calédonie	COM (statut spécifique)	Non (Création d'une UF de génétique en 2023)	Non	Non	Oui (1/an)
Polynésie Française	COM	Non	Non	Oui (1)	Oui (1/2ans)

Table 2 : Organisation et ressources médicales et paramédicales de génétique clinique en Outre-mer

		Génétique constitutionnelle		Oncogénétique
	Population (Recensement 2022, Insee)	Nbre de cs/an par un professionnel qualifié sur place	Nbre de cs/an par un généticien extérieur	Nbre de cs/an d'oncogénétique
Guadeloupe	380.000	600	-	300
Guyane	290.000	300	100	72
La Réunion (2sites)	870.000	5550	-	850
Martinique	350.000	180	200	100
Mayotte	290.000	800	100-120	10
Nouvelle Calédonie	270.000	40 (adressés au médecin de l'archipel, titulaire du DIU d'Oncogénétique)	80	300
Polynésie Française	280.000	-	40-50/2 ans	-

Table 3 : Estimation de l'activité de consultation de génétique constitutionnelle et d'oncogénétique en Outre-mer

IV. Les besoins de santé face au développement de la génétique

Introduction

La génétique joue un rôle crucial dans la médecine moderne, permettant des diagnostics précis, un conseil génétique pour les personnes et leurs familles et des traitements personnalisés. En France, les examens des caractéristiques génétiques des personnes (ECGP) sont régis par les lois de bioéthique visant à garantir le cadre éthique et juridique de leur utilisation. Ce chapitre vise à évaluer les besoins dans 10 ans en termes de diagnostic et de dépistage génétique pour différentes populations, notamment anténatale, pédiatrique et adulte, et à proposer des recommandations pour les politiques de santé. Dans les 10 prochaines années, chaque personne bénéficiera d'un ou plusieurs examens des caractéristiques génétiques. Nous discuterons le cas de prescriptions itératives et de la réévaluation orientée d'un examen antérieur.

Recommandations générales

Au vu du volume de la population qui serait éligible à un ECGP, la réalisation d'un génome pour tous, selon le volontariat des personnes et remboursé par la Sécurité sociale semble la meilleure proposition.

Recommandations sur les aspects cliniques :

- Former les futurs prescripteurs d'ECGP dans le secteur public et privé, ville et hôpital/clinique.
- Faire passer à la nomenclature les ECGP après avis de la HAS et des sociétés savantes/filières de santé maladies rares en privilégiant le génome en premier lorsque cette analyse est plus efficiente à la fois sur le plan du diagnostic et des coûts engendrés
- Proposer une e-prescription avec un numéro issu de la formation des prescripteurs et leurs numéros RPPS afin de monitorer efficacement les prescriptions et d'éviter de redondances.
- Proposer un e-consentement pour une meilleure traçabilité des souhaits des personnes malades et leur permettre de choisir de participer ou non à des recherches.
- Créer des structures de recours post-test génétique, et pour accompagner et coordonner le déploiement du dépistage par le génome. Il est ainsi proposé de renforcer et transformer les consultations hospitalières de génétique en centre pluridisciplinaire de prévention et de soins en médecine génomique (CPP-SMG) pour sécuriser les parcours de médecine génomique des personnes non malades, mais également gérer les événements post diagnostic tels que l'exploration des VSI (qui seront nettement moins fréquents), les tests chez les apparentés, une prise en charge et un suivi adapté des personnes malades ou asymptomatiques vers des experts de ces maladies, et d'orienter vers les CPDPN/CPDPI lorsque nécessaire et de réaliser les examens génétiques chez les personnes asymptomatiques dans un cadre de diagnostic présymptomatique, et enfin de gérer les données incidentes.
- Finaliser la reconnaissance pleine et entière de la profession de conseiller en génétique (statut, grilles de salaire et cotation des consultations notamment)

Recommandations sur les aspects moléculaire et chromosomique :

- Assurer des moyens suffisants pour permettre de traiter les VSI, la ségrégation familiale des variants, la confirmation des données incidentes et les activités de suivi et de prise en charge incluant les demandes de DPN et DPI qui pourraient en découler
- Assurer le financement des personnels biologistes, mais également les techniciens de laboratoire et les « variant scientists »
- Pérenniser dans le cadre du soin de nouveaux métiers comme les bio-informaticiens informaticiens, data scientist…
- Mettre un mot sur les chargés de parcours génomique ?
- Donner les moyens à nos institutions de développer ou mutualiser des centres de calcul et de stockage HDS
- Définir le type de données génomiques à conserver et la durée de conservation
- Discussion autour du partage de la donnée, de la centralisation des données pour aider aux interprétations.

Recommandation sur le dépistage :

Soutenir la structuration des données cliniques et génétiques et leur exploitation dans une optique d'amélioration de la prise en charge et d'amélioration des connaissances.

Éléments saillants

Points clés :

- Environ de 800 000 ECGP germinaux ont été réalisés pour le diagnostic en 2023, pour un large éventail de maladies rares et les prédispositions aux cancers [9] et [3 bis]
- Environ 125 000 examens de dépistage prénataux réalisés en 2023 [9].

- En 2023, **183 000 consultations** distinctes, dont 102 000 en première consultation hors filières oncogénétique des CLCC. La répartition des consultations était la suivante : environ 38 000 en oncogénétique, 18 000 en génétique prénatale, 1 800 dans le cadre du diagnostic préimplantatoire (DPI), 1 600 liées au don de gamètes, 76 600 dans les centres de référence ou de compétence pour les maladies rares (CRMR ou CCMR), et environ 47 000 pour d'autres indications. Ces structures sont sous tension avec des délais de consultation qui s'envolent (entre 6 mois à 1 an).
- Un rapport du CCNE favorable à une extension du dépistage de maladies génétiques chez les adultes jeunes de maladies génétiques [10 ter].
- Une évolution vers plus de diagnostics et plus de dépistage de maladies génétiques ou de prédisposition à des maladies génétiques

1) Besoins en diagnostic

1.1) Besoins primaires pour les personnes malades : démarche diagnostique initiale chez le cas index

1.1.1) Diagnostic prénatal

En 2023 environ 32 000 ECGP ont été réalisés en période prénatale. Ces analyses sont réparties en 13 300 caryotypes, 14 562 analyses chromosomiques par puces à ADN, et 4 256 ECGP par biologie moléculaire avec une augmentation significative des analyses type exome [9].
Il est fort probable que le nombre d'analyses prénatales pour le diagnostic se stabilise ou diminue un peu du fait de la possibilité de proposer dès maintenant l'exome (voir un génome) en période prénatale (+100% d'activité entre 2022 et 2023) et du fait de la diminution du nombre de grossesse. Il est néanmoins difficile de se projeter sur les besoins, car l'utilisation de l'exome voir du génome diminuera l'utilisation de l'ACPA.
Cependant, si le nombre de diagnostics augmente au sein de la population française atteinte d'une maladie, le nombre de DPN augmentera si le diagnostic concerne des maladies d'une particulière gravité et incurable au moment du diagnostic. Il est difficile de prédire cette augmentation, mais elle sera en lien avec une augmentation de l'accès aux ECGP pour le diagnostic.

1.1.2) Diagnostic postnatal maladies rares et oncogénétique

Le diagnostic génétique est essentiel pour identifier les personnes nécessitant un accompagnement personnalisé, une thérapie ciblée, un conseil génétique et éventuellement un DPN, un DPI ou d'autres mesures de PMA. En France, le nombre de personnes malades nécessitant des examens génétiques est significatif, estimé à au moins 1 malade sur 10 (maladies rares) et 5% de personnes avec des cancers. Les panels évalués par la Haute Autorité de la Santé (HAS) et les pré-indications génomiques du plan France médecine génomique 2025 (PFMG) fournissent des directives sur les types de tests nécessaires, incluant la pharmacogénétique et les tests HLA [2]. En 2024, environ 800 000 examens des caractéristiques génétiques des personnes (ECGP), ont été réalisés couvrant un large éventail de maladies dont environ 20 000 génomes de cas index et 99 654 ECGP pour le typage HLA, des facteurs de thrombophilie et de l'hémochromatose et 200 000 ECGP pour la recherche de prédisposition au cancer. Le nombre d'ECGP à visée somatique n'a pas été trouvé. Environ 19 % de ces ECGP réalisés sont pris en charge par la Sécurité sociale [9].

A partir du tableau 1 en annexe de ce chapitre qui a été construit sur la base des panels de gènes traités par la commission de la CEDiag du 18 juillet 2023 de la HAS (ref https://www.has-sante.fr/jcms/p_3452348/fr/cediag-du-18-juillet-2023) et la fréquence pour chaque maladie, nous avons évalué les besoins d'ECGP à 46% de la population et à environ 46% des naissances, soit à un peu plus de 300 000 ECGP par an uniquement pour répondre aux besoins d'une année pour la population en plus des ECGP réalisés actuellement et 30 millions de personnes. Ces personnes n'ont pas toutes une maladie génétique. Ce chiffre correspond aux personnes à tester pour identifier une maladie génétique responsable de leur maladie. Ce chiffre est certainement surévalué, car certains patients peuvent apparaître en doublons dans certains panels et cela impliquerait que toutes les personnes soient dépistées et aient accès à un ECGP. Il est donc absolument nécessaire de rationaliser ces prescriptions et d'éviter les prescriptions itératives de panel ou les doubles prescriptions.
Il est fort probable qu'une partie seulement ait accès à un ECGP (cela dépend de la connaissance du corps médical et des recommandations des sociétés savantes, de la

diffusion vers le grand public). Cependant, les autres membres de la famille pourront eux bénéficier d'un ECGP dans le cadre de la ségrégation familiale que nous avons inclus dans la section « besoins secondaires ».

1.1.3) Diagnostic postnatal oncogénétique

Concernant le diagnostic des prédispositions aux cancers (un chapitre oncogénétique dédié est proposé), plus de 104 000 consultations ont été réalisées en 2023 dans le cadre du dispositif oncogénétique. Les derniers chiffres disponibles concernant le nombre d'analyses constitutionnelles réalisées dans ce contexte font état plus de 40 000 en 2020 en France. Le recueil de cette activité est maintenant sous la responsabilité de l'ABM et il est pour l'instant difficile d'avoir des chiffres plus récents.
En génétique somatique environ 212 000 analyses tumorales ont été réalisées à visée diagnostique ou thérapeutique en 2021 [3 bis] . Il ne s'agit pas d'ECPG, car les prélèvements analysés sont des tumeurs et la plupart des anomalies identifiées sont strictement tumorales. Cependant certaines peuvent révéler des anomalies potentiellement constitutionnelles nécessitant en aval le recours à une consultation d'oncogénétique et à un ECGP. Ce parcours (résultats tumoraux indiquant la nécessité d'une consultation d'oncogénétique) va augmenter du fait du recours de plus en plus fréquent et probablement systématique un jour d'analyses génétiques tumorales larges dès le diagnostic des cancers. Or l'incidence de nombreux cancers augmente du fait du vieillissement de la population, mais aussi dans la population jeune.

1.1.4) Pharmacogénétique pour les individus malades[1]

Environ 20 000 ECGP de pharmacogénétique ont été réalisés en 2023. Ce chiffre va augmenter du fait de l'apparition de thérapies nécessitant un ECGP pharmacogénétique avant sa prescription (ex : mavacamten pour les cardiomyopathies hypertrophiques).

1.2) Besoins secondaires après la prescription initiale : compléments d'analyses suite à la démarche diagnostique initiale chez le cas index

Après la prescription initiale, il est crucial de traiter les variants de signification incertaine (VSI, estimés à 10% pour les génomes [3 ter]), les données incidentes (estimés entre 1% et 0.5%), et les tests chez les apparentés lorsque cela est justifié dont il est difficile de chiffrer les volumes, mais concerne toutes les formes dominantes, les formes liées à l'X et les formes récessives qui requièrent une prise en charge et/ou un conseil génétique. Tous ces examens doivent selon la loi être réalisés dans un cadre pré-symptomatique. Outre l'augmentation des besoins humains en généticiens cliniciens, conseillers en génétique et généticiens moléculaires pour traiter les évènements post-diagnostic, il sera nécessaire d'être vigilant sur les autres moyens humains en lien avec les prises en charge pré-symptomatiques (infirmières, psychologues, etc..), notamment dans le cadre de la nouvelle législation relative aux données incidentes.
Les diagnostics prénatal (DPN) et préimplantatoires (DPI) nécessitent également une attention particulière [4] et requièrent de nombreux moyens, car il est nécessaire de répondre très vite. Ce sont d'ailleurs les mêmes moyens humains et matériels qui sont utilisés pour le pré et le postnatal, car les expériences sont partagées. Ainsi une augmentation des

[1] Cf Chapitre Pharmacogénétique

diagnostics chez les cas index va conduire à une augmentation des demandes de DPN et DPI et va mettre les circuits en tension.

2) Besoins en dépistage

2.1) Dépistage prénatal[2]

Le dépistage prénatal, notamment l'analyse de l'ADN fœtal circulant (ADNf-lc), est proposé en complément du dépistage échographique pour dépister certaines pathologies chromosomiques d'une particulière gravité et incurables avant la naissance [8]. En 2023, environ 125 000 dépistages prénataux par ADNf-lc ont été réalisés, conformément aux données de l'ABM soit une grossesse sur 6 à une grossesse sur 5 [9]. Ce dépistage prénatal sur ADN libre circulant, initialement développé pour participer au dépistage de la trisomie 21 et éviter les gestes invasifs, a été progressivement étendu à d'autres pathologies chromosomiques. Cet examen est remboursé par la Sécurité sociale depuis 2019. Les besoins humains et matériels sont actuellement couverts avec néanmoins une crainte sur une nouvelle diminution de son remboursement. Cette extension pourrait se poursuivre vers le dépistage d'autres anomalies chromosomiques comme proposé par l'HAS [9 bis] et pour les micro-délétions, et éventuellement pour toutes les femmes qui le souhaitent comme cela est observé en Belgique [9 ter]. Il est difficile de prédire, si l'extension du dépistage par ADN libre circulant se faisait pour les maladies monogéniques, car cette stratégie dépendrait de la demande de la population, des décisions de politiques publiques et des progrès, ainsi que de la diminution des coûts techniques.

2.2) Dépistage néonatal[3]

Le dépistage néonatal en France est en constante évolution depuis son introduction en 1972 avec le dépistage de la phénylcétonurie. Par la suite, il s'est constamment étendu avec depuis le 1er septembre 2025 une nouvelle vague portant à 16 maladies ou groupe de maladies dépistées (+3 : l'amyotrophie spinale, les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) et le déficit en acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne très longue (VLCAD)) sans oublier le dépistage de la surdité. Ces extensions notamment au niveau moléculaire requièrent une réorganisation des laboratoires les prenant en charge (ressources insuffisantes). Certaines de ces maladies sont traitables, d'autres restent actionnables uniquement (ex : drépanocytose).
Le programme Perigenomed clinics1 vise à réaliser environ 2 500 génomes en 2025 puis 19 000 pour la phase Perigenomed-clinics2 en 2026 [10].
L'augmentation du nombre de diagnostics posés chez les enfants dépistés va entraîner une augmentation des besoins de différents professionnels intervenant dans la prise en charge des enfants, de leurs parents et de leur famille.
Par ailleurs, les dépistages positifs devront être confirmés dans le cadre du diagnostic par un LBMR.
En cas de génome pour tous les nouveau-nés dont les parents auront souhaité sa réalisation, il faut s'attendre à 80% des naissances. En 2024, 663 000 enfants sont nés, ce qui représenterait 530 400 génomes à la naissance avec un taux de positif allant de 1 à 3% soit entre 5 304 et 15 912 analyses supplémentaires dans le cadre du diagnostic. Il faut également rajouter les dépistages des apparentés. Ces chiffres sont largement soutenables.

[2] Cf Chapitre Dépistage prénatal
[3] Cf Chapitre néonatal

2.3) Dépistage des adultes[4]

Les dépistages pré-conceptionnels portant sur des gènes dits actionnables, c'est à dire dont les altérations font l'objet de recommandations de prévention ou de soin) en particulier dans le cadre des prédispositions aux cancers, ou pour les maladies cardio-métaboliques, seront probablement une offre dans le futur.
Il en est de même pour une offre de passeport pharmacogénétique permettant d'avoir accès très rapidement à des informations sur le type de thérapie et/ou l'adaptation de posologie des thérapies que souhaiterait proposer le médecin
En effet, lors des Etats généraux de la bioéthique, le comité consultatif national d'éthique - Opinions du Comité citoyen [10 bis], a été questionné à la demande de la population générale pour ces 2 types de dépistages. Il en ressort que la population souhaite avoir accès au dépistage préconceptionnel et à la recherche active de gènes actionnables tout en soulignant la nécessité d'une information claire, loyale et adaptée, un respect des droits des patients et la nécessité de sécuriser leurs données personnelles [avis 129 du CCNE 10 ter].
Dans le cadre des prédispositions aux cancers, mais aussi dans le cas d'autres maladies à composante génétique et également multifactorielles, des structures de prise en charge des personnes porteuses de prédisposition (en aval du test génétique) devront permettre d'intégrer les connaissances sur l'ensemble des facteurs de risques et proposer des actions de prévention adaptées et personnalisées. (ceci est déjà la cas dans le programme *interception* initié à Gustave Roussy et déployé dans plusieurs autres CLCC par exemple).
Le nombre d'ECGP positifs en cas de recherche active dans les gènes actionnables est estimé à 1 personne sur 50, soit 2% de la population.
L'évaluation du nombre d'ECGP qui serait en lien avec cette offre est difficile à établir et dépendra de ce qui sera autorisé par la loi, mais également de la diffusion de cette offre auprès des médecins et de la société civile.

2.4) Évolution vers une médecine génomique ?

La médecine génomique correspond à l'utilisation active des données issues du génome pour accompagner la personne dans son parcours de soins et de vie par la recherche active, en fonction de la demande/choix des personnes non malades d'avoir accès à des données pour dépistage pré-conceptionnels, dépistages de variations pathogènes dans des gènes dits actionnables, dépistage de variants pathogènes dans des gènes responsables d'infertilité, passeports pharmacogénétiques, voire d'autres données génétiques.

Cette évolution serait accompagnée d'un changement important de paradigme, où le diagnostic est précédé d'un dépistage et où les outils numériques et l'IA auraient un apport considérable. Les moyens humains seraient alors dédiés à la confirmation diagnostique côté biologie et à l'accompagnement dans un parcours de prévention côté clinique.

3) Besoins pour une prise en charge post-diagnostic

3.1) Besoin d'accompagnement post diagnostic

Les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR), les Centres de Compétence Maladies Rares (CCMR), et les Équipes d'Oncogénétique dans le cadre du dispositif d'oncogénétique (CLCC et CHU principalement) jouent un rôle clé dans l'accompagnement des patients après un diagnostic génétique. Par exemple en 2024, environ 16487 patients ont

[4] Cf Chapitre dépistage des adultes

été vus pour la première fois dans un CRMR ou un CCMR de la filière AnDDI-Rares et 3764 ont eu un diagnostic génétique établi soit presque un quart (22%) des personnes malades (source BNDMR). Pour ces personnes, une prise en charge personnalisée, un dépistage des apparentés, une organisation d'un DPN et/ou d'un DPI ont pu être proposés.
Dans le domaine des prédispositions aux cancers, ce sont les réseaux d'aide au suivi soutenus par l'INCa et la DGOS qui assurent la mise en place d'une prise en charge adaptée en aval avec plus de 55 000 plans personnalisés de suivi édités pour les prédispositions les plus fréquentes. Ces réseaux sont aujourd'hui saturés par les files actives qui augmentent.

3.2) Besoin thérapeutique post diagnostic[5]

Les avancées en thérapie génique et en médecine personnalisée nécessitent une infrastructure robuste pour traiter les patients diagnostiqués [14]. Une démarche du réseau F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) est en cours avec une lettre d'intention déposée pour développer un réseau de CIC pour les thérapies innovantes, en particulier les thérapies géniques. Les premières thérapies n=1 ont pu avoir lieu (Musunuru et al, NEJM 2025 PMID: 40373211)
Dans le domaine des prédispositions aux cancers, les enjeux thérapeutiques ont pris un essor considérable ces dernières années impliquant un parcours plus réactif avec des délais réduits d'accès aux consultations et aux résultats génétiques, circuit qui a été mis en place dans toutes les équipes.

4) Limites potentielles

4.1) Clinique

Les délais de consultation et le maillage territorial sont des défis majeurs. Il est essentiel de réduire les temps d'attente et d'assurer une couverture géographique adéquate. Il est possible d'augmenter les prescriptions des ECGP en formant les futurs prescripteurs et en rendant accessibles ces ECGP au secteur public et privé en remboursant ces examens (passage à la nomenclature après sortie des RIHN). Néanmoins, il est indispensable de proposer des structures visibles et bien dimensionnées pour proposer le «service après-vente» des ECGP tout en gardant la qualité et la sécurité pour les patients. Ces structures pourraient également accompagner les personnes non malades dans leurs démarches de dépistage via le génome en cas de passage à la médecine génomique ou d'autres types de dépistage (dépistage néonatal). Ces structures doivent comprendre des médecins qualifiés en génétique et des conseillers en génétique. Une adéquation entre ces 2 métiers doit être évaluée. D'autres spécialistes dont des biologistes (cytogénéticiens / biologistes moléculaires) doivent être présents dans ces structures. Afin d'orienter vers la poursuite du soin, ces CPDPS doivent être articulés avec les plateformes d'expertises maladies rares (PEMR) et les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), ainsi que les équipes d'oncogénétique. Ces structures doivent aussi avoir des infirmières en pratique avancée et des psychologues, et être en lien avec les médecins experts spécialistes des maladies via les CRMR/CCMR correspondants et via le dispositif d'oncogénétique. Ainsi, un maillage clair et défini doit être mis en place en amont de la diffusion de l'accès aux ECGP.

[5] Cf Chapitre Besoin thérapeutique post diagnostic

4.2) Laboratoire

Le nombre de biologistes nécessaires pour traiter les données et signer les comptes rendus de biologie est clairement insuffisant. Il est crucial d'augmenter les effectifs des biologistes, des ingénieurs et des bioinformaticiens, de prévoir des protocoles de délégation vers des professions médicales ou non (scientifiques par exemple). Pour répondre à la demande croissante, les outils d'IA pour la priorisation des variations génétiques pourraient aider à réduire le délai, néanmoins ils sont encore largement à développer et à évaluer. Enfin, ces temps de biologistes seront indispensables pour des validations de VSI par des études fonctionnelles (minigènes, signatures épigénétiques, transcriptomique, multiomique, modèles cellulaires et petit animal) et pour réaliser les études de coségrégation.

Il est également nécessaire de clarifier la place des processus de traitement bioinformatique (possibilité d'externalisation ou non ; moyens nécessaires au déploiement local complet.

Sources ; Références

[1] Compte-rendu de la CEDiag
[2] Recommandations pour la signature des résultats ... - PFMG 2025
[3] Demandes de réanalyse ciblée Juin 2023 VF - pfmg2025.fr
[3 bis] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-08/enquete_nationale_pratiques_2022_sequencage_haut_debit_rihn_genetique_somatique_cancers.pdf
[3 ter] https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776224003521
[7] Avis 129 Contribution du Comité consultatif national d'éthique à la révision de la loi de bioéthique 2018-2019 | Comité Consultatif National d'Ethique
[8] https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis_129_vf.pdf
[8] https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-des-laboratoires-realisant-les-examens-de-recherche-daneuploidie-par-analyse-dadn-libre-0
[9] https://rams.agence-biomedecine.fr/
[9 bis] Haute Autorité de Santé - Examens basés sur l'ADN libre circulant réalisés dans le cadre du dépistage de la trisomie 21. Opportunité du repérage d'autres anomalies chromosomiques
[9 Ter] Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening - ScienceDirect
[10] https://www.chu-dijon.fr/le-projet-perigenomed-0
[xx] programme intereception https://www.gustaveroussy.fr/fr/interception
[10 bis] https://www.vie-publique.fr/files/rapport/pdf/184000352.pdf
[10 ter] https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis_129_vf.pdf
[11] Rapport d'activité - depistage-neonatal.fr
[12] Rapport d'activité 2019 - reseaux-sante-ca.org
[13] Séquençage haut débit ciblé des panels de gènes dans le diagnostic des ...
[14] Haute Autorité de Santé - Séquençage haut débit ciblé des panels de ...
[15] Haute Autorité de Santé - Séquençage haut débit ciblé d'un panel de ...
[16] https://dpi.sante.gouv.fr
[17] https://www.iconseq.org/

acces_des_tests_genetiques_en_oncologie_fevrier_2021.pdf

Annexe portant sur le nombre d'ECGP en 2023

ECGP postnatal 2023 rapport ABM
Caryotype et FISH 77 140 (remboursés)
ACPA 21 286 non remboursés

Génétique moléculaire 460 000 (dont Facteur 2 : 31707, facteur 5 30825 et HLA 22257, HFE 14865 = 99 654 ECGP « simples » dont 77 397 remboursés
Soit 382 603 ECGP non remboursés
Pharmacogénétique 20 300
Oncogénétique 212 000 (rapport HAS)

Total : = 791 186= cyto (98 426) ; BM (460 000) onco (212 000) pharmaco (20 300)
DIAG
ECGP total : 578 726 + 20 000 génomes
ECGP remboursés : 154 537 19% si on prend les 200 000 ECGP cancers
Non remboursés : 424 189 74% + 20 000 génomes + 200 000 ECGP germinal cancer : 81%

Numéro panel	/ type de panel	Volume de patients France	nombre en pop Fr 66,4M	Naissances par an 663 000	/ DPN/DPI
1	Cardiomyopathies Héréditaires	1/500	132 800	1326	oui rare
2	Maladies Osseuses Constitutionnelles	1/5000	13 280	132	oui rare
3	Maladie héréditaire du métabolisme	1/2000	33 200	331	oui fréquent
4	Troubles du rythme cardiaque héréditaires	1/500	132 800	1326	très rare
5	Maladies autoinflammatoires et auto-immunes rares	1/1000	66 400	663	rare
6	Maladies mitochondriales	1/5000	13 280	132	fréquent
7	Déficiences Intellectuelles syndromiques ou non syndromiques	1/40	1 660 000	16575	oui très fréquent
8	Infertilité masculine due à une azoospermie obstructive d'origine génétique	1/100	664 000	6 630	non
9	Maladies respiratoires rares	1/10 000	6 640	66	rare
10	Myopathies	1/3 000	22 133	221	fréquent
11	Néphropathie tubulaire génétique	1/10 000	6 640	66	modéré
12	Diabètes et hyperinsulinisme	1/300	221 333	2 210	rare
13	Maladie génétique rétinienne rare	1/3 000	22 133	221	rare
14	Hyperlipidémie rare	1/200	332 000	3315	
15	Pathologies rares du métabolisme phospho-calcique ou de la minéralisation dentaire	1/100 000	664	6	très rare
16	Tumeurs endocrines bénignes	1/500	132 800	1326	très rare
17	Infertilité masculine	1/14	2 371 428	23678	très rare
18	Surdités non syndromiques et syndromiques	1/20	3 320 000	33 150	trare
19	Pathologies de l'hémostase	1/1 000	66 400	663	très rare
20	Maladies constitutionnelles du globule rouge	1/1 000	66 400	663	très rare
21	Epilepsies	1/100	664 000	6 630	rare
22	Maladie de Charcot-Marie-Tooth type 1A	1/10 000	6 640	66	rare
23	Malformations cérébrales	1/1000	66 400	663	fréquent
24	Dystrophies musculaires	1/4000	16 600	166	fréquent
25	Syndrome de Marfan et maladies associées	1/5 000	13 280	132	rare
26	Déficits immunitaires héréditaires et Neutropénies chroniques	1/1200	132 800	1 326	rare
27	Sclérose latérale amyotrophique avec ou sans démence fronto-temporale	1/10 000	6 640	66	modérement fréquent
28	Syndrome d'Ehlers-Danlos	1/60 000	1 100	11	non
29	Obésité rare	A définir	A définir	A définir	non
30	Variations du développement génital	1/4500	14 755	147	très rare
31	Polykystose rénale autosomique dominante	1/2326	28 546	285	très rare
32	Pancréatite héréditaire	1/200 000	332	3	non
33	Leucoencéphalopathies vasculaires	1/40 000	166	16	fréquent
34	Pathologies sévères du foie à révélation pédiatrique	1/10 000	6 640	66	?
35	Troubles du spectre autistique	1/67	991 044	9 895	modérément fréquent
36	Infertilité féminine	1/14	2 371 428	23678	non
37	Thrombophilie héréditaire rare	1/20	3 320 000	33 150	très rare
38	Anomalie syndromique du développement du rein et des voies urinaires	1/1000	66 400	663	rare
39	Affection psychiatrique à composante neurodéveloppementale	1/25?	2 656 000	26520	modérément fréquent
40	Ciliopathies -> Ciliopathie rénale (doublon rein)	1/2 000	33 200	331	modérément fréquent
41	Arthrogrypose	1/4000	16 600	166	fréquent
42	Maladie de Rendu-Osler et Syndrome de malformation capillaire et malformation artério-veineuse (CM-AVM)	1/8500	7811	78	rare
43	Maladie rare liée à la motilité intestinale	1/1 000 000	66	0,6	?
44	Hypogonadismes hypogonadotropes	1/10 000	6 640	66	non
45	Déficits hypophysaires syndromiques et non syndromiques	1/10 000	6 640	66	rare
46	Canalopathies paroxystiques du système nerveux central	1/1 000 000	66	0,6	rare
47	Ataxies héréditaires et autres anomalies de mouvement héréditaires	1/10 000	6 640	66	modérément fréquent
48	Dystonie	1/3 333	19 922	199	rare
49	Maladies thyroïdiennes	1/20	3 320 000	33 150	non
50	Néphropathie glomérulaire génétique	1/10 000	6 640	66	modérément fréquent
51	Anomalies du développement oculaire isolée ou syndromique/ Cataracte congénitale isolées ou syndromique/ Dystrophie cornéenne héréditaire isolée ou syndromique	1/5000	13 280	132	rare ?
52	Malformations sans déficience intellectuelle	1/32	2 075 000	20 178	rare
53	Albinisme	1/17 000	3905	39	rare
54	Paraplégie spastique héréditaire	1/20 000	3 320	33	rare
55	Maladie d'Alzheimer du sujet jeune (<65 ans)	1/20	3 320 000	33 150	oui
56	Démence fronto-temporale	1/5 000	13 280	132	oui
57	Sclérose Tubéreuse de Bourneville	1/10 000	6 640	66	oui
58	Malformations cardiaques congénitales	1/500	132 800	1326	oui si syndromique (45%)
59	Syndrome myasthénique congénital	1/200 000	332	3	rare
60	Maladie de l'épiderme	A définir	A définir	A définir	rare
61	Pseudoxanthome élastique et maladies artérielles calcifiantes	1/50 000	1328	13	rare
62	Syndrome de restriction de croissance fœtale et post-natale	1/40	1 660 000	16575	rare
63	Hyperthermie maligne de l'anesthésie	1/10 000	6 640	66	non
64	Maladie génétique rare des surrénales	1/100 000	664	6	rare
65	Puberté précoce	1/20 000	16 600	165	non
66	Maladies liées à une dysrégulation du système du complément	1/500 000	133	1	rare
67	Leucodystrophie	1/20 000	16 600	165	oui
68	Maladies cérébrovasculaires rares	1/50 000	1328	13	rare
69	Syndromes avec croissance excessive (doublon TDI)	1/14 000	4742	47	
70	Mosaïque cutanée	1/30 000	2213	22	non
71	Neurodégénérescence avec surcharge cérébrale en fer	1/333 333	199	2	oui
72	Maladie métabolique hépatique rare	1/50 000	1328	13	modéré
73	Anomalie génétique non syndromique du développement du rein et des voies urinaires (CAKUT)	1/500	132 800	1326	rare
74	Syndrome de retard de croissance liées aux anomalies du gène SHOX doublon avec ligne 62				
75	Neurofibromatose 2	1/40 000	166	16	rare
76	Hyperferritinémies génétiques	1/300	221 333	2210	non
77	Anomalie du tube neural	1/500	132 800	1326	oui
78	Neurocristopathies(hirschsprung)	1/5000	13 280	132	rare
79	Recherche de facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse	1/500	132 800	1326	non
	Total		30 984 838	308855,2	
	Fréquence		47%	47%	

Tableau 1 : besoins en ECGP pour la population française sur la base des panels de gènes actuellement traités par la HAS pour évaluer un passage à la NABM. Prescription sur la base de la porte d'entrée clinique. Les rendements des ECGP ne sont pas indiqués ici.

V. Les propositions de parcours de soin

1) Diagnostic

1.1) Introduction et contexte

Le diagnostic génétique est désormais un pilier de la médecine personnalisée. Il ne se limite plus à l'identification des maladies rares : il oriente le pronostic, les traitements, la prévention, la stratégie reproductive et la surveillance des apparentés.

La demande d'examens des caractéristiques génétiques des personnes (ECGP) croît d'environ 10 % par an, portée par :

- la généralisation du séquençage pangénomique (exome, génome) ;
- l'élargissement des indications cliniques (neurologie, cardiologie, néphrologie, oncologie, obstétrique, médecine de la reproduction, etc.) ;
- la mise en œuvre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) ;
- l'intégration de la génétique dans les pratiques de nombreuses spécialités.

Cette montée en charge se heurte toutefois à plusieurs limites : une offre insuffisante au regard des besoins, des délais longs, des inégalités territoriales, un manque de professionnels formés et des lacunes dans l'organisation du suivi. Le modèle actuel, pensé pour une génétique « rare » et centralisée, doit évoluer vers une médecine génomique intégrée et territorialisée.

1.2) Organisation actuelle du parcours

1.2.1) Côté clinique

Le parcours débute souvent dans une spécialité d'organe (oncologie, cardiologie, pédiatrie, etc.), où le clinicien suspecte une origine génétique. Il doit informer le patient, recueillir son consentement et prescrire l'examen adapté, et/ ou orienter vers un service de génétique.

La consultation de génétique reste un acte long et complexe : anamnèse familiale, consentement, prescription, discussion des implications (familiales, reproductives, éthiques). Le rendu des résultats exige une interprétation médicale approfondie (diagnostic, variant de signification incertaine, résultat négatif) et une coordination étroite entre généticiens, spécialistes d'organe et biologistes.

Constats actuels :

- délais d'accès variant de quelques mois à plus d'un an ;
- services de génétique saturés, avec trop peu de médecins et de conseillers en génétique ;
- fortes inégalités territoriales, notamment en zones rurales et en outre-mer ;
- absence d'orientation vers la génétique pour certains patients, entraînant une perte de chance.

1.2.2) Côté laboratoire

Les laboratoires (hospitaliers, privés, CLCC) assurent la production, l'interprétation et l'archivage des données génétiques. Leur activité couvre différents champs : postnatal, prénatal, oncogénétique, pharmacogénétique et médecine prédictive.

Ce livre blanc ne développe pas spécifiquement les analyses tumorales. Néanmoins, un nombre croissant d'analyses génétiques est réalisé sur des prélèvements tumoraux. Les liens entre variants somatiques et constitutionnels imposent des collaborations étroites entre onco généticiens et généticiens des tumeurs.

Défis actuels :

- hausse des volumes (+ 10 %/an) et complexification des analyses ;
- manque de biologistes interprétateurs et de bioinformaticiens ;
- hétérogénéité des équipements et délais de rendu très variables ;
- financement insuffisant via les RIHN (moins de 50 % des coûts couverts) et difficultés de valorisation d'actes via le RIHN 2.0.
- développement des tests fonctionnels pour valider les VSI.

Pris entre routine, innovation et contraintes budgétaires, les laboratoires hospitaliers voient le rendu des résultats se ralentir, ce qui alourdit la charge clinique. Les tensions entre la production d'analyses ciblées (panels) pour répondre aux contraintes financières et la lecture du génome complet réduisent l'efficience globale du parcours de résultats.

1.3) État des lieux par domaine

1.3.1) Postnatal

L'activité postnatale augmente, tandis que le nombre de laboratoires diminue. Les analyses pangénomiques (exome, génome) deviennent centrales, avec des délais pouvant atteindre deux ans pour les cas complexes.

Les Plans Maladies Rares successifs ont renforcé et structuré l'offre de soins, démocratisant les ECGP. Toutefois, la faible formation des médecins non généticiens n'a pas permis de sécuriser pleinement les parcours patients.

Ces activités alimentent la demande en conseil génétique et en diagnostic prénatal, via les CPDPN.

Les progrès des ECGP ont nettement amélioré les rendements diagnostiques, enrichi les connaissances et réduit les errances diagnostiques. Néanmoins, environ 10 % des génomes comportent un variant de signification incertaine (VSI), ce qui rend la prise en charge clinique plus longue et complexe et alourdit les consultations de génétique.

1.3.2) Prénatal

Le secteur évolue vers des technologies à haute résolution : ACPA et exome trio. Les CPDPN voient croître le nombre de dossiers, souvent plus complexes, nécessitant un investissement médical important, non toujours financé. Globalement, l'activité passe d'analyses ciblées à une médecine génomique fœtale, avec une généralisation prochaine du génome « complet ».

1.3.3) Oncogénétique

Domaine historiquement structuré et soutenu par l'INCa et les Plans Cancer successifs, l'oncogénétique dispose de financements dédiés, d'un maillage territorial et de RCP

régulières : un modèle national de réussite, qui peine toutefois à répondre à la demande croissante de consultations.

Aujourd'hui, l'oncogénétique s'étend (onco-pédiatrie, tumeurs rares) et s'inscrit dans la dynamique du PFMG 2025, en intégrant analyses pangénomiques et RCP théranostiques.

1.3.4) Médecine prédictive et scores polygéniques (PRS)

Les maladies fréquentes (cardiovasculaires, métaboliques, cancers) intègrent progressivement la génétique pour stratifier le risque et adapter la prise en charge. Les scores polygéniques de risque, encore en évaluation, pourraient à terme guider la prévention et la surveillance personnalisées en l'absence d'étiologie monogénique (et donc de maladie rare identifiée).

Cette approche soulève des enjeux éthiques et organisationnels majeurs : suivi à long terme, information du patient, impact médico-économique.

1.3.5) Dépistages

Le dépistage par analyses génétiques est encore peu développé en France. Il est actuellement mis en œuvre en prénatal via l'ADN libre circulant pour la trisomie 21, rapidement étendu aux trisomies 13 et 18, à certaines trisomies autosomiques rares et aux déséquilibres supérieurs à 7 Mb. Le dépistage s'est également élargi récemment à la période néonatale (amyotrophie spinale infantile).

La tendance est à l'extension des dépistages génomiques, en néonatal comme chez les jeunes adultes. Les équipes chargées du dépistage néonatal par le génome devront travailler en lien avec les centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) et disposer de compétences en oncologie (oncogénétique ou CLCC), neurologie, cardiologie, etc., idéalement en s'appuyant sur les centres experts maladies rares.

1.4) Analyse des tensions actuelles

Freins cliniques

- Difficulté d'orientation vers la génétique, méconnaissance des circuits ;
- délais d'attente décourageant les prescripteurs ;
- consultations longues, forte charge émotionnelle et éthique ;
- déficit en personnel qualifié pour l'annonce et le suivi ;
- déficit en conseillers en génétique ;
- organisation territoriale inéquitable au regard des bassins de population.

Freins biologiques

- Concentration de l'activité dans un nombre limité de laboratoires surchargés ;
- déficit en personnels qualifiés (biologistes, ingénieurs, bio-informaticiens) ;
- hétérogénéité des moyens, des délais et des financements ;
- tension entre production de panels pour répondre à des objectifs financiers locaux, sans vision nationale, et passage au génome complet.

Impact global

- Risques de perte de chance et d'inégalités territoriales ;
- difficulté de gestion des VSI et des données incidentes ;
- manque de moyens et de coordination pour le dépistage familial et le suivi post-rendu diagnostic.

1.5) Orientations stratégiques à dix ans

1.5.1) Créer une structure nationale de la gestion des activités génétique clinique et biologique en France

Cette structure aura pour mission d'évaluer et de suivre les besoins en ressources humaines et en moyens de fonctionnement à l'échelle du territoire, afin d'en assurer une répartition harmonisée adaptée aux bassins de population. Elle permettra également d'anticiper les évolutions des besoins, notamment dans le contexte du développement du dépistage génétique.

Par ailleurs, elle s'inscrira en cohérence avec les différents plans de santé intégrant une composante génétique. Enfin, elle travaillera en étroite collaboration avec les instances éthiques, les autorités décisionnelles en santé ainsi que l'Agence de la biomédecine.

1.5.2) Créer des Centres pluridisciplinaires de prévention et de santé en médecine génomique (CPP-SMG)

Des structures territoriales dédiées à :

- sécuriser l'aval du diagnostic génétique (postnatal, prénatal, dépistage) ;
- organiser le dépistage familial et la gestion des VSI et des données incidentes ;
- accompagner les diagnostics présymptomatiques ;
- accompagner les décisions et les parcours de dépistage néonatal et de dépistage chez les jeunes adultes, ainsi que les décisions reproductives ;
- articuler secteurs public et privé par des antennes.
- Créer une structure nationale de gestion des CPP-SMG (fédération) afin d'assurer une harmonisation des activités et pratiques.
- Proposer la création de consultations longues afin d'assurer la pérennisation des postes de médecins qualifiés en génétique et la création d'antennes (consultations délocalisées) proches des malades et des familles.

Ces centres seraient dotés de ressources humaines pluridisciplinaires (généticiens cliniciens experts maladies rares et généticiens onco-généticiens, conseillers en génétique, spécialistes d'organes issus des centres experts maladies rares en cardiologie, neurologie et oncologue…, psychologues) et financés par l'adaptation des MIG P05 et F12, avec la reconnaissance d'une consultation longue de génétique en ville.

Objectif : assurer l'équité territoriale et sécuriser le parcours patient.

1.5.3) Consolider les réseaux biologiques

- renforcer les effectifs des laboratoires via des OSP avec financement phase socle et financement à l'activité pour développer les tests fonctionnels pour sortir des VSi et assurer la ségrégation familiale des variants pathogènes et probablement pathogène ;
- mutualiser les tests fonctionnels et la gestion des VSI ;
- harmoniser les pratiques entre laboratoires publics et privés, tout en soutenant le développement et l'innovation dans les CHU ;
- clarifier les circuits d'accès au génome complet dans le cadre du PFMG 2025;
- clarifier les circuits post-génome notamment via les LBMR.

1.5.4) Investir dans le capital humain

- Former davantage de conseillers en génétique et de prescripteurs non généticiens ;
- créer de nouveaux métiers de pré-interprétation des variants ;
- accélérer la reconnaissance des jeunes biologistes signataires, notamment issus du DES de génétique médicale.

1.6) Données, éthique et innovation

Les données génétiques nécessitent :

- un hébergement HDS et une traçabilité du consentement ;
- une interopérabilité entre acteurs ;
- une gouvernance nationale pour le partage et la réanalyse des variants.

Ces orientations s'inscrivent en cohérence avec les Plans Maladies Rares, la Stratégie décennale de lutte contre les cancers, le PFMG 2025 et le plan fertilité.

Les approches prédictives (PRS, dépistage néonatal génomique) exigent un cadre éthique clair et une organisation de suivi durable, confiés aux CPP-SMG.

1.7) Conclusion

La France dispose d'atouts majeurs — expertise scientifique, réseaux solides (notamment en oncogénétique, maladies rares via les FSMR et les CRMR, CCMR), LBM du PFMG 2025 — mais fait face à une pression croissante : hausse des prescriptions, complexité des techniques, inégalités d'accès, tensions humaines et financières.

Priorités pour les dix prochaines années

- un maillage territorial clair autour des CPP-SMG, en lien étroit avec les PNMR 4, le plan fertilité, la Stratégie décennale de lutte contre les cancers, les CRDN et les CPDPN ;
- des CPP-SMG coordonnés par des professionnels de la génétique (maladies rares et oncogénétique), épaulés par des conseillers en génétique, et intégrant en leur sein des oncologues (en lien avec les CLCC), des cardiologues, des neurologues et d'autres experts associés aux centres de référence maladies rares ;
- des réseaux biologiques consolidés et interopérables, en articulation avec le PFMG, et une valorisation des laboratoires labellisés « laboratoire de biologie médicale de référence » (reconnaissance, financements fléchés, missions de conseil) ;
- un renforcement du capital humain et la reconnaissance de nouveaux métiers ;
- un encadrement éthique et une gouvernance nationale des données génétiques.

Enjeu : garantir à chaque citoyen un accès équitable, rapide et sécurisé à la médecine génomique, intégrée au parcours de soins et porteuse d'une véritable prévention personnalisée.

Annexes

Offre actuelle et différences besoin/offre (focus année 2023)

Les observations de l'offre actuelle sur le territoire français sont basées sur les données mises à disposition par l'agence de la biomédecine. A ce jour, uniquement les données de 2023 ont été publiées.

Source : https://rams.agence-biomedecine.fr/

Postnatal :

Entre 2019 et 2023, on note une légère diminution du nombre de laboratoires. Cette baisse concerne essentiellement les laboratoires avec une activité moléculaire à autorisation limitée et les laboratoires de cytogénétique (Tableau POSTNATAL du bilan de l'ABM), en parallèle d'une baisse du nombre de biologistes agréés dans cette dernière activité.

Sur cette même période, l'activité des laboratoires de génétique est en augmentation d'environ 5%. Par exemple, le nombre d'individus testés avec un rendu au prescripteur est en augmentation (+ 27 018 dossiers). On note toutefois une inflexion de l'activité globale en 2020, vraisemblablement en lien avec l'épidémie COVID qui a paralysé certains services hospitaliers (Tableau POSTNATAL du bilan de l'ABM).

Pangénomique postnatale :

Concernant les analyses pangénomiques postnatales (séquençage d'exome et de génome), le nombre d'examens rendus au prescripteur par an a augmenté de 23.26% entre 2019 et 2023 (101 977 examens rendus au prescripteur de plus par an sur cette période) (Tableau POSTNATAL du bilan de l'ABM).

Une des évolutions les plus marquantes depuis 2019 est le passage pour la génétique moléculaire à l'aire pangénomique. Nous remarquons un développement important des activités d'exome (+ 7 034 dossiers rendus) et de génome (+ 6 856 dossiers rendus) (Tableau POSTNATAL du bilan de l'ABM). A noter, l'activité de génome est essentiellement limitée au PFMG2025.

A contrario, l'activité de pharmacogénétique est en franche diminution malgré plusieurs initiatives locales (Tableau POSTNATAL du bilan de l'ABM). Ces analyses sont en compétition avec d'autres analyses phénotypiques (notamment biochimiques). De plus, la législation en vigueur limite leur réalisation du fait de la limitation du partage des résultats à tous les professionnels par le dossier médical partagé du patient. Plusieurs pays européens ont mis en place un passeport pharmacogénétique permettant à chaque professionnel intégré dans le parcours du patient de se baser sur ce dernier pour adapter leurs thérapeutiques au besoin.

L'augmentation de l'activité post natale a pour conséquence une augmentation des actes de génétique dans le cadre de diagnostics prénataux (DPN) ou de diagnostics pré-implantatoires (DPI). Ces activités vont alors avoir pour conséquence une augmentation de l'activité des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) malgré les naissances en baisse (Tableau CPDPN du bilan de l'ABM).

Prénatal :

On note depuis plusieurs années une baisse de la natalité en France, en parallèle d'une baisse de l'activité de génétique prénatale et d'une diminution du nombre de femmes dépistées par les marqueurs sériques (Tableau DPN du bilan de l'ABM). La diminution du

nombre de caryotypes prénataux (Figure DPN du bilan de l'ABM) est équivalente à l'augmentation du nombre d'ACPA prénatales, ce qui sous-entend un changement dans les pratiques, en constante évolution. Par exemple, l'exome ou le WGS pourra se substituer à l'ACPA, du fait de l'augmentation qualitative récente de cette technique et de son rendement supérieur, notamment dans le cas de multiples signes échographiques. On peut déjà remarquer une nette augmentation des activités pangénomiques moléculaires notamment les exomes prénataux en trio (Tableau DPN du bilan de l'ABM).

Prénatal cytogénétique :

Baisse globale du nombre de femmes dépistées MSM (Tableau DPN du bilan de l'ABM).

Stabilité globale de la réalisation des dépistages de T21par DPNI (Figure DPN2 du bilan de l'ABM).

Relative constance du nombre d'examen de cytogénétique prénataux

Extrait commentaire de l'ABM "Les données de l'ACPA en France pour l'année 2023 montrent qu'une augmentation continue de l'utilisation de l'ACPA en prénatal est observée depuis 2019 avec 14 562 examens en 2023 contre 13 375 examens en 2022 et 13 030 en 2021. Depuis 2019, une ACPA est réalisée, seule ou associée à un caryotype, dans deux tiers des examens prescrits en cytogénétique prénatale (figure DPN4). "

Prénatal moléculaire :

Relative stagnation générale de l'activité moléculaire prénatale (Tableau DPN du bilan de l'ABM).

Stagnation des panels prénataux. Augmentation de l'activité exome prénatale (Tableau DPN du bilan de l'ABM).

CPDPN :

Même avec une diminution des naissances en France, il y a une augmentation des femmes vues en CPDPN (Tableau CPDPN du bilan de l'ABM). Probablement dû à l'amélioration des techniques de diagnostic et des possibilités de prises en charge.

[Commentaire des chiffres : ex : D'après les analyses du Chapitre IV Les besoins de santé face au développement de la génétique, nous pouvons constater que les demandes en génétique aujourd'hui sont bien inférieures aux besoins épidémiologiques de la population française. D'autant que les délais d'attente sont déjà importants.]

Référence

Référence MIG Cs hospitalière de génétique
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_mig_p05_consultations_hospitalieres_genetique.pdf
PRS
https://www.mypebs.eu/fr/

Place des CPP-SMG dans le paysage.

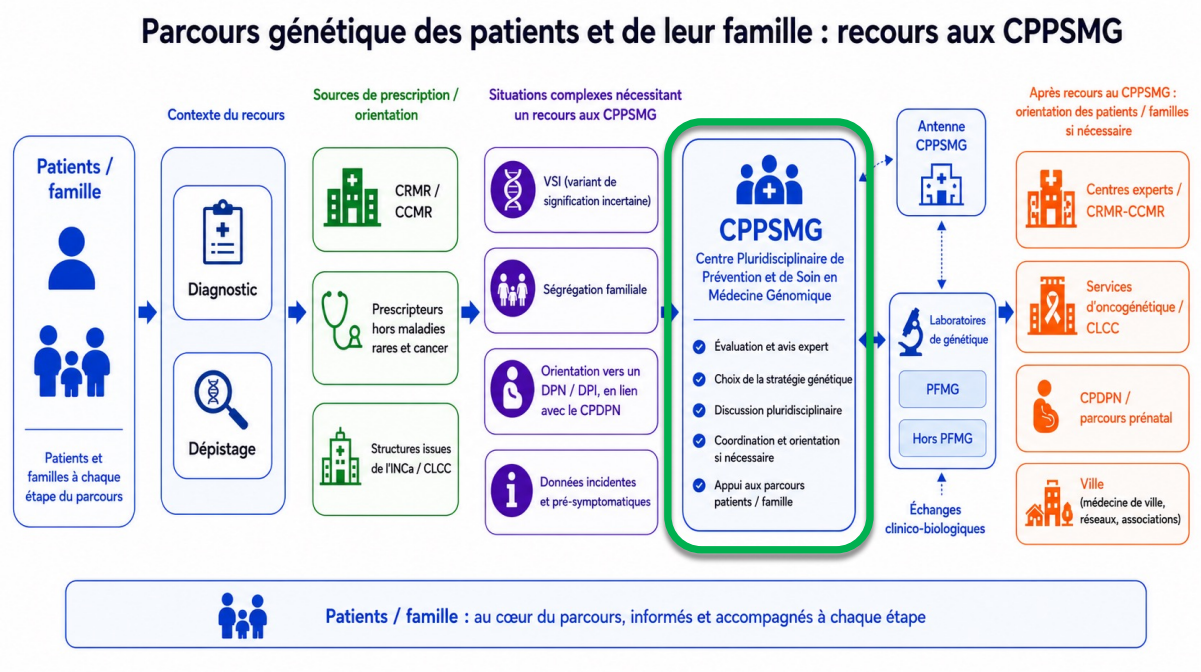


Figure 2. Rôle et organisation des CPP-SMG. Les CPP-SMG se positionnent en aval des activités de diagnostic. Ils coordonnent le dépistage sur le territoire. Des Antennes sont disponibles pour articuler le lien ville hôpital, les cliniques et les hôpitaux public et privé.

2) Conseil Génétique apparentés

Le conseil génétique : élément central de la médecine génomique

Alors que la médecine génomique connaît un essor important, le conseil génétique occupe une place stratégique dans la prise en charge des patients atteints de maladies génétiques et de leurs familles. C'est un maillon essentiel pour accompagner les patients et les professionnels dans l'interprétation, la compréhension et la gestion des informations génétiques. Il ne se limite pas à l'annonce d'un diagnostic ou à l'évaluation d'un risque : il constitue un processus d'accompagnement global, intégrant des dimensions médicales, éthiques, psychologiques et sociétales. À l'heure où le séquençage devient de plus en plus accessible, il est crucial d'affirmer la place du conseil génétique, et ainsi des conseillers en génétique, dans l'architecture des soins et de la prévention. En effet, les conseillers en génétique, bien que reconnus par les lois françaises depuis plus de 20 ans, ne sont pas valorisés dans les faits.

Le conseil génétique, une réponse spécialisée aux enjeux des maladies héréditaires

Le conseil génétique est une activité clinique encadrée, structurée et personnalisée, qui intervient dans des contextes variés : suspicion ou confirmation de maladie génétique, antécédents familiaux évocateurs, projet parental à risque, découverte fortuite de variants, ou encore dans le cadre de dépistages populationnels émergents. Il s'appuie sur une démarche pluridisciplinaire intégrant les compétences de médecins généticiens, de conseillers en

génétique, de psychologues spécialisés, et plus largement d'un réseau de professionnels de santé formés à ces enjeux. Le conseil génétique combine expertise scientifique, écoute active, évaluation du risque, transmission de l'information, soutien au processus décisionnel et accompagnement sur le long terme.
Le conseiller en génétique est le professionnel spécifiquement formé pour remplir cette mission, en lien avec les médecins généticiens. Il assure une grande partie des consultations, prend en charge l'information et le soutien au patient et à sa famille, coordonne les démarches de dépistage familial, et facilite le relais vers les équipes médicales spécialisées.

2.1) Une montée en puissance des prescriptions et par conséquent des besoins en conseil génétique

Avec l'expansion des indications de test génomique et la généralisation du dépistage génomique, le volume des prescriptions ne cesse d'augmenter, tout comme la complexité des résultats. En particulier, le nombre de variants de signification incertaine (VSI) et de données incidentes (DI) croît mécaniquement, soulevant de nouveaux enjeux d'accompagnement, de communication et de décision partagée. Parallèlement, cette dynamique entraîne un élargissement du champ de la génétique médicale qui quitte les frontières des services spécialisés pour s'intégrer dans de nombreuses disciplines médicales : oncologie, cardiologie, neurologie, pédiatrie, médecine de la reproduction… Face à l'explosion des indications de prescription d'examen des caractéristiques génétiques et à cette transversalité, il semble indispensable que tous les professionnels impliqués soient formés à cette spécificité et que soit organisé un réseau de conseil génétique robuste et accessible. Les conseillers en génétique sont des professionnels indispensables pour garantir l'équité, la réactivité et la qualité des parcours de soins. Le défi est désormais de construire un conseil génétique à la hauteur des enjeux à venir.

2.2) Les parcours de prises en charge

Que ce soit par le biais du dépistage néonatal, à la suite du diagnostic d'une maladie génétique pédiatrique chez un enfant, pour la prise en charge dans le cadre d'un projet parental d'un couple à risque de transmettre une maladie génétique, dans le cadre du dépistage des apparentés à risque d'être malade, pouvant bénéficier d'une surveillance préventive ou non, dans une situation oncologique de thérapie ciblée, pour une enquête de ségrégation familiale ou encore lors de la mise en évidence d'une donnée incidente à la suite d'un examen pangénomique, le conseil génétique est indispensable et au cœur de la prise en charge des patients et de leur famille.
Il doit être délivré en amont du test génétique, pour expliquer ses objectifs, ses limites et ses implications ; en aval, pour restituer les résultats dans un cadre compréhensible, humain, et adapté à la situation du patient ; dans l'organisation du dépistage génétique ciblé chez les apparentés (notamment en cascade) ; dans le soutien psychologique de patients confrontés à des décisions complexes (par exemple, la chirurgie prophylactique ou le diagnostic prénatal). Il nécessite du temps, une formation éthique rigoureuse et des espaces de parole.

2.3) Perspectives organisationnelles et besoins en structuration

Afin de garantir l'accès à un conseil génétique de qualité pour tous, il est important d'organiser un maillage territorial renforcé des consultations de conseil génétique en favorisant l'innovation organisationnelle, en développant par exemple des consultations délocalisées, mixtes (en présentiel et à distance), ou intégrées dans des réseaux de soins, de renforcer les

effectifs, la formation, et le déploiement des conseillers en génétique en tant que professionnels à part entière, de créer des parcours coordonnés entre la génétique et les spécialités dans les filières cliniques spécialisées des parcours partagés (oncogénétique, neurogénétique, cardio-génétique, diagnostic prénatal…).

2.4) Recommandations pour une intégration pleine et entière des conseillers en génétique

Professionnel incontournable aux parcours de soin des patients concernés par une maladie génétique, il est indispensable de reconnaître l'autonomie professionnelle des conseillers en génétique, en clarifiant leur périmètre d'intervention et en valorisant leur rôle dans l'éducation des patients et la coordination des apparentés. Alors que la loi autorise explicitement les conseillers en génétique à être acteur principal du conseil génétique, leur reconnaissance reste limitée : absence de statut hospitalier spécifique, absence de grilles salariales spécifiques et non reconnus comme profession de santé. L'optimisation du conseil génétique en France à l'avenir ne peut que passer par un changement de cette situation.

Conclusion
Le conseil génétique n'est pas un luxe, c'est une nécessité. Il est la clé de voûte d'une médecine génomique responsable, humaine et durable. Soutenir son développement, le doter de moyens adaptés et l'inscrire dans une vision nationale cohérente relève d'un impératif de santé publique. À l'heure où les données génétiques deviennent un bien commun de santé, le conseil génétique doit être garanti pour tous, comme un droit fondamental à l'accompagnement, à la compréhension et à la décision libre et éclairée.

3) Dépistage, vers une médecine génomique préventive tout au long de la vie : promesses, limites et enjeux

La médecine génomique préventive s'inscrit dans une transformation profonde des pratiques médicales, faisant évoluer la médecine d'une logique de prise en charge après l'apparition des symptômes, souvent guidée par une histoire familiale évocatrice, vers une démarche d'anticipation fondée sur l'identification des risques individuels. Grâce aux progrès rapides du séquençage et de l'analyse du génome, ainsi qu'à la baisse des coûts, il est désormais possible de détecter - parfois dès la naissance, voire en amont d'une grossesse - des prédispositions génétiques à des maladies graves, rares ou fréquentes. Ces prédispositions peuvent être identifiées, y compris en population générale, c'est-à-dire en l'absence d'histoire familiale évocatrice, et certaines d'entre elles peuvent bénéficier d'une intervention précoce susceptible, dans certains cas, de modifier le pronostic. Cette médecine préventive génomique pourrait se construire comme un parcours tout au long de la vie, avec des objectifs, des modalités et des résultats réévalués et communiqués à chaque étape, en fonction de l'âge, du contexte médical et des besoins de la personne.
Cependant, cette promesse s'accompagne de nombreux enjeux : quels résultats rendre, à quel moment, avec quels objectifs cliniques, pour quels bénéfices attendus ? Comment éviter les effets potentiellement délétères d'un excès d'information génétique, mal comprise, mal accompagnée ou restituée trop tôt au regard d'un risque de maladie dont l'expression clinique peut être tardive ?
Ce chapitre propose d'examiner, à travers les grandes étapes de la vie, les possibles usages actuels et futurs de la médecine génomique préventive, en identifiant les enjeux éthiques, psychologiques, organisationnels et économiques associés à chaque moment du parcours.

3.1) Avant la conception : Informer les couples qui le souhaitent sur leur risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique sévère à révélation pédiatrique.

La première étape envisageable de la prévention génomique se situe en amont de la conception. Le dépistage génétique préconceptionnel (DGPC) a pour objectif d'identifier, chez des couples en bonne santé, des anomalies génétiques qui, si elles sont partagées par les deux membres du couple ou présentes chez la femme, peuvent être responsables en cas de transmission à l'enfant, de maladies sévères à révélation pédiatrique (cas des maladies à transmission autosomique récessive ou liées à l'X). Le DGPC s'adresse ainsi aux couples volontaires, pour leur permettre d'envisager des choix de procréation éclairés.
Historiquement, la première initiative a été mise en place à Chypre pour dépister les couples à risque de thalassémie compte tenu de la prévalence de la maladie. Des expériences à large échelle ont été menées dans plusieurs pays. En Israël, où le DGPC est systématique pour certaines pathologies graves fréquentes dans certaines populations (comme la mucoviscidose, la maladie de Tay-Sachs ou la thalassémie), une étude nationale a montré un fort taux d'acceptation et une baisse significative de la naissance d'enfants atteints (Delatycki et al., 2019). En Australie, un programme pilote a proposé un dépistage de 750 maladies sévères, à 10 000 couples, dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé financé par l'État, évaluant son impact sur les décisions de reproduction (Kirk et al., 2024). Aux États-Unis, des sociétés savantes comme l'American College of Obstetricians and Gynecologists et l'American College of Medical Genetics and Genomics recommandent désormais l'accès à un « carrier screening » étendu, même en dehors d'antécédents familiaux, pour les couples envisageant une grossesse (Guha et al, 2024). En Belgique, un DGPC large, visant à identifier des variations ayant une conséquence clinique sévère et précoce chez les enfants, est proposé à la charge des couples volontaires (Phillips et al., 2022).
Ce DGPC n'est pas autorisé en population générale en France, mais autorisé pour les apparentés, puis conjoints d'apparentés à risque. Cette approche soulève des questions complexes, dont les pressions sociales sur les choix reproductifs. Si ce DGPC venait à pouvoir être proposé à l'avenir, dans le cadre d'une éventuelle évolution des lois de bioéthique, il serait essentiel qu'il soit précédé d'études pilotes. Celles-ci permettraient d'identifier les conditions de mise en œuvre de ce dépistage d'un nouveau type et d'en anticiper les défis techniques, médicaux, organisationnels, éthiques et juridiques, ainsi que ses impacts psychologiques sur le projet parental. Ces travaux devraient associer des professionnels de la génétique et des Sciences Humaines et Sociales. Par ailleurs, si un tel dépistage devait être déployé, il devrait être encadré par des professionnels spécifiquement formés, afin d'informer les couples, notamment sur les limites et incertitudes inhérentes à ce type d'analyse. En effet, ce dépistage ne permettra pas d'exclure que l'enfant à venir puisse être atteint d'une maladie grave et incurable (liste non exhaustive de maladies récessives et liées à l'X, et possibilité de variations *de novo*). Des informations en amont de cet examen, et en aval si identification d'un couple à risque, seraient indispensables, et nécessiteraient une réorganisation importante du système de soins.

3.2) Avant le transfert d'un embryon conçu in vitro : prévenir la naissance d'un enfant porteur d'aneuploïdie issu d'un parcours de diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic génétique préimplantatoire des aneuploïdies (DPI-A) est réalisé afin de repérer parmi une cohorte embryons issus d'une fécondation in vitro, ceux porteurs d'anomalies chromosomiques, afin de ne transférer que les embryons euploïdes, dans l'utérus de la patiente. Le DPI-A s'apparente donc davantage à un « dépistage » d'aneuploïdie qu'à un diagnostic. Il n'est pas autorisé en France, car son intérêt clinique n'est pas validé. En effet, certaines études ont montré que son application conduit potentiellement à exclure un embryon sur six ayant pourtant un potentiel évolutif, et permet d'éviter 30% des fausses-couches (Shen et al., 2022).
Dans les pays où il est réalisable, le DPI-A est proposé le plus souvent aux patientes ayant un âge avancé, des échecs répétés d'implantation, des antécédents de fausses couches inexpliquées et répétées, ou dans le cadre d'une infertilité masculine sévère. Dans le cadre d'un DPI « diagnostic », il peut être proposé aux couples qui le souhaitent, en plus du diagnostic de la maladie pour laquelle le DPI est demandé.

3.3) Pendant la grossesse : informer de la présence d'une maladie génétique grave aux couples qui le souhaitent

Durant la grossesse, les avancées en génomique ont transformé le dépistage prénatal, en particulier grâce au développement du dépistage par des tests non invasifs sur ADN fœtal circulant. Ces tests, aujourd'hui utilisés pour dépister des anomalies chromosomiques comme la trisomie 21, parfois élargis à d'autres pathologies chromosomiques, pourraient l'être dans le futur pour le dépistage de maladies monogéniques graves.
Une extension du dépistage prénatal aurait pour unique finalité d'informer de la présence d'une maladie génétique grave pouvant entraîner des décisions quant à la poursuite de la grossesse, ou préparer une intervention rapide à la naissance. Les résultats devraient rester strictement limités à des maladies d'une particulière gravité et incurables au moment du diagnostic. Un encadrement rigoureux, via les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN, http://www.cpdpn.fr/index.html) serait indispensable pour éviter des dérives.
Les enjeux éthiques expliquent probablement l'absence de projet pilote sur le sujet à notre connaissance en 2025.

3.4) Dépister à la naissance : identifier les maladies à prendre en charge et traiter rapidement

La naissance constitue un moment clé où la médecine génomique préventive peut avoir un impact immédiat. Les maladies rares sont responsables de 10% de la mortalité infantile. En France, le dépistage néonatal (DNN) concerne actuellement seize maladies rares identifiées par des tests biochimiques ou génétiques de première intention ainsi que la surdité, détectée par un test auditif. Depuis le 1er septembre 2025, suite à l'Arrêté du 16 avril 2025 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale, ce programme a intégré le dépistage de l'amyotrophie spinale, premier DNN en France à utiliser en première intention une technique de génétique moléculaire. Cette évolution, portée par le projet pilote DEPISMA, marque une étape vers le développement d'autres dépistages génétiques, rendus possibles par la révision

de la loi de bioéthique de 2021, qui a assoupli les conditions d'accès aux données génétiques dans le cadre du dépistage en population générale.
Compte tenu de l'augmentation rapide de nouveaux traitements efficaces dans les maladies rares de l'enfant et la baisse importante du coût du séquençage du génome, un mouvement d'élargissement du DNN par étude d'un panel de gènes, le plus souvent à partir du séquençage du génome, s'est mis en place au niveau international, structuré par le consortium ICoNS (International Consortium on Newborn Sequencing). L'objectif est ici d'identifier des maladies génétiques graves, dont les premiers symptômes apparaissent dans les cinq premières années de vie, et pour lesquelles un traitement précoce peut éviter des complications irréversibles, voire sauver la vie. L'exemple de la leucodystrophie métachromatique est emblématique : une thérapie génique est aujourd'hui disponible, mais son efficacité dépend d'une administration avant l'apparition des premiers signes. En l'absence de dépistage néonatal génomique (DNNg), de nombreux enfants reçoivent ce traitement trop tard.
Le consortium regroupe plusieurs projets pilotes de séquençage génomique néonatal à travers le monde, notamment aux États-Unis, en Europe, en Australie, en Asie et au Moyen-Orient. L'un de ses objectifs est d'harmoniser les pratiques, notamment en ce qui concerne les critères de sélection des gènes à analyser. Aujourd'hui, une grande hétérogénéité est observée entre les pays, avec un nombre de gènes variable, selon les seuils mis en termes de définition de la sévérité, de l'âge de début, et de l'existence ou non de traitements. ICoNS vise aussi à favoriser la comparabilité des données et orienter les choix des politiques publiques (ICoNS Consortium, 2023). Les résultats de certaines études commencent à être publiés, en particulier pour démontrer la faisabilité technique et l'acceptabilité du séquençage à la naissance.
Le projet pilote français PERIGENOMED s'inscrit dans le cadre de ce consortium. Il est conçu en deux phases, la première pour évaluer l'acceptabilité et la faisabilité, la deuxième pour évaluer la capacité du DNNg à fournir un résultat valide à sa population cible, analyser les éléments permettant d'envisager son déploiement à l'échelle nationale, et répondre à des enjeux d'impact clinique, psychosocial, médico-économique, sociétaux et de performance.

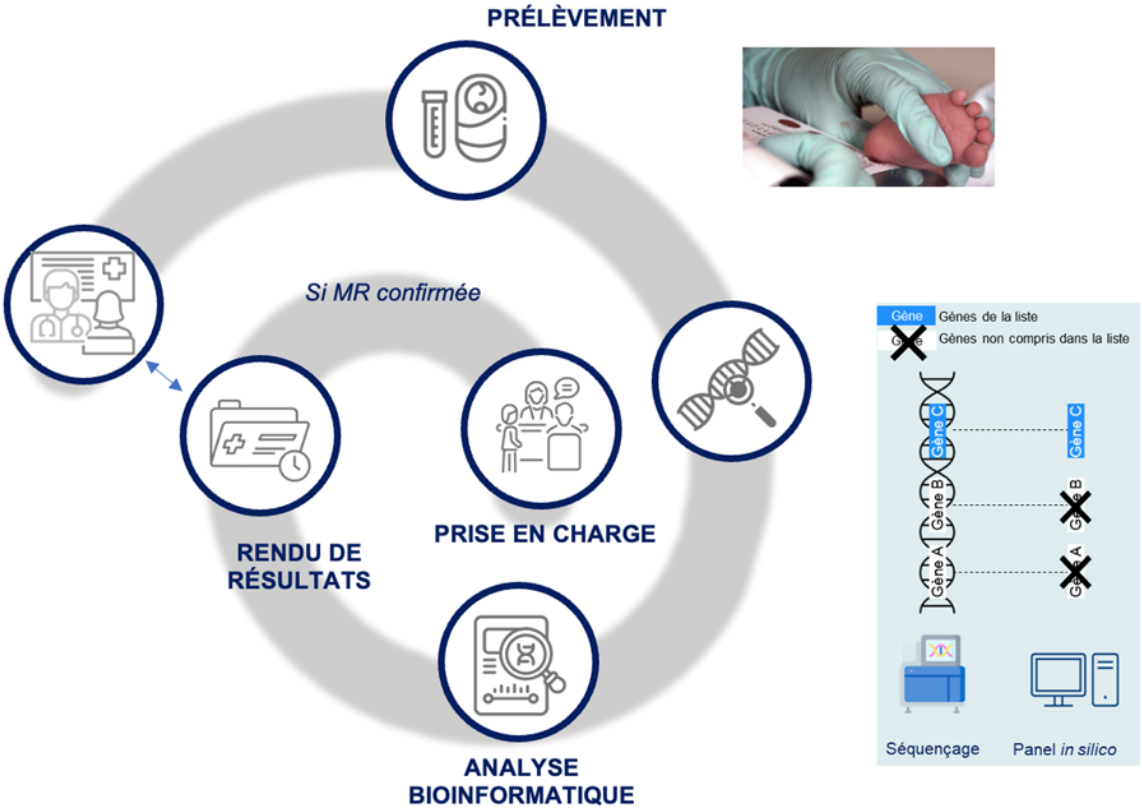


Figure synthétique : Parcours proposé pour le DNNg.

3.5) Dépister pendant l'enfance : anticiper et adapter les parcours

L'enfance est une période durant laquelle certaines pathologies génétiques peuvent se manifester de manière progressive. Il s'agirait ici de reprendre les données séquencées en néonatal pour des maladies pédiatriques graves, mais qui s'exprimeraient plus tard pendant l'enfance afin d'orienter précocement les soins (dépistage et prise en charge des complications), l'accompagnement éducatif et le suivi spécialisé dans les centres experts maladies rares, mais également potentiellement pour limiter la phase d'errance diagnostique. Il permettrait d'éviter de rendre à la naissance des résultats qui pourraient altérer la mise en place de la relation parent-enfant du DNN, sans possibilité de prise en charge thérapeutique immédiate.
Les résultats rendus à ce moment doivent être en lien direct avec l'intérêt médical de l'enfant. Ce dépistage devrait être intégré dans un parcours coordonné, avec une restitution adaptée à l'âge et à la maturité psychologique de l'enfant, en concertation avec les parents. L'enjeu ici est d'éviter une révélation trop précoce de risques à long terme, qui pourrait générer anxiété et confusion, sans bénéfice immédiat. Il faudrait réfléchir à la mise en place de solutions pour éviter les perdus de vue.
Deux situations seraient possibles : interprétation en période néonatale et conservation de l'information d'un variant ; ou réinterprétation des données quelques années après la naissance, nécessitant une conservation des données de séquençage (problème de coût), mais évitant l'obsolescence des données compte tenu des progrès techniques et scientifiques rapides.

Compte tenu des difficultés organisationnelles, à travers le globe, nous n'avons pas connaissance en 2025 d'équipe ayant mis en place un projet pilote sur le sujet, mais les discussions sont ouvertes au sein du consortium ICoNS.

3.6) Dépister à l'âge adulte jeune : personnaliser la prévention des grandes pathologies

Le passage à l'âge adulte ouvre la possibilité d'un dépistage génomique préventif ciblé, notamment pour des maladies à révélation tardive, mais évitables ou accessibles à des mesures de prévention et de traitement, telles que les prédispositions génétiques à certains cancers de l'adulte, pathologies cardiaques héréditaires, maladies métaboliques. Il pourrait également s'agir de maladies neuro évolutives dont certaines peuvent avoir un traitement ciblé disponible, comme la neuropathie amyloïde TTR et les traitements « anti amyloïdes ». Des tests sont d'ores et déjà proposés dans certains pays pour des variations à forte pénétrance, comme BRCA1/2 pour les cancers du sein et de l'ovaire. Le but serait ici de mettre en place des stratégies de surveillance ou de prévention adaptées au profil génétique de l'individu.

Certaines initiatives ont vu le jour comme le projet eMERGE aux USA qui a évalué l'impact du retour de résultats génétiques "actionnables", comme les prédispositions génétiques au cancer, troubles cardiaques héréditaires, troubles lipidiques, sur l'utilisation des soins de santé. Parmi 16218 adultes testés, 477 portaient des variations pathogènes ou probablement pathogènes. Après la communication des résultats, ces personnes ont eu plus souvent recours à des services de santé (43,8 % contre 25,6 % auparavant) (Linder et al., 2023). Ces pratiques ne sont pas autorisées en France dans le soin courant. Seul le rendu de données incidentes pour ce type de pathologies est possible. Une étude encore plus large et plus récente mérite également de l'attention, à partir de la cohorte Geisinger's MyCode Community Health Initiative (Savatt et al., 2025).

Certains projets de recherche, comme BabySeq aux États-Unis, ont intégré des gènes liés à des pathologies de révélation tardive dans leurs panels d'extension du DNN, en particulier comme des prédispositions génétiques aux cancers ou aux maladies cardiovasculaires (Pereira et al., 2023). Dans un sous-groupe de 159 nourrissons testés, 18 variants "actionnables" ont été identifiés, dont plusieurs liés à des pathologies de l'âge adulte. Le risque principal ici est de rendre des informations génétiques que l'individu n'a pas choisi puisque rendues à ses parents à la naissance, et de créer des « patients in waiting », en particulier pour des prédispositions génétiques avec pénétrance incomplète. Cela a relancé le débat sur la question de rendre ces résultats à la naissance ou d'en différer la restitution.

Enfin, chez les adultes d'âge moyen ou avancé, les scores de risque polygénique pourraient à l'avenir aider à personnaliser la prévention de maladies courantes comme le diabète, les pathologies cardiovasculaires ou les cancers. Ces scores, étudiés dans le cadre de la recherche, intègrent l'effet cumulé de milliers de variations génétiques pour estimer un risque relatif. Les connaissances sont encore bien insuffisantes à ce jour, et si elles venaient à s'améliorer dans le futur, leur usage doit être rigoureusement encadré pour éviter la surmédicalisation, la mauvaise interprétation, le retentissement psychologique ou les inégalités d'accès à ces technologies.

3.7) Discussion : Défis transversaux de la médecine génomique préventive

À toutes les étapes du parcours de médecine génomique préventive, plusieurs défis transversaux majeurs se posent. Le premier est celui des variants de signification incertaine (VSI). Ils représentent une part importante des résultats issus du séquençage génomique, leur interprétation reste difficile en l'absence de données cliniques (phénotypiques et biologiques) associées, impliquant de se rapprocher des laboratoires experts. Dans une logique de médecine préventive, ils ne devraient pas être rendus, malgré le risque de faux négatifs, pour ne pas générer des inquiétudes injustifiées et compromettre la pertinence des décisions médicales. À terme, l'intégration de l'intelligence artificielle dans les outils de classification des variants pourrait permettre de réduire le nombre de VSI.

La question organisationnelle constitue un autre obstacle majeur. Le séquençage à grande échelle nécessite un nombre important de séquenceurs, d'infrastructures informatiques, de professionnels pour l'information en amont, la réalisation des analyses, l'interprétation et le rendu des résultats, et le suivi en aval. Les effectifs actuels, que ce soit dans les services de génétique clinique ou dans les laboratoires de génétique, ne suffisent pas à soutenir une montée en charge massive de la génomique préventive à l'échelle d'une population. Le déploiement des conseillers en génétique (CG) associé à la formation des médecins spécialistes d'organe et des étudiants en médecine à la génomique, pourraient leur permettre de jouer un rôle de dépistage en amont. Les médecins généticiens interviendraient en cas de résultat positif.

Sur le plan économique, les coûts du séquençage et du stockage de données sont certes en baisse, mais les économies potentielles à long terme restent à démontrer. Aucune étude à ce jour n'a clairement montré que le séquençage préventif permettait une réduction nette des dépenses de santé à l'échelle de la société. Il existe donc un équilibre à trouver entre l'attrait technologique, le bénéfice clinique, et les impératifs de soutenabilité budgétaire.

Enfin, un défi souvent sous-estimé est celui de l'information de qualité à destination des citoyens. Les analyses proposées couvrent plusieurs centaines de pathologies, rendant difficile une information individualisée, claire et compréhensible. L'expressivité variable et la pénétrance incomplète de nombreuses maladies ajoutent à cette complexité, car elles impliquent une incertitude sur la manifestation réelle de la maladie. Cela soulève des dilemmes éthiques sur le type d'information à restituer, et à quel moment.

À travers ces choix se dessinent des décisions collectives de société, portant sur la priorisation des dépenses de santé, la protection de l'enfance, et la place de l'information génétique dans la construction de l'identité individuelle.

3.8) L'évolution du métier de généticien dans une perspective de prévention populationnelle

La généralisation de la médecine génomique préventive impliquerait une transformation en profondeur du rôle et des missions des médecins généticiens, généticiens biologistes et des CG. Historiquement centrée sur l'établissement de diagnostics, souvent à la suite d'une errance diagnostique, la génétique médicale pourrait progressivement basculer vers une

activité à visée préventive, intégrée dans le parcours de soin dès la naissance et tout au long de la vie, même à l'âge adulte et à un âge avancé. Dans ce nouveau paradigme, les généticiens, cliniciens et biologistes, seront de plus en plus amenés à travailler sans présentation clinique préalable, sur des données issues de populations en bonne santé. Cette activité exigerait de nouvelles compétences, avec des questions sur la priorisation des informations à restituer et l'organisation des suivis adaptés. Les généticiens cliniciens et les CG pourraient prendre un rôle important en cas de résultats positifs nécessitant une coordination avec les autres spécialités.

Plusieurs travaux ont déjà mis en lumière cette transition. Un rapport de Genomics England (2022) sur le programme Newborn Genomes insiste sur la nécessité de former une nouvelle génération de généticiens, capables d'intervenir à l'interface entre données massives, médecine préventive et attentes des citoyens. Des résultats d'enquêtes auprès des généticiens et CG ont été publiés (Freiman et al., 2024). Ces évolutions interrogent aussi les limites de la spécialité : le nombre de généticiens et de CG formés reste limité, et l'activité préventive à grande échelle nécessitera une réorganisation majeure du système de santé.

3.9) Conclusion

La médecine génomique préventive offre des perspectives importantes pour la santé publique, en permettant une détection précoce et personnalisée des risques tout au long de la vie, en lien avec l'évolution rapide des thérapies ciblées, d'autant plus bénéfiques qu'elles sont administrées avant les premiers symptômes. Les généticiens trouveront un rôle central dans cette articulation entre diagnostic précoce, prévention, et accès à l'innovation à la condition que ces transitions soient reconnues, soutenues et intégrées dans les politiques de santé. Cependant, sa mise en œuvre soulève des défis à ne pas négliger. À chaque étape de la vie, il est nécessaire de définir avec précision les objectifs du dépistage, l'information à apporter en amont, les types de résultats à restituer, le moment opportun pour les délivrer, et les conditions de leur accompagnement.

Ce modèle nécessite des ressources humaines spécialisées, des outils technologiques disponibles, des bases de données de variants génétiques fiables et entretenues, une régulation éthique solide, et un investissement économique soutenu. Il appelle aussi à construire une relation de confiance entre les citoyens et le système de santé, fondée sur la transparence, le respect de l'autonomie individuelle et l'équité d'accès. La prévention génomique, si elle est bien encadrée, peut devenir l'une des grandes innovations de santé du XXIe siècle — non pas pour tout dire à tout moment, mais pour dire juste, au bon moment, à chacun.

Références

Delatycki MB, Alkuraya F, Archibald A, Castellani C, Cornel M, Grody WW, Henneman L, Ioannides AS, Kirk E, Laing N, Lucassen A, Massie J, Schuurmans J, Thong MK, van Langen I, Zlotogora J. International perspectives on the implementation of reproductive carrier screening. Prenat Diagn. 2020 Feb;40(3):301-310.
Freiman A, Rekab A, Bergner AL, Pereira EM, Lin Y, Ahimaz P. Exploring the evolving roles of clinical geneticists and genetic counselors in the era of genomic medicine. Am J Med Genet A. 2024 Apr;194(4):e63502
Genomics England. Newborn Genomes Programme: Public Dialogue Report. 2022. https://www.genomicsengland.co.uk
Guha S, Reddi HV, Aarabi M, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Electronic address: documents@acmg.net. Laboratory testing for preconception/prenatal

carrier screening: A technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2024 Jul;26(7):101137.
ICoNS Consortium. International Consortium on Newborn Sequencing – Annual Report 2023. https://www.iconsgenomics.org
Kirk EP, Delatycki MB, et al; Mackenzie's Mission Investigators; Mackenzie's Mission Investigators. Nationwide, Couple-Based Genetic Carrier Screening. N Engl J Med. 2024 Nov 21;391(20):1877-1889.
Linder JE, Tao R, Chung WK, Kiryluk K, Liu C, Weng C, Connolly JJ, Hakonarson H, Harr M, Leppig KA, Jarvik GP, Veenstra DL, Aufox S, Chisholm RL, Gordon AS, Hoell C, Rasmussen-Torvik LJ, Smith ME, Holm IA, Miller EM, Prows CA, Elskeally O, Kullo IJ, Lee C, Jose S, Manolio TA, Rowley R, Padi-Adjirackor NA, Wilmayani NK, City B, Wei WQ, Wiesner GL, Rahm AK, Williams JL, Williams MS, Peterson JF. Prospective, multi-site study of healthcare utilization after actionable monogenic findings from clinical sequencing. Am J Hum Genet. 2023 Nov 2;110(11):1950-1958.
Pereira S, Gutierrez AM, Robinson JO, Christensen KD, Genetti CA, Blout Zawatsky CL, Hsu RL, Zettler B, Uveges MK, Parad RB, Beggs AH, Holm IA, Green RC, McGuire AL; BabySeq Project Team. Parents' decision-making regarding whether to receive adult-onset only genetic findings for their children: Findings from the BabySeq Project. Genet Med. 2023 Mar;25(3):100002.
Phillips A, Bronselaer T, Borry P, Van Hoyweghen I, Vears DF, Pasquier L, Callens S. Informing relatives of their genetic risk: an examination of the Belgian legal context. Eur J Hum Genet. 2022 Jul;30(7):766-771.
Savatt JM, Kelly MA, Sturm AC, McCormick CZ, Williams MS, Nixon MP, Rolston DD, Strande NT, Wain KE, Willard HF, Faucett WA, Ledbetter DH, Buchanan AH, Martin CL. Genomic Screening at a Single Health System. JAMA Netw Open. 2025 Mar 3;8(3):e250917.
Shen X, Chen D, Ding C, Xu Y, Fu Y, Cai B, Wang Y, Wang J, Li R, Guo J, Pan J, Zhang H, Zeng Y, Zhou C. Evaluating the application value of NGS-based PGT-A by screening cryopreserved MDA products of embryos from PGT-M cycles with known transfer outcomes. J Assist Reprod Genet. 2022 Jun;39(6):1323-1331.

4) DPN et DPI

4.1) État des lieux des parcours de soin en diagnostic prénatal et préimplantatoire

4.1.1) Les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal

La médecine fœtale regroupe l'ensemble des pratiques médicales, notamment cliniques, biologiques et d'imagerie visant à diagnostiquer, évaluer et parfois traiter *in utero* des pathologies graves pouvant impacter le développement du fœtus ou la santé de l'enfant à naître. En France, le diagnostic prénatal (DPN) est encadré par la loi de bioéthique de 1994, dont la dernière révision date de 2021. Les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN), agréés par l'Agence de la Biomédecine (ABM, selon les critères définis par le décret du 28 mai 1997), assurent une prise en charge experte et multidisciplinaire sur tout le territoire. Les dossiers des patient(e)s ayant un antécédent (ATCD) familial de maladie à risque d'être transmis à l'enfant à naître (**figure 1**) ou pour lesquelles une malformation fœtale est mise en évidence lors de la grossesse (**figure 2**), sont systématiquement référées au CPDPN le plus proche qui a pour mission de rendre un avis et de proposer une conduite à tenir. Le CPDPN valide l'indication de recours à un DPN invasif ou non invasif ou à un DPI et statue sur les demandes d'interruptions médicales de grossesse. Les activités du CPDPN, tout comme celles du diagnostic préimplantatoire (DPI), font l'objet d'un suivi annuel transmis à l'ABM. Le décret d'application des

recommandations de bonnes pratiques a été actualisé avec l'ABM et la fédération des CPDPN pour intégrer les évolutions médicales et éthiques (Arrêté du 10 mars 2025 modifiant l'arrêté du 1er juin 2015).

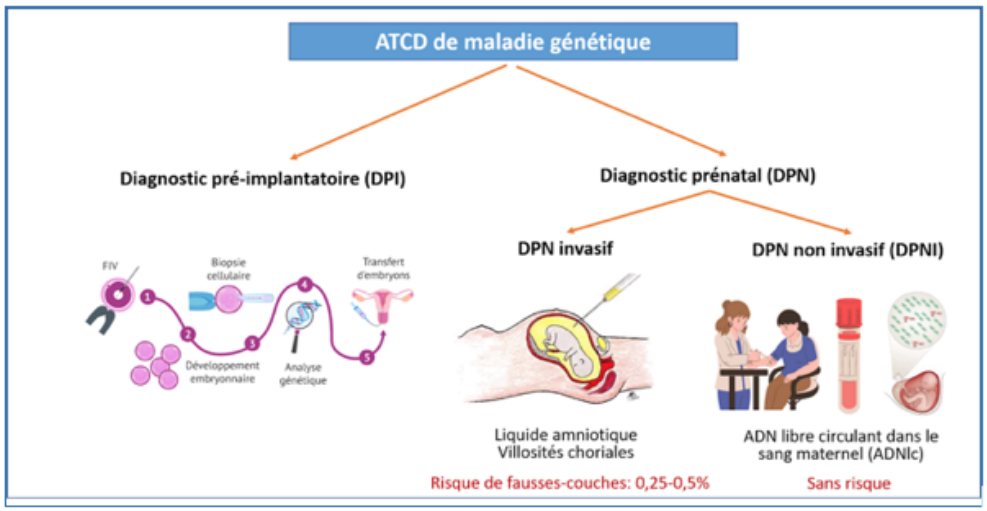


Figure 1 – Antécédent de maladie génétique - parcours de soin en DPN

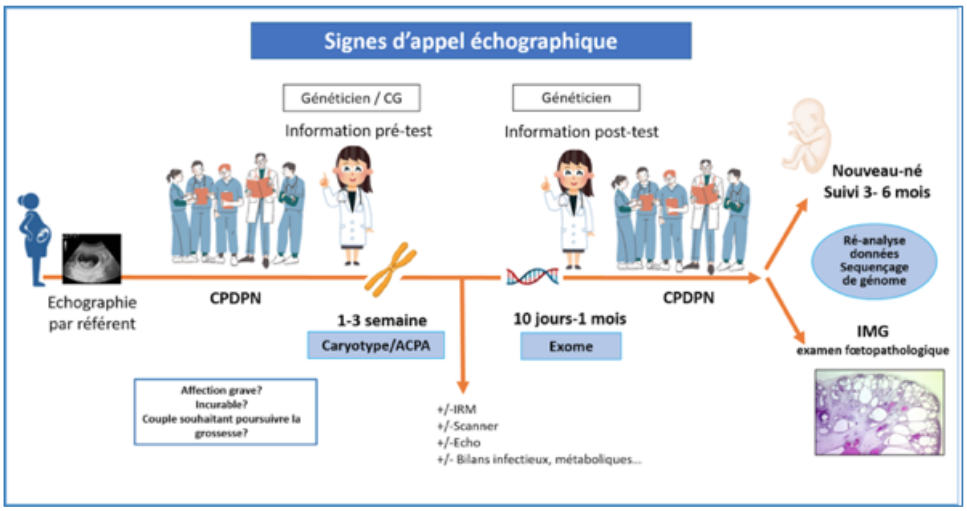


Figure 2 – Signes d'appel échographique - parcours de soin en DPN

4.1.2) Place du généticien et du conseiller en génétique

Dans les parcours de DPN et DPI, le généticien et le conseiller en génétique (CG) jouent un rôle central et complémentaire. Le généticien intervient en tant que médecin spécialiste, habilité à poser l'indication d'un examen génétique prénatal, à prescrire les analyses et à restituer les résultats au(x) futur(s) parent(s) en délivrant une information médicale éclairée. Le CG assure des missions organisationnelles et relationnelles essentielles : soutien et information du/des parents, coordination des prélèvements, préparation des dossiers, voire prescription selon protocoles. Son intégration au sein du CPDPN facilite les échanges, accélère les démarches et améliore l'accompagnement des couples dans des situations souvent complexes. Le généticien est amené dans certaines situations à revoir le/les parents en post-natal / post-mortem pour assurer le suivi multidisciplinaire et la poursuite des investigations.

4.1.3) Les activités de génétique biologiques (Annexe 1)

En France, les activités biologiques sont strictement encadrées et réalisées dans des laboratoires de génétique accrédités et autorisés par les Agences Régionales de Santé (ARS) pour le DPN (https://anpgm.fr/media/documents/BP-ANPGM_002_DPN.pdf) et par l'ABM pour le DPI. L'agrément des praticiens est délivré par l'ABM pour chaque activité spécifique (marqueurs sériques, biochimie, maladies infectieuses, cytogénétique, génétique moléculaire, DPI, DPNI). Les analyses portent sur des prélèvements invasifs (liquide amniotique, trophoblaste, sang fœtal) ou non invasifs (examens de génétique sur ADN fœtal libre circulant (ADNlc)). En 2025, 45 laboratoires sont autorisés pour la cytogénétique prénatale, 47 pour la génétique moléculaire, 32 pour les analyses sur ADNlc, et 5 centres pour le DPI (https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/liste_ets_autorises_dpn_100325.pdf), avec un suivi annuel rigoureux des activités. Le DPN concerne des diagnostics ciblés, dans le contexte d'une pathologie génétique familiale connue, ou non ciblés dans le contexte de signes d'appel échographiques, notamment basés sur les panels de gènes ou le séquençage d'exome, dont la prescription augmente de façon importante chaque année (***Annexe 2***). En 2023, plus de 124 000 dépistages prénataux non invasifs chromosomiques (DPNI-chr) ont été réalisés (https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-des-laboratoires-realisant-les-examens-de-recherche-daneuploidie-par-analyse-dadn-libre-0), principalement en seconde intention pour les trisomies 13, 18 et 21. Le DPNI des maladies monogéniques (DPNI-M) s'impose de plus en plus comme une alternative fiable aux techniques invasives dans les contextes familiaux à risque avec des limites concernant le parent porteur (DPNI d'exclusion des variants paternels ou *de novo*) ou le type de remaniement. Le DPI permet de rechercher chez l'embryon conçu par des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP), une anomalie génétique familiale préalablement identifiée afin de ne transférer que les embryons indemnes de cette pathologie. Chaque année, environ 800 femmes bénéficient de cette prise en charge dans un des 5 centres français avec 1000 à 1500 transferts embryonnaires et plus de 300 naissances (https://rams.agence-biomedecine.fr/diagnostic-preimplantatoire). Seules les anomalies responsables de la pathologie familiale peuvent être recherchées par des techniques ciblées.

4.1.4) Place de l'examen fœtopathologique

L'examen fœtopathologique (EFP) est une étape importante dans le parcours de soin après une interruption médicale de grossesse (IMG) ou une mort fœtale *in utero* (MFIU). Il permet d'affiner le diagnostic grâce à une analyse complète du fœtus (externe, interne, radiologique et histologique) et du placenta, apportant des informations supplémentaires dans 15 à 45 % des cas par rapport à l'échographie (**Thayyil S et al., BMC Pediatr. 2011, PMID: 22192497**). L'EFP est déterminant pour porter l'indication des examens génétiques complémentaires, notamment du séquençage de génome, évaluer le risque de récurrence et orienter la prise en charge des grossesses futures des couples et de leur famille. Il permet également de réaliser des prélèvements supplémentaires pour la réalisation de ces analyses. Des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) de discussion des dossiers après une IMG ou une MFIU, sont organisées dans certains centres et permettent aux obstétriciens, généticiens et fœtopathologistes de proposer une conduite à tenir collégiale.

4.2) Dynamiques actuelles

La génétique prénatale évolue rapidement, portée par des innovations technologiques, une restructuration organisationnelle et des questionnements éthiques croissants.

4.2.1) Evolution de l'organisation des laboratoires

La structuration des laboratoires de diagnostic génétique a été marquée ces dernières années par une convergence des techniques vers des outils communs, avec une logique d'optimisation des ressources, d'harmonisation des pratiques analytiques et de renforcement de la réactivité face à une demande croissante. Par ailleurs, les collaborations entre centres hospitaliers et laboratoires privés ont augmenté, notamment pour le DPNI-chr et les tests pangénomiques tels que l'exome prénatal. Cela soulève des enjeux de coordination, d'harmonisation des pratiques, d'accès, de stockage, de partage et de sécurité des données, de contrôle qualité, et d'équité d'accès aux analyses.

4.2.3) Recours croissant au DPNI-M (Annexe 3)

Grâce à des méthodes sensibles et spécifiques vis-à-vis de la recherche d'évènements rares, telles que la PCR digitale et le NGS (Next Generation Sequencing), le DPNI d'exclusion des maladies monogéniques répond à des indications de plus en plus larges et atteint aujourd'hui une sensibilité proche de 99 % et une spécificité de 100 %. Le réseau national des laboratoires hospitaliers proposant le DPNI d'exclusion des maladies monogéniques, aujourd'hui le plus important d'Europe, a réalisé plus de 1500 DPNI depuis 2017. La généralisation de cette approche à l'ensemble des maladies monogéniques, quel que soit le mode de transmission, la nature ou la localisation de l'anomalie génétique, est un enjeu actuel afin de pouvoir proposer à tous les couples à risque un accès équitable à ces procédures non invasives.

4.2.4) Dynamique du DPI

La demande de prise en charge en DPI est croissante, souvent pour des indications familiales uniques, et la file d'attente reste importante malgré une diminution globale des délais. La nécessité d'intégrer un don de gamètes dans certaines situations, plus fréquente depuis l'ouverture récente de l'AMP à toutes les femmes, ajoute une étape dans les parcours en DPI nécessitant une coordination avec le CECOS. À l'étranger, des pratiques comme le DPI des aneuploïdies (DPI-A ; **Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Fertil Steril. 2024, PMID: 38762806; ESHRE Add-ons working group ; Lundin K et al. Hum Reprod. 2023, PMID: 37747409**) et, plus récemment, le DPI polygénique, dont l'intérêt médical n'est pas validé, suscitent des interrogations éthiques. Par ailleurs, des approches plus globales se développent (SNP-array, NGS) pour standardiser les techniques et prendre en charge plus de femmes dans des délais plus courts, notamment dans les doubles indications et pour les remaniements complexes (inversions, anneaux) aujourd'hui non accessibles à la technique de FISH. Ces exemples sont aujourd'hui autant de refus de prise en charge ou d'échec en DPI pour des impasses technologiques en France.

4.2.5) Enjeux liés à l'utilisation de techniques pangénomiques en prénatal

L'accès élargi au séquençage a significativement réduit l'errance diagnostique, mais impose une réflexion concernant son accès, les indications, la gestion des données incidentes et des variants de signification incertaine (VSI). La gestion des données incidentes en prénatal fait l'objet de réflexions (ABM, FFGH).

4.3) Points forts et difficultés rencontrées

4.3.1) Points forts

Un cadre médical et juridique structurant

La prise en charge intégrale des patientes par l'Assurance Maladie incluant le suivi de grossesse, les examens biologiques et fœtopathologiques assure théoriquement un accès équitable aux soins.

La loi de bioéthique constitue un cadre sécurisant pour les pratiques. La possibilité d'IMG jusqu'au terme permet notamment de réaliser les explorations diagnostiques nécessaires sans précipitation et de laisser aux patientes du temps de réflexion.

Une évaluation régulière des pratiques et une formation continue

Les rapports annuels d'activité à l'Agence de la biomédecine permettent un suivi rigoureux et transparent des pratiques en DPN/DPI.

Des contrôles de qualité nationaux ou européens sont organisés (caryotype, FISH, ACPA, DPNI-chr, biologie moléculaire), adossés à un référentiel français et des guides de bonnes pratiques régulièrement évalués (ex. https://anpgm.fr/media/documents/BP-ANPGM_002_DPN.pdf; https://acpa-achropuce.com/wp-content/uploads/2020/11/Guide-bonnes-pratiques-DPN-version2.2-nov-2020.pdf, http://www.eaclf.org/docs/GBPcyto/GBPC-ACLF_15122021.pdf).

Les sociétés savantes assurent un réseau actif de formation continue, indispensable pour maintenir les compétences face à l'évolution rapide des techniques et des indications.

Organisation multidisciplinaire et territoriale efficace

Les CPDPN reposent sur une collaboration étroite entre échographistes, gynécologues obstétriciens, sage-femmes, généticiens, conseillers en génétique, biologistes, fœtopathologistes, pédiatres néonatologistes, spécialistes d'organes, psychologues, garantissant des décisions concertées.

La France bénéficie d'un bon niveau d'échographie de dépistage et d'un réseau de fœtopathologistes reconnus (SOFFOET).

L'implication des laboratoires de proximité dans les CPDPN permet une meilleure réactivité et une restitution clinico-biologique adaptée. Leur maillage territorial, associé à des Centres de Référence Maladies Rares, favorise l'expertise de pointe.

Le DPNI d'exclusion des maladies monogéniques et le DPI sont organisés en réseaux nationaux efficaces, garantissant la répartition des indications et l'optimisation de la prise en charge sur l'ensemble du territoire.

4.3.2) Difficultés et freins actuels

Une offre de soins inégalement répartie sur le territoire
Il existe une grande hétérogénéité concernant les échographies de référence et l'accès à la fœtopathologie, qui souffre d'un manque de moyens et de personnel auxquels s'ajoute une tarification à l'acte (CCAM) sous-évaluée.
L'offre en génétique prénatale (ACPA, exome) est également inhomogène en terme de délais de rendu, allant de quelques jours à quelques semaines en fonction des laboratoires : 3.8 +/- 1.1 semaines pour l'exome prénatal d'après l'enquête réalisée par le groupe de travail AnDDI-Rares - commission transversale fœtopathologie ; 11.55 j en moyenne pour l'ACPA d'après le bilan du Réseau Achropuce (***Annexe 4***). De même, le délai de rendu varie selon les techniques utilisées pour un même examen (exemple : recherche des variations fréquentes de *CFTR* vs séquençage complet du gène).

Des contraintes réglementaires et organisationnelles qui freinent le développement de l'offre

L'ordonnace Ballereau et les conditions strictes d'agrément, comme l'obligation d'une année de formation dans un centre de DPI, compliquent le recrutement des praticiens et l'ouverture de

nouveaux centres. Par ailleurs, la frontière de plus en plus floue entre les activités de cytogénétique et de biologie moléculaire complexifie les bilans d'activité. Enfin, l'évolution des procédures de DPI reste entravée par des restrictions (par exemple anomalie chromosomique entraînant des FCS à répétition sans une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint) ou des décisions juridiques limitant l'amélioration des connaissances de la biologie de l'embryon humain et des pratiques (par exemple PHRC sur le DPI-A et sur le transfert nucléaire interrompus sur décision de justice). De plus, les questions concernant le devenir des embryons porteurs hétérozygotes dans les maladies récessives notamment liées à l'X, ou celui des embryons indemnes de la pathologie familiale, mais non HLA-compatibles, persistent.

Des moyens humains et financiers insuffisants

Le manque de praticiens (cliniciens et biologistes), de techniciens de laboratoire, de bio-informaticiens, de conseillers en génétique, de généticiens et de fœtopathologistes ralentit les diagnostics, situation aggravée par la complexité et les prescriptions croissantes des examens pangénomiques (consultations pré et post-test, interprétation). En DPI, les délais d'attente s'étendent actuellement de 6 à 24 mois, en fonction des indications et des centres. Le coût élevé de certaines analyses, comme le séquençage de génome ou les sondes d'hydrolyse pour le DPNI-M, non pris en charge par la nomenclature actuelle, freinent leur développement malgré leur intérêt médical évident.

4.4) Perspectives pour l'avenir à l'horizon 5-10 ans

La génétique prénatale connaît une évolution rapide portée par les progrès technologiques et une demande croissante des patientes pour des diagnostics de plus en plus précoces et précis. Elle devra être accompagnée de l'**augmentation des capacités d'analyse et des moyens humains, notamment une augmentation du nombre de biologistes, de techniciens, de conseillers en génétique et de psychologues ayant une activité de diagnostic prénatal et préimplantatoire.**

4.4.1) Vers un séquençage de génome généralisé en prénatal

À court terme (1-2 ans), la généralisation du séquençage du génome devrait permettre l'analyse du génome fœtal devant des signes d'appel échographiques. Cette perspective soulève plusieurs questions, notamment celle de la place du génome entier en première intention par rapport aux techniques plus traditionnelles comme le caryotype, l'ACPA, les panels de gènes ou le séquençage de l'exome. Le maintien de ces techniques est néanmoins indispensable pour les études de confirmation ou familiales. Le choix de la technique pourrait reposer sur une stratégie dynamique / séquentielle basée sur des arbres décisionnels en fonction des indications (terme de la grossesse et signes d'appels échographiques).

Par ailleurs, le développement de techniques telles que le RNAseq et l'étude de la méthylation, voire d'autres tests fonctionnels en prénatal, devraient permettre d'augmenter le rendement diagnostique, notamment en diminuant le nombre de VSI.

A plus long terme, le développement de tests pangénomiques sur ADNlc ouvrira la possibilité de diagnostics non invasifs devant des signes d'appels échographiques (**Qi Y et al. J Transl Med. 2024, PMID: 39080705**), voire de dépistage des maladies monogéniques dites "actionnables" en période prénatale, comme déjà envisagé dans certains pays (**Cohen JL et al. Am J Hum Genet. 2025, PMID: 40209713; Liscovitch-Brauer N et al. Prenat Diagn. 2024, PMID: 38687007**). Cela pourrait ouvrir la voie à un décalage vers la période fœtale du dépistage à grande échelle et soulève de nombreuses questions concernant la stratégie de mise en place, d'information, de rendu de tels résultats et les ressources nécessaires, qui imposeront un encadrement éthique rigoureux en concertation avec les CPDPN, ainsi qu'une coordination entre laboratoires privés et hospitaliers.

4.4.2) Structuration des laboratoires et accès équitable aux examens de génétique

L'un des enjeux majeurs de cette décennie sera l'organisation territoriale de l'offre de diagnostic génétique prénatal. L'intégration du séquençage de génome prénatal dans les laboratoires de biologie médicale (LBM) nationaux de génomique SeqOIA et AURAGEN est une piste, mais des laboratoires régionaux (déjà en lien avec les CPDPN) pourraient également en être une, l'essentiel étant d'assurer une équité d'accès sur l'ensemble du territoire. Un modèle ouvert permettrait de mutualiser les expertises et de faciliter la réanalyse des données en fonction de nouvelles anomalies ou signes échographiques. Une telle organisation devrait tenir compte des enjeux de protection des données, de la nécessité de rendu de résultats et de la réanalyse dans des temps courts en lien avec le temps de la grossesse et inclure le cas échéant les éventuels laboratoires privés dans un souci d'harmonisation des pratiques.

4.4.3) Vers l'extension des tests sur ADNlc à de nouvelles indications

Initialement centré sur la détection de la trisomie 21, le DPNI-chr connaît une extension progressive à d'autres anomalies chromosomiques. Son application à un spectre élargi de pathologies, incluant les aneuploïdies rares et les microdélétions, sera conditionnée par la validation de performances analytiques robustes, des critères éthiques clairs et une vigilance concernant des pathologies de pénétrance incomplète et expressivité variable qui posent la question du rapport-bénéfice/risque, en particulier dans un contexte de dépistage.

Par ailleurs, la technologie pangénomique de DPNI-chr pourrait trouver des applications dans de nouvelles situations cliniques, telles que les fausses couches ou les MFIU, en apportant des informations génétiques essentielles sans recourir à des prélèvements invasifs. Certaines anomalies chromosomiques rares confinées au placenta et dépistées par ces analyses pourraient également avoir un impact sur le suivi de la grossesse, pouvant permettre le dépistage de situation à haut risque de pré-éclampsie par exemple.

À l'horizon de 5 à 10 ans, il sera sans doute envisageable d'étendre le DPNI-M à l'ensemble des maladies monogéniques en généralisant les approches basées sur le RHDO. Ceci nécessitera la généralisation préalable du séquençage par panel de capture ciblé (horizon 2 ans) ou du génome entier (horizon 5 ans), ainsi que l'utilisation accrue des technologies dites « long-read », qui permettront de phaser les haplotypes parentaux à risque avec les variants pathogènes d'intérêt (horizon 5 ans).

Enfin, l'ADNlc pourrait être exploité comme biomarqueur pour d'autres pathologies materno-fœtales (infections virales, pathologies placentaires), ce qui en ferait un véritable outil de médecine prédictive et de surveillance. Ainsi, dans les dix prochaines années, il pourrait devenir l'examen de première intention dans la stratégie de diagnostic / dépistage prénatal, conditionné par un impératif économique et une simplification du parcours de soin.

4.4.4) Vers une optimisation du DPI

Pour répondre à la demande croissante de DPI, 3 axes principaux se dessinent.

1- **Renforcer les moyens financiers et humains des centres de DPI.**

2- **Réorganiser l'activité,** notamment en déconnectant le diagnostic génétique de la temporalité de l'AMP. Grâce à la **vitrification des embryons** après biopsie du trophectoderme, l'analyse peut être différée, permettant une planification et une optimisation de la charge de travail. Cette organisation nécessite le renfort des laboratoires d'AMP pour la vitrification.

3- Autoriser, comme ce qui est fait ailleurs dans le monde, l'**acheminement des cellules embryonnaires** d'un centre AMP vers un laboratoire de génétique distant (transport-PGT), ce qui pourrait accroître l'accessibilité du DPI au plus proche des patients. Cela permettrait de ne pas multiplier les laboratoires de génétique préimplantatoire qui sont onéreux (laboratoire en surpression, équipements coûteux…).

4- **Sur le plan technologique, développer des outils communs** pour les diagnostics monogéniques et chromosomiques (SNP-array, NGS) afin de simplifier les procédures et mutualiser les compétences cytogénétique et moléculaire.

5- **Adapter la loi aux spécificités du DPI** :

· Permettre le DPI dans les situations entraînant des FCS à répétitions (sans une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint).

· La législation actuelle limite l'utilisation de certaines techniques commerciales qui analysent l'ensemble du génome, ce qui rendrait nécessaire la mise en place de filtres bio-informatiques adaptés à l'anomalie ciblée.

· Une évolution réglementaire permettant la collaboration entre entités juridiques différentes est nécessaire pour permettre le transport-PGT dans un cadre sécurisé.

4.5) Impact sur la Formation

L'intégration du circuit des prescriptions génomiques au sein des CPDPN est essentielle pour garantir un accès rapide, cohérent et harmonisé aux analyses génétiques prénatales, et permettre une information éclairée aux familles. Cela implique une montée en compétence des différents acteurs : les obstétriciens et sage-femmes doivent être formés à la génomique pour comprendre les indications et les résultats, et accompagner les patientes de manière adéquate. De même, les biologistes doivent élargir leur expertise à la médecine fœtale et à la syndromologie afin d'optimiser la pertinence et la qualité de leurs analyses. Enfin, les CG auront un rôle clé croissant à l'interface de la génétique clinique et des professionnels des CPDPN justifiant une formation spécialisée à mettre en place. La formation et l'information des professionnels de santé sur le DPI sont indispensables pour orienter les couples éligibles vers cette option lorsqu'elle est justifiée, tout en assurant un accompagnement éthique et personnalisé.

Conclusion

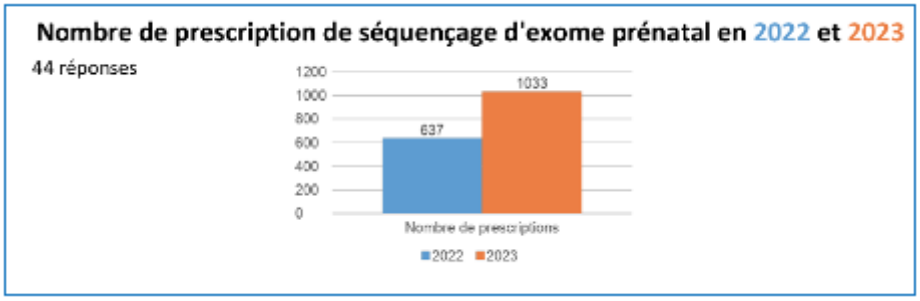
Portés par un cadre légal structurant et une organisation multidisciplinaire territorialisée, les parcours en DPN et DPI permettent aujourd'hui une prise en charge experte et concertée des situations à risque. L'essor des approches non invasives, des tests pangénomiques et l'intégration croissante des innovations technologiques ouvrent des perspectives majeures, tant pour le raccourcissement de l'errance diagnostique que pour l'amélioration du conseil génétique et du pronostic. La fœtopathologie, en assurant l'analyse fine des anomalies après échec de grossesse, joue un rôle clé dans la confirmation diagnostique, l'enrichissement des bases de données cliniques et l'orientation du conseil génétique.

Dans les dix prochaines années, la génétique prénatale pourrait évoluer vers une médecine prénatale génomique, personnalisée, moins invasive, et largement accessible. Néanmoins, ces avancées se heurtent à des inégalités d'accès, des contraintes réglementaires et un manque de ressources humaines. La structuration d'une offre homogène, équitable et éthique à l'échelle nationale, couplée à des investissements soutenus dans les moyens humains et techniques, constitue un enjeu clé pour répondre aux attentes des couples et aux défis du futur. Pour que ces avancées se traduisent en bénéfices concrets pour les patientes, elles devront s'accompagner de choix politiques forts en matière d'investissement, d'organisation, de réglementation, d'éthique, d'actions de formations et de communication auprès des professionnels de santé et de la population (médias professionnels et associations de patients notamment).

Annexes

Annexe 1 : résumé de l'activité de DPN en 2023 (d'après les chiffres de l'ABM; https://rams.agence-biomedecine.fr/media/5397)

Annexe 2 : nombre de prescriptions de séquençage d'exome prénatal en 2022 et en 2023 en France (d'après l'enquête réalisée par le groupe de travail AnDDI-Rares - commission transversale foetopathologie)



Annexe 3 : nombre de DPNI réalisés chaque année entre 2017 et 2025 pour des maladies associées à des mutations de novo, des maladies dominantes et des maladies récessives (sources : Dr Juliette Nectoux (en gris) pour l'activité réalisée à Cochin et ABM (en rouge), pour l'activité de l'ensemble des laboratoires hospitaliers proposant le DPNI d'exclusion des maladies monogéniques. Ces chiffres illustrent l'évolution importante de l'activité.

Annexe 4 : délai moyen de rendu d'un dossier d'ACPA (source bilan du réseau Achropuce 2024 https://www.google.com/url?q=https://acpa-achropuce.com/wp-content/uploads/2024/12/R-NICOLLE-V-MALAN-Bilan_AchroPuce.pdf&sa=D&source=docs&ust=1750244949631082&usg=AOvVaw1ZnDxfBUWgN1sxKY87uOMU)

5) Oncogénétique

5.1) Définition et particularités réglementaires

L'oncogénétique a pour champ d'étude et d'exercice les prédispositions génétiques aux cancers. Sa vocation première est d'estimer un risque tumoral et de faire des recommandations de prise en charge adaptée, chez des personnes indemnes ou atteintes de cancer. On estime que 5 à 10 % des cancers diagnostiqués sont liés à des prédispositions héréditaires de transmission mendélienne le plus souvent dominante. Ces cancers sont souvent découverts à un âge plus précoce que l'âge de diagnostic dans la population générale, avec un risque d'apparition de tumeurs multiples tout au long de la vie. Ces formes héréditaires sont dues à des anomalies génétiques constitutionnelles le plus souvent mono-alléliques touchant des gènes de prédisposition et donc transmissibles à la descendance. A ce jour, plus de 80 gènes de prédisposition héréditaire au cancer ont été identifiés et leur étude s'inscrit dans la pratique médicale.

L'examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles d'une personne à des fins médicales dans le cadre des prédispositions au cancer est soumis à la réglementation française qui encadre les pratiques en génétique médicale (Consentement, information préalable, particularité des tests chez les personnes asymptomatiques… ; voir page 46). La dernière révision de la loi de bioéthique (articles L. 1130-1 à L. 1133-10 du code de la santé publique) renforce, entre autres, le mécanisme d'information de la parentèle et aborde

l'information préalable requise avant tout test tumoral (somatique) pouvant déboucher sur l'identification d'une altération constitutionnelle. Elle autorise également les analyses à partir de tissus chez les personnes décédées, s'il existe un bénéfice pour la famille, et en l'absence d'opposition exprimée par la personne de son vivant. Ces deux derniers points concernent particulièrement l'oncogénétique dont il faut souligner le caractère « actionnable » pour les patients et leurs apparentés.

Par ailleurs, dans le cadre de la réforme des autorisations de traitement du cancer, les établissements de santé dans lesquels sont traitées les personnes atteintes de cancer doivent disposer d'une autorisation spécifique délivrée par leur Agence régionale de santé (ARS). Parmi les critères qualité à respecter figure l'accès aux consultations d'oncogénétique en interne ou via un adressage dans un autre centre (décret n°2022-689 du 26 avril 2022, article. R. 6123-91-5).

Il faut souligner certaines spécificités de l'activité clinique d'oncogénétique par rapport à la génétique générale.

- L'incidence de certains cancers se traduit par des agrégations familiales de cancers parfois fortuites et un risque de phénocopie (cancer sporadique au sein d'une famille ou il existe par ailleurs une prédisposition) important ce qui a pour résultat un taux de mutations identifiées globalement faible.

- Le caractère le plus souvent multifactoriel du cancer nécessite une évaluation individuelle du niveau de risque de risque au-delà de l'histoire familiale et des résultats génétiques en utilisant des modèles combinatoires.

- Des prises en charges spécifiques liées au haut risque de cancer sont mises en place dans des circuits adéquats de dépistage et de prévention, quel que soit le résultat des analyses génétiques et doivent être suivies et réévaluées au cours du temps.

5.2) Etat des lieux

5.2.1) Organisation des réseaux

Historique

L'oncogénétique est une discipline médicale qui a émergé avec l'identification des premiers gènes de prédisposition aux cancers à la fin des années 1980. A partir de 1991, les premières consultations d'oncogénétique se sont organisées sous l'impulsion du groupe Génétique et Cancer (GGC), créé au sein de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC à l'époque, aujourd'hui UNICANCER).
A partir de 2003, dans le cadre des trois Plans cancer, des appels à projets successifs ont été lancés par le ministère de la Santé afin de structurer le dispositif d'oncogénétique qui comprend l'accès aux consultations d'oncogénétique, les laboratoires de génétique constitutionnelle et les réseaux de suivi afin d'assurer une couverture géographique et une équité d'accès via un soutien financier.
Dès 2005, l'Institut National du Cancer (INCa) a pris en charge le suivi et l'animation du dispositif, en particulier en organisant le recueil annuel des données d'activité.
Les consultations ont été initialement soutenues sur notification DGOS 2002 puis via différents appels à projets en 2003, 2004,2007,2010 pour le renforcement des consultations d'OG avec quelques indexations à l'activité au fil de l'eau, avec pour objectif de favoriser une organisation en réseau et d'améliorer l'accès au dispositif.

Les laboratoires ont été soutenus via trois appels à projets en 2003, 2004 et 2007 avec pour objectif de conforter l'accès aux tests de prédisposition génétique en oncogénétique. A partir de 2015, les MIG spécifiques ont cessé et la tarification RIHN a été appliquée.

En 2009 et en 2012, deux appels à projets portés par l'Institut et financés par la DGOS ont permis la mise en place de programmes de suivi régionaux et interrégionaux pour coordonner et faciliter le suivi et la prise en charge multidisciplinaire des personnes à très haut risque de cancer. Outre leur mission de coordination du suivi, ils doivent assurer également une activité de recours et d'expertise pour les cas difficiles.

Le financement de l'oncogénétique repose donc essentiellement sur les fonds propres des établissements et sur un financement complémentaire par des missions d'intérêt général (MIG). Ces soutiens ont permis la mise en place progressive sur l'ensemble du territoire du dispositif national d'oncogénétique associant les consultations, les laboratoires, et les programmes de suivi.

Cartographie actuelle

Aujourd'hui, le dispositif national d'oncogénétique est composé d'une cinquantaine d'établissements ou associations d'établissements soutenus par l'INCa qui regroupent environ 145 sites donnant accès à ces consultations d'oncogénétique (CHU, CH, CLCC, établissements privés), répartis sur tout le territoire (annexe 1). Ces sites travaillent en étroite collaboration avec les 26 laboratoires répertoriés par l'INCa qui effectuent les analyses moléculaires pour l'oncogénétique constitutionnelle (annexe 2).
Dix-sept programmes régionaux et interrégionaux viennent compléter le dispositif d'oncogénétique (annexe 3).

Il faut noter que certains champs de l'oncogénétique se sont développés et organisés dans le cadre de réseaux spécifiques, labellisés par la DGOS et l'INCa, financés dans leurs premières années de fonctionnement. C'est le cas par exemple de l'oncogénétique des tumeurs neuroendocrines avec le Réseau TENgen, labellisé en 2003 et issu de la société savante GTE (Groupe d'étude des tumeurs endocrines) créée en 2002. D'autres réseaux ont leur propre structuration et leurs particularités. Par exemple en oncologie hématologique une structuration se met en place depuis 2020 avec deux problématiques particulières : 1) le contexte de greffe de moelle osseuse qui fait de l'exploration génétique familiale une « urgence génétique » afin d'identifier les potentiels donneurs intrafamiliaux en excluant un donneur qui serait lui-même porteur de la prédisposition familiale ; 2) la complexité diagnostique pour accéder à des échantillons non contaminés par des cellules sanguines leucémiques (annexe 4).

De la même façon, l'oncogénétique pédiatrique s'est structurée au niveau national via la Société Française de lutte contre les cancers de l'Enfant et de l'Adolescent (SFCE). En effet, outre les enjeux éthiques et réglementaires particuliers en oncogénétique pédiatrique, les syndromes de prédisposition aux cancers qui affectent les enfants et les adolescents présentent plusieurs spécificités qui les distinguent des prédispositions aux cancers de l'adulte. Ils sont souvent rares et syndromiques, associant un risque de tumeur et des anomalies du développement. Il y a donc un lien étroit avec le domaine des maladies rares et la nécessité d'une approche diagnostique pluridisciplinaire et pangénomique, expliquant une adhésion rapide au Plan France Médecine Génomique 2025, largement intégré aux circuits de soins en oncopédiatrie (annexe 5).

Les laboratoires d'oncogénétique académiques (annexe 2)

En lien avec les consultations, ils ont pour objectif d'identifier les personnes prédisposées héréditairement au cancer, qu'il s'agisse de personnes malades (cas index ou apparentés malades) ou de membres non malades de leur famille (apparentés asymptomatiques). En 2020, le rapport de l'INCa recensait l'analyse de 29 490 cas index, rendue possible par la mise en œuvre dès 2013 du séquençage de nouvelle génération (NGS) à visée diagnostique dans les laboratoires d'oncogénétique. Le NGS a considérablement accru les capacités

d'analyses et a permis une nette réduction des délais de rendus des résultats qui sont aujourd'hui compatibles avec un rendu à visée théranostique. Aujourd'hui, la technique NGS est utilisée en routine par l'ensemble des laboratoires. Le Groupe Génétique et Cancer associé à d'autres groupes ou réseaux spécifiques pour certains cancers ou tumeurs rares, participe à la définition des panels de gènes de référence pour chaque indication de prédisposition au cancer.
Les laboratoires d'oncogénétique sont aujourd'hui dans leur grande majorité, identifiés comme Laboratoire de Biologie Médicale de Référence. Certains d'entre eux participent aux activités des plateformes de génétique tumorale. Les laboratoires d'oncogénétique ont également pour mission de proposer des analyses complémentaires dédiées à poursuivre les investigations, en cas 1) d'identification d'un variant de signification inconnue par la mise en œuvre de tests fonctionnels, 2) en l'absence d'altération pathogène identifiée dans un contexte évocateur de prédisposition, par la mise en œuvre de techniques de séquençage permettant des explorations plus complètes (Séquençage de long-read, RNAseq). Nombre de ces laboratoires d'oncogénétique sont membres du consortium FrOG qui garantit une harmonisation des interprétations des variants dans un contexte diagnostique (cf. après).

Plateformes de génétique tumorale et analyses à visée théranostique

Les plateformes de génétique tumorale soutenues par l'INCa ont été mises en place dès 2006 dans le cadre du Plan Cancer qui avait pour objectif de démocratiser l'accès au diagnostic moléculaire en oncologie. Au fil des années, leur rôle s'est élargi avec l'essor de la médecine personnalisée et l'évolution des technologies. L'INCa a ainsi renforcé son soutien financier et organisationnel pour garantir une couverture nationale homogène, la montée en compétence des équipes, et la standardisation des analyses. Aujourd'hui, ces 28 plateformes qui regroupent 117 laboratoires sont au cœur du dispositif de soins en cancérologie (annexe 6). Quarante laboratoires réalisent les analyses chromosomique et génomique en onco-hématologie. Ces analyses tumorales permettent d'identifier les altérations génétiques des tumeurs afin de proposer des traitements ciblés adaptés à chaque patient dans une logique de médecine de précision. Les analyses tumorales sont faites à visée diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique. On parle alors d'analyse à visée théranostique. Les résultats des examens tumoraux peuvent dans certains cas conduire à suspecter une prédisposition héréditaire. En outre, ils sont une aide à l'analyse familiale et à l'interprétation des résultats des analyses constitutionnelles (ex : signatures HRD, statut MMR tumoral, perte d'hétérozygotie à un locus d'intérêt, comparaison de tumeurs multiples).

Place du Plan France Médecine Génomique 2025

Un des objectifs du Plan France Médecine Génomique (PFMG) 2025, est d'intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins en oncologie, notamment dans certaines indications comme les cancers pédiatriques, les tumeurs rares ou les cancers en impasse thérapeutique. Il vise à élargir l'accès au séquençage très haut débit pour caractériser de manière plus fine les altérations génétiques des tumeurs afin de poser les bases d'une médecine de précision. Au côté de l'oncologie tumorale, deux préindications oncogénétiques, portées par le Groupe Génétique et Cancer, ont pour objectif l'identification de prédispositions dans des situations très évocatrices et inexpliquées par les analyses habituelles. Il s'agit de patients ayant un âge extrêmement jeune au diagnostic de cancer pour qui sont réalisées des analyses en trio ou de patients qui ont une histoire familiale particulièrement évocatrice de prédisposition au cancer pour lesquels des analyses génomiques familiales sont proposées. La structuration initiale des préindications d'oncogénétique repose essentiellement, à l'image des maladies rares, sur l'analyse des seuls ADN constitutionnels. Cependant l'analyse intégrée des tumeurs est indispensable et a été récemment introduite avec la limite pour l'instant de devoir disposer de prélèvements congelés. Ces situations sont discutées en RCP nationale, en amont de la prescription et en aval avec les résultats des analyses qui sont

réalisées sur l'une des deux plateformes de séquençage à très haut débit (SeqOIA et AURAGEN) déployées en France. Les prescriptions des examens pangénomiques dans le cadre du Plan France Médecine Génomique s'intègrent dans le circuit des consultations d'oncogénétique. Deux autres pré-indications concernent les hémopathies et combinent des enjeux thérapeutiques et de conseil génétique. La première portée par le CIGAL (Cooperative Intergroup for Advances in Leukemia) est intitulée leucémies aiguës de l'adulte avec histoire familiale. La seconde prédisposition aux hémopathies malignes de l'enfant et de l'adolescent est portée par la SFCE (Société Française des Cancers de l'Enfant).Ces pré-indications ont leurs propres RCP (Les préindications et leur mise en place – PFMG 2025).

5.2.2) Volumes d'activité

Consultations et laboratoires

Depuis 2003, le nombre de consultations d'oncogénétique n'a cessé de progresser pour atteindre plus de 104 000 en 2023 (source INCa, annexe 7). Cette augmentation constante s'explique d'une part parce que de nouvelles familles prédisposées héréditairement à un cancer sont identifiées (corrélé à l'augmentation de l'incidence de certains cancers) et, d'autre part, parce que les critères d'accès à ce type de consultation et l'efficacité des stratégies de dépistage sont mieux connus des professionnels de santé. De plus, les consultations d'oncogénétique jouent aujourd'hui un rôle central au sein du parcours de soins des malades, notamment dans le cadre de certaines thérapies ciblées comme les inhibiteurs de PARP qui sont préférentiellement indiqués dans les formes de cancers présentant une anomalie de la recombinaison homologue (par exemple cancers du sein ou de l'ovaire porteurs d'une altération d'un gène *BRCA*).
L'émergence des données oncogénétique dans les indications de traitement des patients atteints de cancer est venue bouleverser l'organisation des parcours de soin et en particulier l'information du patient en amont d'un test génétique à visée thérapeutique, puisque dans le cas de l'identification d'une altération constitutionnelle ce sont ses apparentés qui sont aussi concernés. Ce sont également des besoins en analyses génétiques qui augmentent singulièrement et l'obtention rapide des résultats qui est nécessaire. Pour cela, de nouveaux parcours en génétique oncologique (annexe 8) ont été mis en place et la part des consultations à visée théranostique dans le dernier rapport d'activité INCa représentait approximativement 20 % des consultations pour les cancers de l'ovaire, du sein, de la prostate et du pancréas. Avec le développement de la médecine de précision, du fait de la passerelle entre génétique tumorale et génétique constitutionnelle, il est fort probable que le nombre de consultations d'oncogénétique continue à croître. Il est donc nécessaire de continuer à accompagner et à renforcer le dispositif existant.

Activité PFMG pour les deux pré indications oncogénétiques

La RCP nationale GGC FMG 2025 a été mise en place en septembre 2019 et a permis de discuter plus de 1000 dossiers dont 701 ont été retenus pour une analyse (annexe 9). Il faut souligner ce nombre tout à fait marginal par rapport aux nombres de consultations et aux différentes RCP locales, loco-régionales et nationales déjà mises en place. Néanmoins le mérite de cette structuration nationale est un accès à ces analyses pan-génome pour tout le territoire et une homogénéité des pratiques. Il persiste une incertitude sur la suite de cette organisation. Le taux de résultats conclusifs est plus faible qu'attendu, ce qui souligne les limites actuelles de cet examen, la nécessité de coupler les analyses tumorales aux analyses constitutionnelles, mais aussi le caractère multifactoriel du cancer. Cela révèle aussi la nécessité d'améliorer l'exploration des gènes de prédispositions bien connus avec les techniques innovantes de séquençage (séquençage long read à la recherche de variants structuraux par exemple) de bioinformatique et d'intelligence artificielle, ainsi que le

développement dans les laboratoires de tests post-génomiques fonctionnels (étude de transcrits, méthylation, immunohistochimies spécialisées...). Il est nécessaire aussi de poursuivre, dans les laboratoires de recherche, les travaux d'identification de nouveaux gènes de prédisposition.

Programmes de suivi

En 18 ans (2003-2020), le dispositif d'oncogénétique a permis d'identifier 104 031 personnes porteuses d'une altération génétique constitutionnelle. Par an c'est actuellement environ 5000 nouvelles personnes concernées par une prédisposition sein-ovaire et 1800 par un syndrome de Lynch qui sont les syndromes de prédisposition les plus fréquents. Fin 2020, 42 410 personnes porteuses d'un de ces deux syndromes avaient reçu un plan personnalisé de suivi. Entre début 2021 et fin 2022, plus de 11 000 personnes ont reçu un nouveau plan personnalisé de suivi (élargi à d'autres types de syndromes plus rares). Depuis leur création, tous les réseaux de suivi ont montré une activité croissante et linéaire des inclusions de nouveaux patients, sans financements complémentaires. Leur fonctionnement et leur périmètre sont hétérogènes et certains programmes arrivés à saturation n'incluent plus de nouveaux patients. L'absence d'indicateurs précis et partagés au niveau national n'a pas permis d'objectiver l'efficience des missions réalisées ainsi que la qualité des prises en charge (Oncogénétique en 2022 / consultations en 2022, programmes de suivi en 2021 et 2022, collection Appui à la décision, Institut national du cancer, juin 2025).

Activité privée

Parallèlement à cette structuration accompagnée par l'INCa et financée par la DGOS, des consultations et de laboratoires se développent depuis quelques années dans des établissements privés à but lucratif. La cartographie et le volume de l'activité de ces consultations d'oncogénétique dans ces structures ne sont pas connus. Les activités de génétique moléculaire en revanche sont déclarées à l'Agence de la Biomédecine et intégrées dans ses rapports.

Pour éviter une trop grande hétérogénéité dans l'offre de soins en onco génétique, il est nécessaire d'accompagner la création et l'activité de ces nouvelles consultations afin de les intégrer dans le dispositif national. Il faut noter qu'un travail sur les référentiels d'organisation est en cours sous l'égide de l'INCa.

5.2.3) Circuits patients

On distingue actuellement en oncogénétique 3 « circuits patients » principaux (Annexe 8 et Annexe 10) :

Les deux premiers concernent des patients atteints de cancer qui constituent les cas index :

- Soit il existe un critère d'orientation en oncogénétique (âge, type de tumeur, antécédent familiaux, anomalie tumorale identifiée), sans enjeu thérapeutique à court terme, et le patient est adressé en consultation d'oncogénétique, par un des médecins qui le prend en charge.

  L'indication d'analyse est généralement évaluée en amont de la consultation via un questionnaire et/ou un entretien téléphonique puis un rendez-vous de consultation d'oncogénétique est proposé pour une analyse et/ou une évaluation individuelle des risques, sans urgence. Le rendu de résultat est fait en consultation, quelques mois plus tard. Des conseils de surveillance pour la personne et sa famille sont alors établis, quels que soient les résultats de l'analyse. Si un variant pathogène est identifié, l'information à la parentèle est mise en route par le patient ou si nécessaire par la voie indirecte prévue par le législateur.

Les situations ne nécessitant pas d'analyses génétiques sont évaluées au cas par cas et un retour est fait à la personne et ses médecins soit en consultation soit par courrier.

- Soit il existe un enjeu thérapeutique à court terme et un circuit « rapide », adapté au délai sous lequel le résultat est attendu, est proposé. Ces patients ne répondent pas forcément aux critères de recherche de prédisposition en termes d'âge ou d'histoire familiale. Pour ceux-là en particulier, une analyse tumorale première peut être prescrite par le médecin spécialiste qui prend en charge le patient (avec l'information préalable que cette analyse peut déboucher sur une proposition d'orientation en consultation de génétique). Une consultation d'onco génétique est proposée rapidement s'il existe des critères d'orientation en oncogénétique ou si une altération tumorale pertinente a été identifiée, même en l'absence de ces critères. L'analyse constitutionnelle est alors faite en urgence et le résultat est rendu en consultation d'oncogénétique puis à l'équipe médicale en charge des décisions thérapeutiques. Si un variant pathogène est identifié, l'information à la parentèle est mise en route.

Le troisième circuit concerne les personnes non atteintes de cancer qui appartiennent à une famille au sein de laquelle une prédisposition a été identifiée et qui peuvent alors demander un test ciblé sur le variant pathogène identifié afin d'adapter leur prise en charge en fonction de leur statut génétique. Il s'agit alors de tests « présymptomatiques » qui répondent aux obligations légales habituelles (se référer Chapitre présymptomatiques).

Des situations particulières sont à signaler :

- Si toutes les personnes atteintes de cancers de la famille sont décédées, des analyses chez des indemnes peuvent être proposées ou depuis 2021 des analyses à partir de tissu tumoral d'une personne atteinte et décédée peuvent être tentées si un apparenté sollicite la consultation d'oncogénétique
- Si les analyses n'ont pas identifié de variant causal au sein d'une famille pour laquelle une prédisposition est suspectée, une évaluation individuelle du risque de cancer est alors nécessaire pour établir des recommandations de surveillance voire de prévention primaire, ainsi qu'une veille familiale, technologique et scientifique. Les familles les plus évocatrices peuvent faire l'objet d'analyses complémentaires expertes au sein des laboratoires académiques d'oncogénétique (cf ci avant).

Citons également les consultations faisant suite à la découverte de prédispositions au cancer de façon incidente lors d'analyses génétiques pangénomiques faites pour d'autres indications, non exceptionnelles du fait de la fréquence importante dans la population des porteurs de variants pathogènes pour les prédispositions les plus fréquentes (Sein /Ovaire, Syndrome de Lynch…). D'autres consultations peuvent être réalisées pour discuter de DPN ou DPI pour certaines prédispositions.

Enfin, en oncogénétique, le circuit patient ne se limite pas au test génétique, mais intègre aussi les recommandations de suivi et de prévention ou de traitement éventuels. Des liens étroits avec les réseaux de suivi, les spécialistes d'organes et les équipes oncologiques sont essentiels et doivent être formalisés.

Ces parcours en oncogénétique s'appuient sur des équipes multidisciplinaires composées de généticiens, de médecins spécialistes d'organes formées en oncogénétique, de conseillers en génétique dont la place est centrale et essentielle, d'ARC, de secrétaires, d'IPA.... Un recours à des consultations de psychologie/psychiatrie doit être possible pour tous les patients. Cependant, le nombre de psychiatre ou psychologue impliqués dans ces équipes est souvent très faible et disproportionné par rapport aux files actives (en moyenne 0,3 Équivalent Temps Plein par équipe de consultation type– source INCa). Côté laboratoires, les équipes sont composées de techniciens, biologistes, ingénieurs, informaticiens avec un temps d'interprétation en augmentation du fait de la part croissante des analyses génomiques et la participation à de multiples réunion d'interprétation clinico-biologiques (RICB).

5.3) Problématiques et dynamiques actuelles

5.3.1) Augmentation de l'activité et manque de soutien financier

L'activité de consultations d'oncogénétique ne cesse d'augmenter et l'on peut identifier deux axes majeurs responsables de cette augmentation. D'une part l'élargissement des analyses à visée théranostique et d'autre part la demande croissante de conseil pour une estimation individuelle des risques de cancer à visée de prévention.

Il faut signaler le travail important que représente l'analyse des demandes en amont de la consultation d'oncogénétique (récupération de documents clefs, évaluation du risque, analyses moléculaires tumorales d'orientation). Ce travail d'évaluation qui augmente dans la même mesure que le nombre de consultations nécessite des ressources humaines qualifiées (conseillers en génétique) et n'est actuellement pas valorisé financièrement. En aval des analyses la participation aux RICB ou RCP n'est pas non plus valorisée.
Malgré l'existence de circuits urgents, les délais d'accès aux consultations oncogénétiques puis de rendus de résultats sont encore longs dans de nombreux centres (pour une première consultation de cas index près d'un tiers des sites de consultations principales ont un délai supérieur ou égal à 6 mois).
L'augmentation continue du recours aux consultations d'oncogénétique nécessite une adaptation organisationnelle pour être en mesure :
• de maîtriser les délais d'accès aux consultations et aux résultats des tests génétiques sans dégrader la qualité ces étapes ;
• d'assurer l'équité d'accès et de recours pour toutes les personnes susceptibles de présenter une prédisposition au cancer ;
• d'améliorer le maillage territorial des consultations d'oncogénétique en créant, le cas échéant, de nouveaux sites de consultation ou en proposant des alternatives dans les zones mal couvertes ou à fortes demandes ;
• de proposer les traitements adaptés aux patients porteurs d'une altération génétique constitutionnelle et de leur offrir un suivi personnalisé approprié au niveau de risque.

Au-delà des aspects organisationnels, le manque de moyens financiers et humains devant cette augmentation majeure d'activité est criant. Les consultations d'oncogénétique sont longues, nécessitent du personnel très qualifié, pour une valorisation très faible de l'acte que les MIG ne compensent plus. Il est de plus en plus difficile d'obtenir des soutiens financiers auprès de l'INCa et de la DGOS pour renforcer le dispositif d'oncogénétique (dernier abondement de la MIG de 2 M€ pour l'ensemble du territoire obtenu fin 2021 dans le cadre de la stratégie décennale de lutte contre les cancers). Aussi, les directions des établissements de santé peuvent hésiter, en l'absence de vision sur la stratégie de financement de cette activité, à soutenir l'oncogénétique.

5.3.2) Organisation en réseau et circulation de l'expertise

La structuration en réseau du dispositif d'oncogénétique a rendu de grands services aux patients et leurs familles. C'est un modèle couvrant l'ensemble du territoire qui est essentiel compte tenu de la fréquence du cancer, de la dispersion des familles et de la nécessité de mettre en place un suivi de proximité au décours des analyses génétiques.
Ces réseaux sont devenus encore plus opérants pour supporter l'augmentation d'activité, mais ne pourront pas le faire infiniment sans plus de soutien. D'autres pratiques sont

apparues. Le mainstreaming, pratique anglo-saxonne qui délègue la prescription génétique aux spécialistes en oncologie prenant en charge les patients est une voie possible, déjà pratiquée dans quelques centres français en particulier lorsqu'il existe des enjeux théranostiques. Il faut néanmoins veiller à ne pas perdre l'expertise et les spécificités de la génétique. En effet, prescrire et rendre une analyse génétique peut être enseigné. Néanmoins, la discipline d'oncogénétique ne se limite pas à la prescription et à la réalisation des tests génétiques, mais inclus également l'orientation sur les suivis (dépistage et prévention) adaptés au niveau de risque L'interprétation des résultats nécessite une expertise en génétique moléculaire, une veille sur les avancées apportées par la recherche, une formation continue spécialisée en génétique, un réseau d'experts en France ou à l'étranger notamment pour les formes rares et la capacité à revenir vers les cliniciens et les familles au cours du temps (variants de signification inconnue, variants hypomorphes, gènes à effets modérés, nouveaux gènes …).

5.3.3) L'oncogénétique s'inscrit dans un temps long avec des évolutions permanentes

Au-delà des patients atteints de cancer, la tendance est à un élargissement des indications qui tend vers des analyses en population générale avec des estimations de risques qui se devront d'intégrer les facteurs modificateurs, génétiques et non génétiques, pour devenir individuelles et adaptées au contexte de leur identification. Ces aspects sont complexes et doivent pouvoir être discutés avec des experts. Pour cette raison, il semble indispensable de :

1. former les spécialistes dans le domaine du cancer à la prescription des analyses génétiques et à leurs rendus, ainsi qu'aux limites et enjeux actuels de ces analyses constitutionnelles.
2. formaliser des partenariats entre les structures dans lesquelles ces médecins exercent et des structures « référentes » avec un généticien (ou un spécialiste ayant une compétence reconnue en oncogénétique) et des conseillers en génétique permettant une activité de recours et d'expertise et assurant une mise à jour des connaissances.
3. favoriser l'interaction des consultations avec les laboratoires d'oncogénétique affiliés à un réseau d'expertise (Groupe Génétique et Cancer ou autre filière spécialisée – voir plus haut)

Ces **structures référentes** doivent disposer d'une consultation de génétique avec au moins un médecin généticien (ou un spécialiste ayant une compétence reconnue en oncogénétique), un ou des conseillers en génétique. Elles doivent avoir des RCP d'oncogénétique, auxquelles les partenaires peuvent assister, et doivent pouvoir coordonner le suivi des patients porteurs de prédisposition. Elles assurent également les tests présymptomatiques pour les apparentés indemnes et les consultations plus complexes (données incidentes, DPN/DPI…).
Ce modèle nécessite des moyens dédiés au soutien et à l'accompagnement des consultations partenaires et à l'activité de coordination et de recours des structures référentes. Le développement de la **télémédecine** et des RCP en distanciel facilite grandement la structuration d'équipes en réseau et peut servir à la mise en place de consultations au plus près des besoins, en limitant les déplacements des patients et/ou des professionnels.

Comme pour les consultations d'oncogénétique, une adaptation organisationnelle et une évolution des missions des réseaux de suivi sont nécessaires afin que les pratiques s'adaptent à l'augmentation des files actives, et puissent prendre en charge toutes les prédispositions et pas seulement les plus fréquentes.

5.3.4) Interprétation des résultats et ré-analyse des dossiers non résolus en fonction de l'évolution des techniques

L'interprétation des variants identifiés lors des analyses génétiques est un point crucial. Plusieurs bases de données existent pour différents gènes dans les réseaux d'expertise. On peut citer comme exemple la base française FrOG (French Oncogenetic Data Base), créée pour centraliser et partager les données issues des analyses génétiques réalisées dans le cadre de l'oncogénétique (https://frog-db.fr) Elle joue un rôle crucial dans la curation de l'interprétation des variants identifiés, notamment ceux de signification inconnue (VSI), qui représentent un défi majeur pour les biologistes et les cliniciens. Ces variants, dont l'impact sur le risque de cancer n'est pas clairement établi, ne peuvent pas être pris en compte pour les patients et leurs familles. FrOG vise à améliorer leur classification en mutualisant les données cliniques, familiales et fonctionnelles, et en facilitant la collaboration entre les laboratoires et les experts pour affiner l'évaluation de leur signification. On rappelle que cette base ne bénéficie d'aucun financement public alors que son déploiement et son évolution nécessitent informaticiens et bio- informaticiens, le contenu étant apporté par le réseau expert des laboratoires d'oncogénétique. Cette base est pourtant un enjeu de souveraineté, à l'heure où la majorité des bases de données de variants génétiques sont localisées aux USA. La pérennité de cette base de données nationale est donc cruciale. Son développement passera certainement par une ouverture aux partenaires privés, mais aussi aux autres structures de génétique académiques (FMG, centres de référence Maladies rares) qui lors des analyses pangénomiques qu'elles réalisent dans d'autres contextes sont amenés à interpréter des résultats concernant des gènes de prédisposition au cancer et, peut-être aussi, aux structures privées réalisant des analyses génétiques.
Outre ces bases de données de référence, les études de transcrits et les tests fonctionnels *ex-vivo* permettant de caractériser l'effet biologique des variants peuvent être d'une grande aide à l'interprétation des VSI. La mise en œuvre de ces tests fonctionnels demeure toutefois l'apanage de laboratoires spécialisés, disposant des compétences, ressources et infrastructures nécessaires. En pratique, ces études ciblent un nombre limité de gènes/ variants, le plus souvent liés à une pathologie étudiée localement. Leurs résultats, bien que précieux, ne sont généralement diffusés qu'après publication. Depuis une dizaine d'années, un changement d'échelle s'est amorcé avec l'émergence des *Multiplex Assays of Variant Effect* (MAVE), qui constituent une nouvelle génération de tests fonctionnels à haut débit. Cependant, le développement des tests fonctionnels unitaires ou multiplexés se heurte actuellement aux difficultés de financements et de valorisation, alors que l'extension du séquençage entraîne l'identification croissante de nombreux VSI, dont l'interprétation nécessite des approches robustes.
Avec l'évolution des techniques et notamment avec l'intégration dans les laboratoires de séquençage de 4ème génération et la généralisation du RNAseq, les laboratoires d'oncogénétique se donnent pour mission de proposer des analyses complémentaires pour les cas index dont les résultats des analyses génétiques déjà réalisés étaient non contributifs alors qu'il s'agissait de situations où il existait une forte probabilité de prédisposition. Dans un contexte d'évolution des connaissances et des algorithmes analytiques, il semble également essentiel de créer un acte financé de réinterprétation des données déjà générées.

5.3.5) Financement des examens génétiques et valorisation des activités au-delà des consultations

Le financement des examens en oncogénétique constitutionnelle – comme tumorale - pose problème. En effet, aujourd'hui, ces tests, considérés comme innovants, – alors qu'ils ne le sont plus pour un grand nombre d'entre eux – restent inscrits dans le Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclatures (RIHN), c'est-à-dire dans une enveloppe fermée,

laissant un reste à charge depuis 2018 aux établissements prescripteurs et introduisant par là une iniquité territoriale d'accès et un risque de perte de chance pour les patients. En effet le système actuel des RIHN facturés à l'établissement prescripteur peut être un frein majeur à la mise en place de prescriptions au sein des établissements. La situation a été dénoncée par l'IGAS et l'IGESR dans leur rapport sur l'évaluation du dernier Plan Cancer. Un plaidoyer pour l'accès aux tests génétiques en oncologie rédigé par la Ligue Nationale contre le Cancer et Unicancer et soutenu par de nombreuses sociétés savantes et organisations hospitalières a été adressé au ministre de la Santé au printemps 2021. Celui-ci a donné mission à la HAS de faire une analyse des besoins et des propositions d'organisation. Le passage à la nomenclature d'un certain nombre d'actes qui ne sont précisément plus innovants, de nouvelles modalités et surtout sources de financement sont à identifier de façon urgente, car le dispositif RIHN doit disparaître d'ici 4 ans. On peut citer l'exemple des analyses pour les prédispositions au cancer du sein et de l'ovaire et aux cancers digestifs qui sont très largement prescrits. Les faire sortir des RIHN permettrait d'alléger l'enveloppe pour favoriser les actes réellement innovants. Le passage à la nomenclature permettrait, sous couvert d'un tarif réglementé, de sortir ces actes d'une mise en concurrence déguisée autorisant des remises possiblement « à perte », délétère pour la qualité des analyses et le maintien des réseaux d'expertises.
Les difficultés de valorisation et le sous-financement d'actes, pourtant essentiels à l'interprétation des variants (analyses ARN, tests fonctionnels) entravent la pleine mise en œuvre des bénéfices attendus de la médecine génomique. A titre d'exemple, ni la DGOS ni la HAS n'ont aujourd'hui la capacité d'expliquer comment sera financé dans 4 ans (à l'arrêt du RIHN) un séquençage Sanger qui permet de réaliser le diagnostic pré symptomatique chez des milliers d'apparentés chaque année. On mesure alors la difficulté quand il s'agit de réfléchir au financement des analyses fonctionnelles expertes.
Au-delà du problème de la facturation des analyses génétiques, la **valorisation du temps de préparation en amont des consultations (voir plus haut), des activités de réinterprétation des données (réanalyse bio-informatique et la réinterprétation des résultats par le biologiste), des avis d'expertise biologique et clinique directement ou via les RCP, de l'animation et de la coordination des réseaux** entre consultations référentes et partenaires se pose et devra être résolue.

5.3.6) Formation des professionnels généticiens et non généticiens, référentiels

Le nombre de généticiens est trop faible par rapport aux volumes d'activité actuels et à venir. Il est nécessaire de promouvoir l'oncogénétique auprès des étudiants en médecine et internes en génétique, mais également de s'appuyer sur d'autres professionnels médicaux et paramédicaux. De nouveaux circuits de consultations doivent être développés, sans perdre la qualité de l'information donnée et l'accompagnement des patients, tout en prenant en compte le dispositif législatif. Cette réorganisation ne s'entend qu'avec un modèle financier adapté.
Les équipes de génétique référentes, que ce soit au niveau clinique ou moléculaire, ont un rôle majeur à jouer, en particulier par la formation et l'accompagnement des oncologues et autres spécialistes amenés à utiliser et à prescrire ces tests génétiques à des patients atteints de cancer, à visée théranostique ou de recherche de prédisposition. Cette formation est aujourd'hui assurée par le DIU d'oncogénétique (DIU Oncogénétique - Ametys Campus - Paris Cité) et pourrait être améliorée par la création d'une **FST d'oncogénétique** et des actions de formation continue.
Les conseillers en génétique, en particulier, ont déjà et auront une place centrale dans cette activité. Le nombre d'étudiants formés et le financement des postes doivent être en adéquation avec les besoins et leur évolution. Leurs missions et leur périmètre d'action doit être encouragés dans le respect de la réglementation. Il faut ici indiquer que l'application de la loi actuelle qui limite leur encadrement aux seuls médecins titulaires de la spécialité ordinale de Génétique pose des difficultés et devra être réfléchie pour permettre à des non-généticiens

exerçant en oncogénétique de les encadrer. Sans que ces médecins renoncent à leur spécialité d'origine, qu'ils exercent pour certains encore, il semble indispensable de faire changer la réglementation pour envisager soit une **double qualification**, soit une **compétence en oncogénétique qui serait reconnue par le conseil de l'ordre**, sur des critères à définir, et qui permettrait d'exercer et d'encadrer les conseillers en génétique dans un périmètre restreint à l'oncogénétique. Elle serait également utile pour d'autres branches de la génétique (cardiogénétique, neurogénétique…).
Signalons enfin le **manque de référentiels nationaux pour la prise en charge des prédispositions,** la difficulté de leur mise à jour régulière et de leur diffusion. Cet aspect initialement porté par l'INCa n'est aujourd'hui plus assuré dans des temps raisonnables et compatibles avec les attentes des professionnels et des patients faute de moyens. Il repose sur le travail des sociétés savantes, en particulier du GGC.

5.3.7) Estimation individuelle des risques de cancer à visée de prévention

La question de l'estimation personnelle d'un risque de cancer en cas d'antécédents familiaux, voire même en population générale, est un sujet qui se démocratise. De nombreuses personnes indemnes et leurs médecins souhaitent être conseillés sur la pertinence ou non de réaliser une analyse génétique et sur les mesures de prévention à proposer dans les situations ne justifiant pas d'une analyse génétique. De nouveaux outils permettant d'intégrer les données familiales avec des données personnelles (résultats génétiques, facteurs de risques non génétiques, PRS) sont maintenant capables d'estimer plus finement les risques individuels de cancer permettant donc de proposer des mesures de surveillance adaptées personnalisées. Ces outils s'intègrent progressivement dans les parcours de soin rendant plus complexe l'interprétation et la communication des informations. Le temps consacré par les équipes d'oncogénétique à cette activité n'est pas valorisé et impacte directement leur disponibilité pour la réalisation des consultations d'oncogénétique pour les situations qui le nécessitent.
A plus long terme ces outils pourront être utilisés pour des personnes sans histoire familiale dans le cadre d'une approche personnalisée de prévention en population générale. Cet aspect n'est pas le cœur d'activité de l'oncogénétique, mais nécessite tout de même un examen attentif de chaque dossier et une réponse personnalisée avec un recours aux équipes d'oncogénétique si nécessaire. L'objectif de ces approches est d'identifier et de mieux prendre en charge les personnes identifiées comme étant dans une situation de risque augmenté de développer certains cancers et de leur délivrer une information adéquate sur des actions de dépistage qui leur sont recommandées (à l'image du programme Interception, La prévention du cancer avec Interception | Gustave Roussy).

5.4) Évolutions attendues et propositions pour l'avenir sur un horizon de 5 à 10 ans

5.4.1) Analyses tumorales premières et analyses constitutionnelles larges et poussées

Nous allons vers une caractérisation moléculaire complète, précoce, de toutes les tumeurs à visée diagnostique, pronostique et thérapeutique dès le diagnostic, ce qui modifiera les parcours de consultations d'oncogénétique actuels. Ces analyses seront prescrites par les oncologues qui auront la responsabilité de l'information pré-test en particulier lorsque des analyses constitutionnelles seront réalisées. Les patients concernés par une prédisposition

seront donc identifiés dans des contextes personnels et familiaux ne répondant pas forcément aux critères actuels de consultation d'oncogénétique.
Il sera indispensable de travailler les modalités d'information des patients en amont de ces analyses et de formaliser et systématiser l'accès aux consultations d'oncogénétique en post-test génétique pour les patients dont les résultats tumoraux ou les antécédents sont évocateurs de prédisposition et de ne pas perdre cette information pour leur prise en charge et celle de leur famille. (**Proposition de parcours en annexe 11**)

De plus, que ce soit en génétique tumorale ou constitutionnelle, il est possible que les panels actuels soient remplacés par une analyse d'exome voire même de génome pour une standardisation des processus. Une lecture en « panel in silico » restera cependant souhaitable pour limiter la complexité de l'analyse et l'identification de données non sollicitées. Néanmoins cette stratégie est encore discutée, car la valeur ajoutée d'un exome/génome versus un panel qui contient les introns et régions régulatrices des gènes connus d'intérêt semble faible et identifiera de façon moins efficace les mosaïques constitutionnelles. L'étude médico-économique devra aussi tenir compte des coûts de stockage.
En revanche le développement et l'intégration dans la routine diagnostique des analyses sur ARN, de la méthylation (qui pourra bientôt être faite en même temps que la recherche de mutation « classique » avec l'ajout de la 5ème base, le long read ou des traitements bisulflite simplifiés), des analyses poussées des loci d'intérêts et l'intégration des facteurs modificateurs, paraît incontournable.

5.4.2) Élargissement des critères de test avec estimation individualisée des risques de cancer

En dehors du parcours théranostique, une évaluation oncogénétique pourra être proposée sans urgence aux personnes indemnes ou à celles atteintes de cancer en cours de rémission. (**Proposition de parcours en annexe 11**).
Dans les familles où un variant pathogène est connu, les tests ciblés chez les apparentés vont probablement être remplacés par des analyses larges, voire pangénomiques, au sein des laboratoires pour être intégrés dans les pipelines d'analyses de routine (NGS). Au niveau clinique, cela pourrait permettre de disposer des données génétiques permettant une estimation individualisée des risques, telles que les gènes à effet modérés et les Scores de Risque Polygéniques. Ces données seront intégrées aux facteurs de risque non génétiques pour des conseils de surveillance personnalisée. Devra être aussi discuté avec les patients, préalablement au test, la pertinence du rendu de variants pathogènes éventuellement identifiés sur d'autres gènes actionnables. La qualité de l'information avant le test génétique sera d'autant plus importante.
La question d'élargir les analyses en oncogénétique aux personnes demandeuses en population générale se pose (Se référer Chapitre Dépistage des adultes). Cette approche a cependant deux écueils en dehors même des questions pratiques et éthiques : (i) les estimations de risque dont nous disposons correspondent encore à des estimations faites à partir d'histoires familiales évocatrices, ne sont pas extrapolables en population générale et doivent être adaptées de façon individuelle en y ajoutant les facteurs de risque génétiques et non génétiques qui devront donc être obtenus et validés dans le cadre du soin (ii) la connaissance du statut génétique « normal » (absence de VP) ne doit pas détourner les patients des recommandations de prévention primaire et de dépistage en population générale. Des équipes référentes, compétentes dans le domaine de l'estimation des risques de cancer à partir des données génétiques, mais aussi des données non génétiques, devront pouvoir être accessibles et avoir les ressources nécessaires pour conseiller toutes ces personnes. En dehors des aspects éthiques et réglementaires, il faut aussi des niveaux de preuves suffisants pour démontrer les bénéfices individuels et sociétaux (collectifs) par rapport aux risques (anxiété, pratiques inadaptées, interprétation, stockage et protection des données,

informations transmises basées sur de l'incertitude compréhensibles par la population générale, moyens à disposition, conduite à tenir au décours, etc.). Nous manquons actuellement de données de vie réelle pour évaluer la qualité des suivis et l'efficience du dispositif. Il faudra probablement passer par des phases d'études et d'expérimentation sur des populations cibles voire en population générale avant d'élargir les indications dans le cadre du soin courant.

5.4.3) Défi de l'interprétation de données massives en génétique

L'augmentation du nombre d'analyses et de leur périmètre va faire augmenter le nombre de variants de signification inconnue (ou incertaine) et nécessite des ressources et des collaborations pérennes pour les répertorier, les interpréter, suivre l'évolution des connaissances, réaliser des tests fonctionnels à grande échelle en ayant les moyens de financer la collection des prélèvements complémentaires nécessaires, le suivi des résultats de la recherche et le retour vers les familles, parfois plusieurs années après un premier résultat. La base FrOG a été pensée pour cela et devra être soutenue financièrement et pouvoir être consultée par tous les biologistes qui rendent des résultats afin de garantir une interprétation et donc une prise en charge des patients adaptées, quel que soit le laboratoire où est réalisée l'analyse. Une mise à jour et un système de retour vers les laboratoires et les cliniciens seront mis en place. Des collaborations internationales sont en place et devront être renforcées sur cette thématique.
La conduite à tenir devant les variants hypomorphes sera à établir ainsi que les règles de bonnes pratiques pour la gestion des données incidentes.

5.4.4) Amélioration et innovation dans le dépistage des personnes à haut risque

Le parcours de soin en oncogénétique ne s'arrête pas au test génétique. La mise en place du suivi des personnes identifiées comme à haut risque est essentielle et pas uniquement pour les prédispositions fréquentes. Le principe des réseaux de suivi doit être évalué, questionné et leur financement assuré en adéquation avec les volumes de personnes concernées. La pérennité de ces structures est importante, car le suivi, les actions de dépistage et de prévention évoluent dans le temps en fonction de l'âge des personnes et de l'évolution des connaissances.
Les méthodes de détection des cancers vont évoluer avec l'arrivée des biopsies liquides reposant sur la détection d'ADN tumoral circulant, l'Intelligence Artificielle appliquée à l'imagerie par exemple. Sont également à l'étude des actions de prévention au-delà de la chirurgie prophylactique : vaccination, chimioprévention qui modifieront la prise en charge des personnes à risque.

5.4.5) Structuration des données générées pour la recherche

Les résultats des analyses génétiques et le suivi des personnes à haut risque génèrent beaucoup de données de vie réelle et de prélèvements biologiques associés qu'il est important de structurer, car ces données sont précieuses pour faire progresser les connaissances sur le sujet. La réalisation d'analyses génétiques en population générale, si elle se faisait, générerait des données nouvelles permettant la création de bases de données génétiques de population générale, qui n'existent pas en France actuellement et font défaut pour les études de recherche. Le recueil et l'exploitation de ces « big data » de façon multimodale pour la recherche sont essentiels à anticiper et à structurer.

Il faut signaler les difficultés réglementaires concernant la recherche en génétique. En effet, dans le domaine de la recherche en génétique, et notamment en cancérologie, nous sommes confrontés à un écart croissant entre le rythme rapide des avancées scientifiques et l'évolution du cadre juridique qui devrait les accompagner. Ce décalage est particulièrement perceptible avec l'essor de technologies comme l'intelligence artificielle appliquée à l'analyse génomique, qui bouleversent les pratiques de recherche et génèrent des volumes de données complexes à traiter. Les projets en génétique sont fortement impactés par des incertitudes réglementaires en particulier en ce qui concerne le traitement des données à caractère personnel. Une difficulté spécifique concerne également les apparentés de patients — souvent sollicités dans les études familiales en épidémiogénétique— mais qui ne sont pas pris en charge dans l'établissement du cas index. N'étant pas considéré comme des patients au sens du soin, leur statut soulève des questions complexes quant au cadre applicable pour le traitement de leurs données, et complique leur intégration dans les protocoles de recherche, posant des questions spécifiques de qualification et de traitement des données, à la frontière entre le soin et la recherche.
Dans ce contexte, un accompagnement réglementaire adapté dès les phases amont permettrait de mieux soutenir les équipes sur les projets complexes. Enfin, l'évolution des outils réglementaires eux-mêmes gagneraient à mieux prendre en compte les spécificités du traitement des données en génétique, incluant les problématiques liées aux apparentés et aux nouveaux outils d'analyse comme l'IA. Ces pistes permettraient de mieux concilier exigences scientifiques, respect des droits des personnes et sécurité juridique, au service d'une recherche à la fois responsable et innovante en génétique.

5.4.6) Poursuite de la structuration des réseaux, formation des professionnels et mise à jour des référentiels

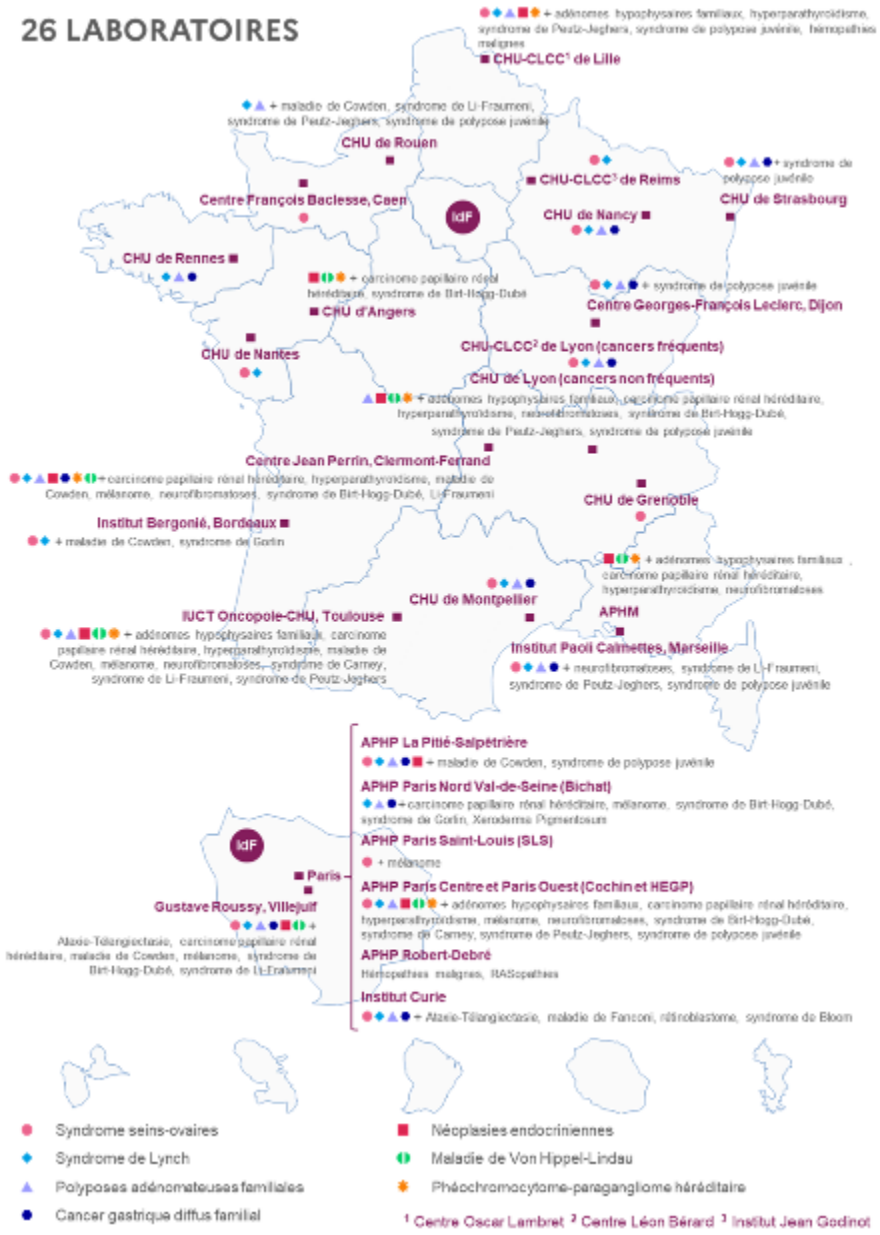
Pour répondre à ces différents enjeux et assurer une prise en charge de qualité en oncogénétique tout en assurant de gros volumes d'activité dans des délais contraints, il est indispensable de resserrer encore les liens entre les laboratoires de génétique tumorale et constitutionnelle et entre les services d'oncologie et de génétique. La place des laboratoires privés est également importante à questionner et à intégrer dans ce système en les associant aux efforts nationaux, sans mettre en péril les structures académiques qui assurent la formation des généticiens et oncogénéticiens de demain, l'exploration souvent sur un temps long des cas complexes et conduisent la recherche. Tous les médecins impliqués dans la prescription des analyses génétiques tumorales et constitutionnelles doivent être formés à cela et sensibilisés aux enjeux de l'oncogénétique. Tous ces professionnels et ceux qui assurent la prise en charge des personnes à haut risque doivent pouvoir s'appuyer sur des référentiels nationaux mis à jour régulièrement.
Les équipes d'oncogénétique référentes auront une place centrale et assureront le lien avec la génétique générale ainsi qu'avec les équipes de spécialistes formés à l'oncogénétique qui seront au plus près des besoins en oncologie (**annexe 12).** Les conseillers en génétique seront des professionnels ressources clefs pour faire face à ces enjeux organisationnels. Les ARS, l'ABM, l'INCa, et les sociétés savantes telles que le GGC, auront un rôle important de structuration de ces réseaux de soins en étant garant de l'équité d'accès sur tout le territoire et de la compétence des équipes et des professionnels qui y sont impliqués. Tout cela ne se fera pas sans un financement à la hauteur des ambitions que les patients et les professionnels ont pour les progrès de cette discipline.

Note : La génétique des tumeurs (génomique somatique à visée théranostique et diagnostique) n'a pas été évaluée dans le cadre du présent Livre Blanc. Compte tenu de la spécificité de ce champ (organisation, financements, référentiels, partenariats et enjeux technologiques), son analyse détaillée nécessite une mission spécifique et doit faire l'objet d'un travail dédié ultérieur.

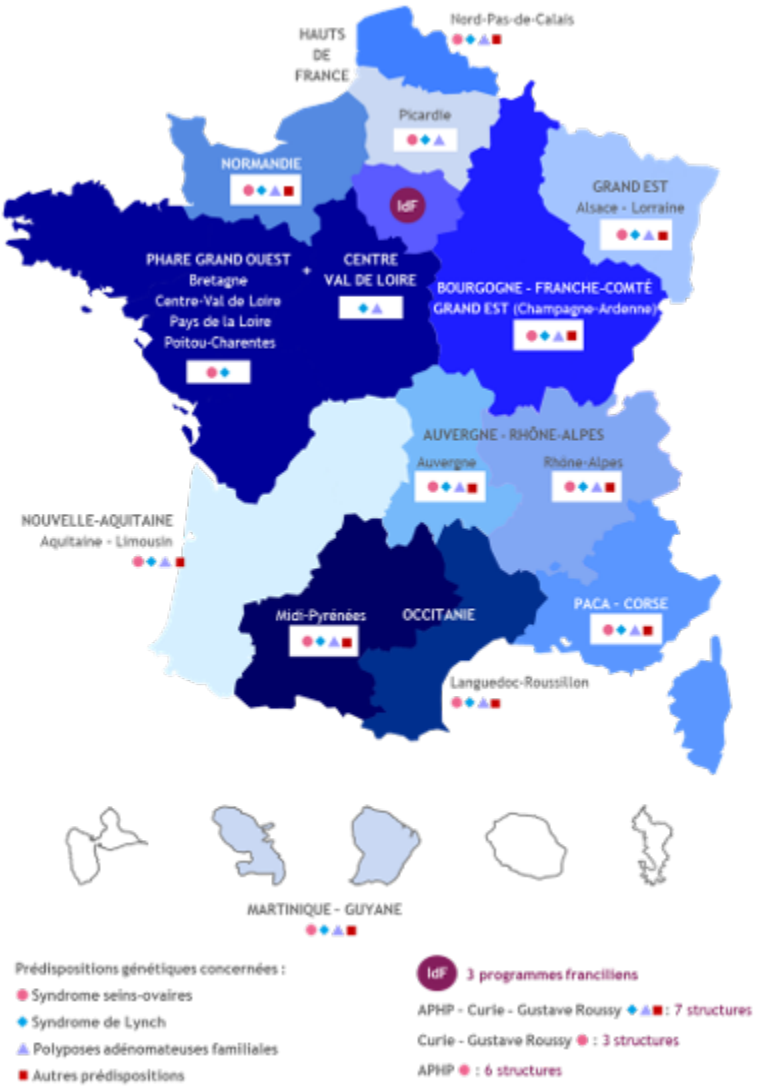
ANNEXE 1 : CARTOGRAPHIE DES CONSULTATIONS D'ONCOGÉNÉTIQUE
Source : Institut national du cancer, cancer.fr, annuaire des consultations, mise à jour 2025

ANNEXE 2 : CARTOGRAPHIE DES LABORATOIRES D'ONCOGÉNÉTIQUE ACADÉMIQUES

Source : Institut national du cancer, cancer.fr, Carte des laboratoires académiques du dispositif national d'oncogénétique (2020)



ANNEXE 3 : CARTOGRAPHIE DES PROGRAMMES DE SUIVI



Source Institut national du cancer, rapport d'activité, mise à jour 2022 (Oncogénétique en 2022 / consultations en 2022, programmes de suivi en 2021 et 2022, collection Appui à la décision, Institut national du cancer, juin 2025)

ANNEXE 4 : LES PREDISPOSITIONS GENETIQUES EN ONCO-HEMATOLOGIE

Rédacteurs : Marie Sébert, Marion Strullu, Yoann Vial et Hélène Cavé

Les cancers hématologiques (hémopathies malignes) sont des maladies graves chez l'adulte, et sont la première cause de cancer chez l'enfant. En 2018, le nombre de nouveaux cas d'hémopathies malignes en France métropolitaine est évalué à 45000, dont un tiers sont des hémopathies myéloïdes (leucémies ou états pré-leucémiques) (rapport INCA 2018).

Les prédispositions génétiques correspondent à environ 10% des patients atteints d'hémopathies myéloïdes, et peuvent concerner tous les âges de la vie, de nouveaux gènes étant mis en évidence chaque année.

Le dépistage et la prise en charge de ces prédispositions génétiques sont importants à plusieurs égards :

- Pour la prise en charge du patient : certaines prédispositions génétiques correspondent à des entités spécifiques au sein des leucémies, et nécessitent un traitement adapté, avec un pronostic différent des autres pathologies. Il est important également de suivre au long cours ces patients qui peuvent développer d'autres cancers, hématologiques ou non.
- Dans le contexte de greffe de moelle osseuse allogénique, procédure de soin devant généralement être réalisée dans les mois qui suivent le diagnostic. Le donneur pour la greffe est souvent un apparenté du cas index, et la détection d'une prédisposition génétique chez le donneur le rend inéligible au don.
- Pour le conseil génétique familial. Le dépistage familial suite au diagnostic d'une prédisposition génétique permet de proposer une surveillance adaptée afin d'intervenir au plus tôt dans la pathologie, au cours d'une forme « pré-leucémique ».

Spécificités de la prise en charge des prédispositions génétiques en hématologie :

1. Urgence génétique : Le contexte de greffe de moelle osseuse fait de l'exploration génétique familiale une « urgence génétique » afin d'identifier les potentiels donneurs intra-familiaux. En effet, un donneur lui-même porteur de la prédisposition familiale est exclu du don. Ceci nécessite la mise en place pour le patient et ses apparentés d'un parcours oncogénétique rapide, intégré au parcours du patient en Hématologie.

2. Complexité diagnostique : nécessité de réaliser des prélèvements et/ou des traitements préanalytiques spécifiques et complexes (mise en culture de fibroblastes depuis des biopsies cutanées ou tri de CD3 depuis un prélèvement sanguin) de façon à pratiquer le séquençage constitutionnel sur des échantillons non contaminés par des cellules sanguines leucémiques.

3. Importance pour l'interprétation des données de combiner l'analyse constitutionnelle et somatique.

Depuis 2020, l'hémato-oncogénétique se structure, en partenariat avec des équipes de généticiens qui ont soutenu ce développement. Une RCP nationale d'hémato-oncogénétique est co-animée par le Pr Sébert et le laboratoire d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis à Paris (Pr Clappier et Dr Larcher). 132 dossiers ont été présentés en 2023, environ 150 en 2024. Cette RCP inclus également la sélection des patients pour la préindication PFMG: « Leucémie aiguë avec histoire familiale », en cours d'extension aux patients pédiatriques.

Pistes d'amélioration et besoins :

- Reconnaissance des spécificités et aide à la structuration de l'oncogénétique hématologique avec la mise en place d'un circuit d'urgence :
  - o Clinique : consultation d'urgence pour le cas index et l'apparenté (temps médical et formation en hématologie des conseillers en génétique)
  - o Biologique : circuit diagnostic d'urgence pour les laboratoires spécialisés (LBMR) prenant en charge le diagnostic génétique de prédisposition aux hémopathies malignes (équipement, temps médical et non-médical, financement des actes préanalytiques)
- Renforcement de la pluridisciplinarité Généticiens/Hématologues (RCP nationale, formations, …)

ANNEXE 5 : L'ONCOGÉNÉTIQUE PÉDIATRIQUE : UNE APPROCHE SINGULIÈRE ET PLURIDISCIPLINAIRE

Rédacteurs : Philippe Denizeau, Léa Guerrini-Rousseau, Franck Bourdeaut, Hélène Cavé pour le Comité Oncogénétique de la Société Française de lutte contre les cancers de l'Enfant et de l'Adolescent (SFCE)

L'oncogénétique pédiatrique présente des particularités notables qui la distinguent de l'activité chez l'adulte, tant sur le plan médical qu'organisationnel, éthique et relationnel.

1. Une oncogenèse intimement liée au développement

Les syndromes de prédisposition aux cancers qui affectent les enfants et les adolescents présentent plusieurs spécificités qui les distinguent des prédispositions aux cancers de l'adulte :

- Ils sont souvent syndromiques, associant un risque de tumeur et des anomalies du développement (physique avec des malformations ou des anomalies cutanées et/ou intellectuel). A noter à cet égard, le lien étroit avec le domaine des maladies rares dont l'organisation passe par les CRMR et filières de soin.
- Ils représentent une myriade de maladies rares.
- Ils diffèrent pour la plupart de ceux impliqués dans les cancers de l'adulte.

Ces spécificités se traduisent en pratique par des besoins et des circuits de prise en charge différents de ceux de l'adulte :

1) Nécessité d'une approche diagnostique pluridisciplinaire associant pédiatres-oncologues, généticiens cliniques et biologistes experts des maladies rares, afin de poser un diagnostic syndromique global et de guider les prises en charge.

1) Intérêt d'une approche diagnostique pangénomique, expliquant une adhésion rapide au Plan France Médecine Génomique 2025, largement intégré aux circuits de soins en oncopédiatrie

2) Fonctionnement en réseau au niveau national

a. Réunion de Concertation Pluridisciplinaires en onco-pédiatrie (RCPOP), qui permet de mutualiser les connaissances en réunissant en un lieu les experts nationaux susceptibles d'aider les médecins prenant en charge ces enfants.

b. Bases de données colligeant les informations médicales sur ces enfants et leurs familles. Mise en place d'une structuration nationale récemment avec l'observatoire PREDCAP.

c. Ateliers d'harmonisation des pratiques (rôle du comité Oncogénétique de la SFCE)

2. Un patient mineur

Les enjeux éthiques et réglementaires prennent une dimension particulière en oncogénétique pédiatrique. Le dépistage de prédispositions au cancer chez des mineurs soulève la question du bénéfice attendu, surtout lorsque la pénétrance du syndrome identifié ou l'âge de survenue des tumeurs reste incertain. La décision d'engager une démarche diagnostique implique une réflexion collective et un accompagnement spécifique des familles. Les analyses génétiques chez le patient mineur pose également la question du consentement du patient et du droit de ne pas savoir, d'autant plus avec la généralisation des études pangénomiques larges.

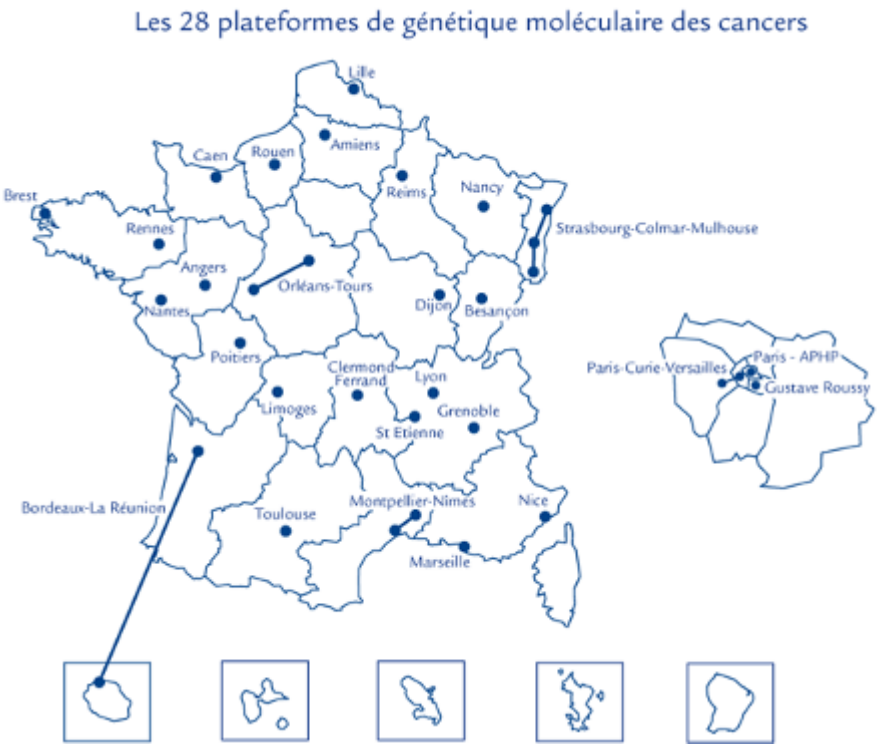
Les pistes d'améliorations/les besoins :

- Reconnaissance des spécificités et aide à la structuration de l'oncogénétique pédiatrique (organisation des RCP, registres/EDS, temps expert…)
- Organiser l'accès au séquençage pangénomique post FMG

ANNEXE 6 : CARTOGRAPHIE DES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS SOUTENUES PAR L'INCA

Les plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers ont pour vocation de réaliser des tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge : CHU, CLCC, CH, établissements privés.

L'objectif est d'organiser un maillage territorial suffisant pour que les prélèvements tumoraux parvenant dans les laboratoires habituels d'anatomopathologie ou d'hématocytologie puissent être pris en charge rapidement dans une plateforme avec laquelle il existe des liens organisés.



Institut national du cancer: https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/parcours-de-soins-des-patients/traitements/traitements-medicamenteux/les-therapies-ciblees/les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/missions-et-localisation-des-plateformes

ANNEXE 7 : DONNÉES DES RAPPORTS D'ACTIVITÉ INCA EN ONCOGÉNÉTIQUE

FIGURE 1. Évolution du nombre de consultations d'oncogénétique entre 2003 et 2023

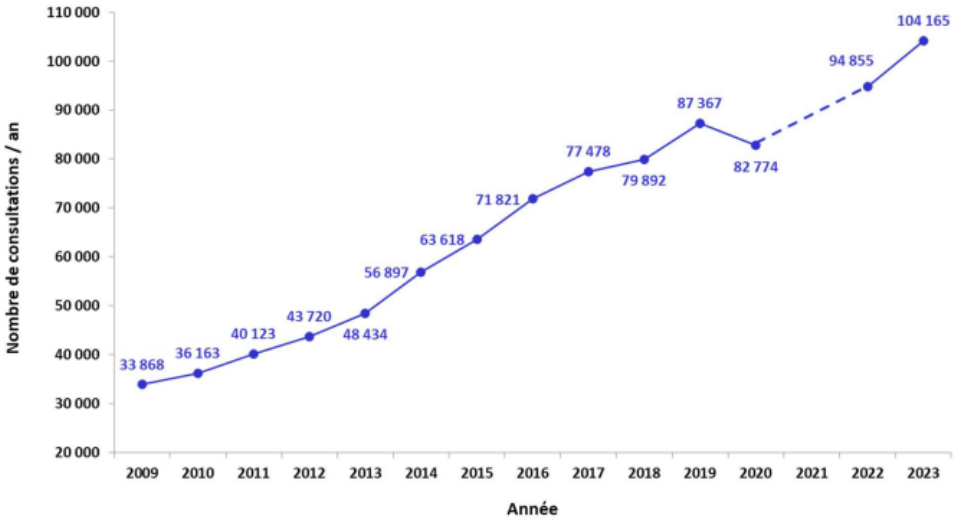


Tableau 1 : Evolution des consultations d'oncogénétique et des tests génétiques constitutionnels dans les laboratoires académiques soutenus par l'Institut national du cancer

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2022
Nombre total de consultations	56 897	63 618	71 821	77 478	79 892	87 367	82 774	94 855
Nombre total de premières consultations pour les cas index	23 635	26 148	28 414	30 442	30 588	32 449	30 717	35 288
Nombre total de premières consultations pour les apparentés	9 223	9 971	11 512	11 317	12 131	12 628	10 931	12 179
Nombre de cas index testés	20 845	24 706	28 304	29 404	30 051*	34 493	29 490	ND
Nombre de cas index porteurs d'un variant génétique pathogène	2 863	3 310	3 963	3 865	4 008*	4 056	3 804	ND
Nombre d'apparentés testés	9 005	9 252	10 302	11 744	12 570*	13 866	12 041	ND
Nombre d'apparentés porteurs d'un variant génétique pathogène	3 661	3 842	4 225	4 948	5 108*	5 393	5 191	ND

**** Résultats pour 25 laboratoires sur 26-, ND : données non disponibles, à récupérer éventuellement auprès de l'ABM***

Remarques :

· Les chiffres présentés pour le nombre total des consultations regroupent toutes les premières consultations pour les nouveaux patients (cas index ou apparenté) et les éventuelles consultations d'accompagnement ayant lieu durant le déroulement du test génétique, ainsi que les consultations dédiées à l'annonce du résultat.

· Le total des consultations n'est plus exhaustif, car l'Institut manque de visibilité sur les nouvelles consultations qui se développent hors dispositif soutenu, en particulier dans les établissements privés.

· Depuis 2020, l'Institut ne demande plus les données sur les tests génétiques auprès des laboratoires d'oncogénétique qui répondent déjà au questionnaire de l'Agence de la biomédecine (ABM) pour les tests en génétique constitutionnelle.

Source Institut national du cancer, cancer.fr : Organisation du dispositif d'oncogénétique

ANNEXE 8 : PARCOURS POUR LES TESTS À VISÉE THÉRANOSTIQUE : EXEMPLE DES INHIBITEURS DE PARP (SOURCE INCA)

Deux possibilités de parcours selon l'organisation régionale (recommandations INCa, 2019)[1]

1. En interaction avec l'équipe d'oncogénétique*, l'équipe clinique prescrit en première intention le test tumoral :

• Le clinicien apporte à la personne malade une information claire sur les répercussions personnelles et familiales potentielles des résultats des tests génétiques effectués sur la tumeur.

• Si un variant pathogène est identifié et qu'il est susceptible de révéler une anomalie constitutionnelle pouvant avoir des implications personnelles et familiales, alors le patient doit être adressé en consultation d'oncogénétique (en urgence si l'AMM repose uniquement sur une anomalie constitutionnelle).

• En parallèle, si le patient présente des antécédents familiaux ou une histoire personnelle évocatrice d'une prédisposition héréditaire, il sera adressé à une consultation d'oncogénétique pour faire réaliser par le laboratoire d'oncogénétique une analyse par panel ou un test ciblé si le résultat tumoral est disponible avant.

**L'équipe clinique doit être associée à une équipe d'oncogénétique et un partenariat est à formaliser, permettant, notamment, de retenir les critères évocateurs d'une prédisposition héréditaire au cancer et afin d'encadrer la délivrance de l'information initiale, puis de s'assurer de l'orientation de la personne malade en consultation d'oncogénétique en cas d'altération génétique identifiée au sein de la tumeur et pouvant faire suspecter une prédisposition héréditaire.*

2. L'équipe clinique adresse systématiquement les patients susceptibles de bénéficier de ces thérapies ciblées à la consultation d'oncogénétique :

En fonction des organisations locales, le circuit peut se faire exclusivement en génétique constitutionnelle si les équipes clinique et d'oncogénétique ainsi que les laboratoires de génétique constitutionnelle et tumorale (plateformes de génétique moléculaire soutenues par l'INCa[2]) estiment que c'est le circuit le plus adapté pour répondre à la demande dans les délais impartis (en particulier si l'AMM repose uniquement sur une anomalie constitutionnelle).

[1] Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, Institut national du cancer, novembre 2019. https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/inhibiteurs-de-parp-preconisations-pour-un-parcours-en-genetique-oncologique

[2] https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/parcours-de-soins-des-patients/traitements/traitements-medicamenteux/les-therapies-ciblees/les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/missions-et-localisation-des-plateformes

FIGURE 1. PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE EN VUE D'UNE PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION *BRCA* CONSTITUTIONNELLE ET/OU TUMORALE

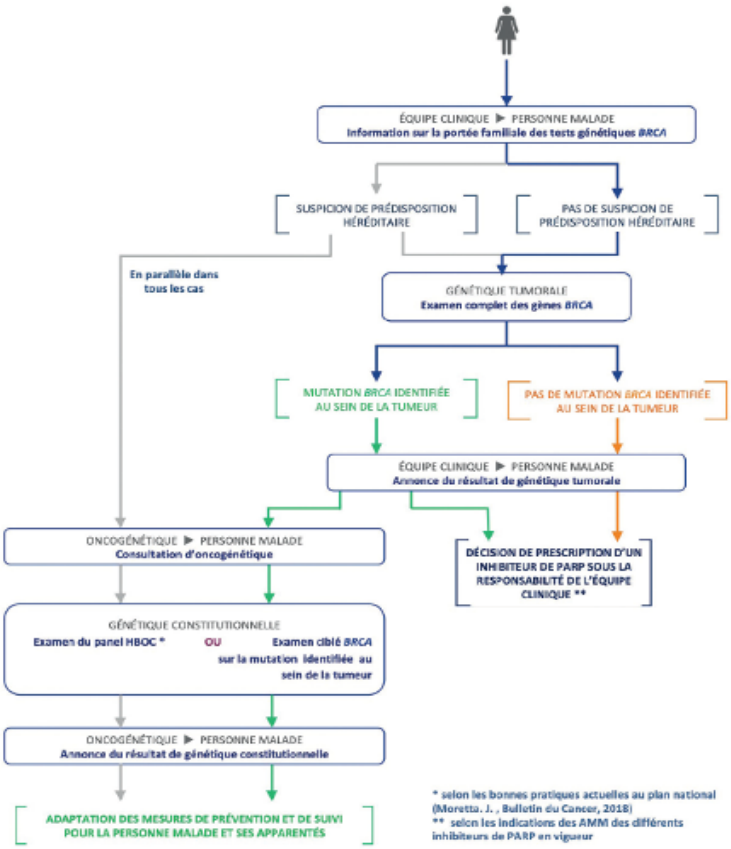
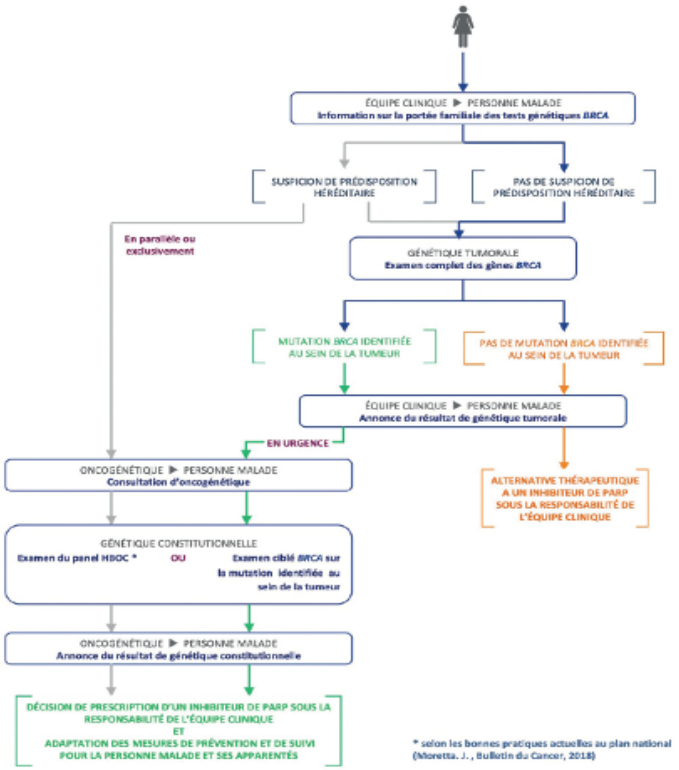
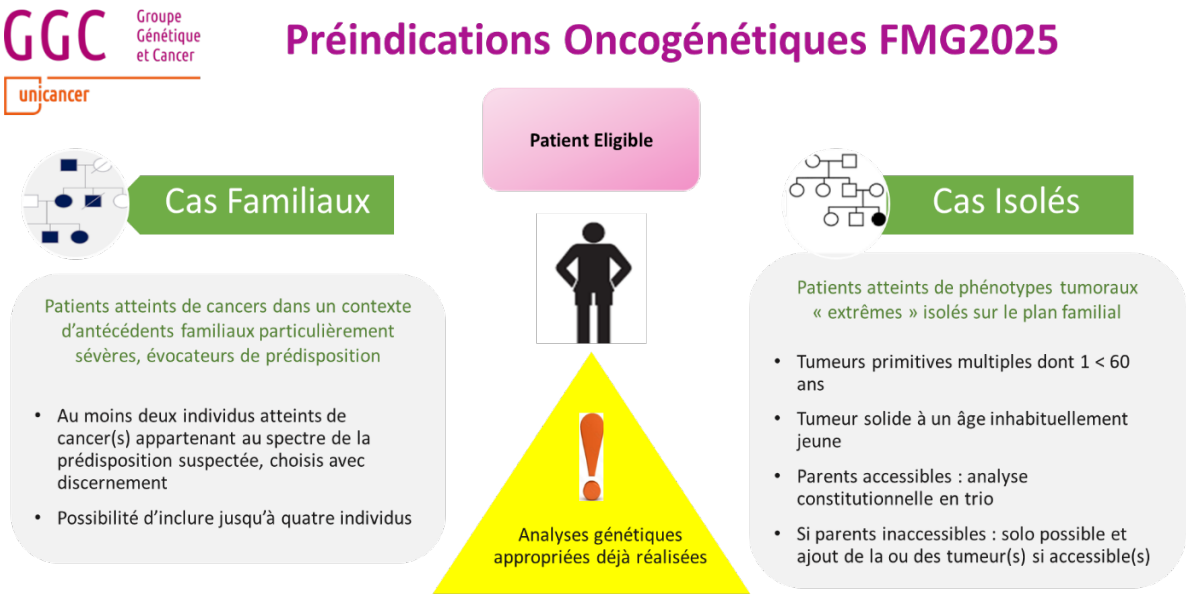


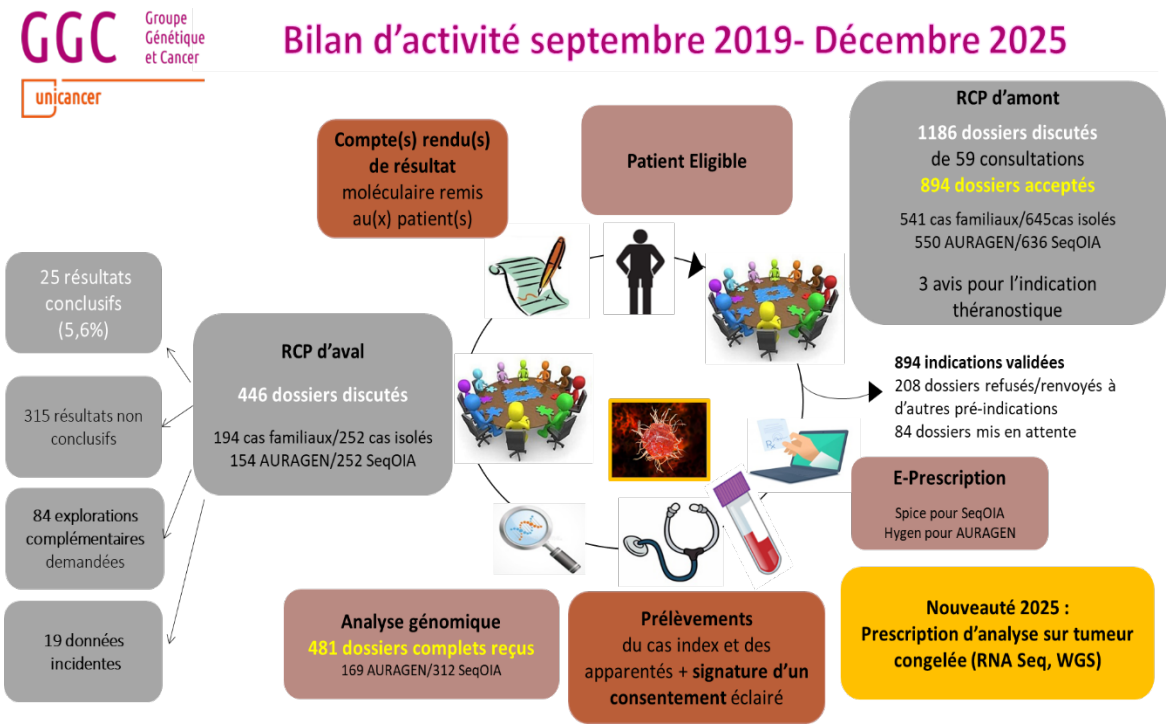
FIGURE 2. PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE EN VUE D'UNE PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION *BRCA* CONSTITUTIONNELLE



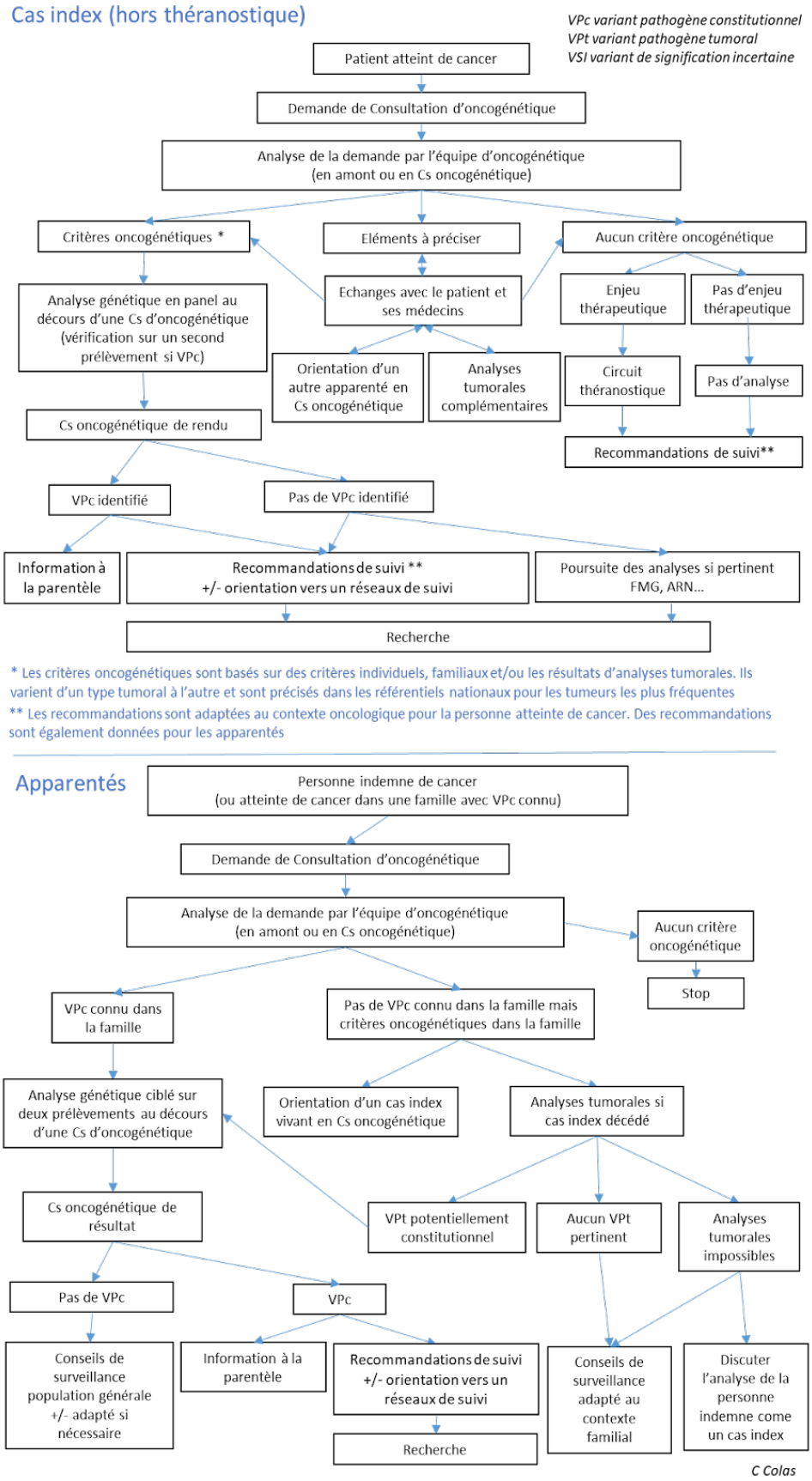
ANNEXE 9 : PRÉINDICATIONS ONCOGENETIQUES FMG 2025 PORTÉEES PAR LE GGC-UNICANCER: INDICATIONS, PARCOURS ET BILAN



Possibilité d'inclure des tumeurs (si congelé disponible)

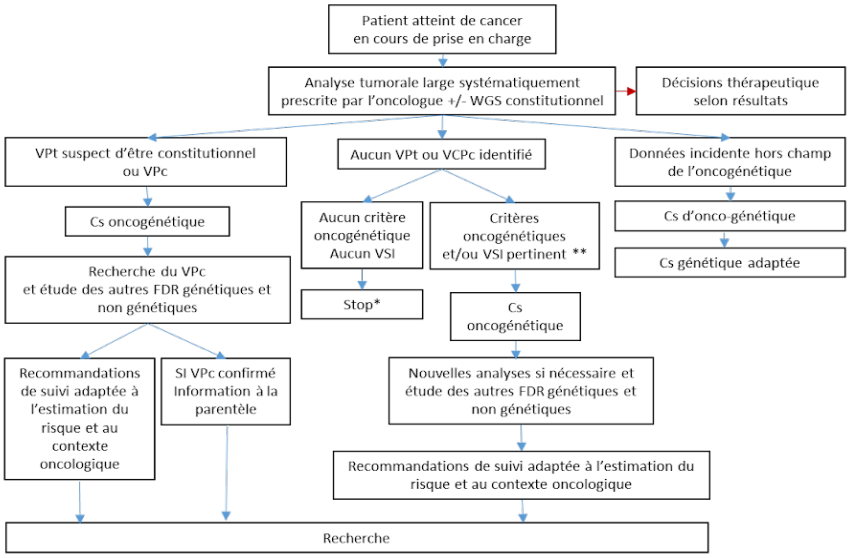

GGC
Groupe Génétique et Cancer
unicancer
Bilan d'activité septembre 2019- Décembre 2025
Compte(s) rendu(s) de résultat moléculaire remis au(x) patient(s)
Patient Eligible
RCP d'amont
1186 dossiers discutés
de 59 consultations
894 dossiers acceptés
541 cas familiaux/645cas isolés
550 AURAGEN/636 SeqOIA
3 avis pour l'indication théranostique
894 indications validées
208 dossiers refusés/renvoyés à d'autres pré-indications
84 dossiers mis en attente
E-Prescription
Spice pour SeqOIA
Hygen pour AURAGEN
RCP d'aval
446 dossiers discutés
194 cas familiaux/252 cas isolés
154 AURAGEN/252 SeqOIA
25 résultats conclusifs (5,6%)
315 résultats non conclusifs
84 explorations complémentaires demandées
19 données incidentes
Analyse génomique
481 dossiers complets reçus
169 AURAGEN/312 SeqOIA
Prélèvements
du cas index et des apparentés + signature d'un consentement éclairé
Nouveauté 2025 :
Prescription d'analyse sur tumeur congelée (RNA Seq, WGS)

ANNEXE 10 : PARCOURS ACTUEL EN ONCOGÉNÉTIQUE HORS ENJEU THÉRANOSTIQUE



ANNEXE 11 : PROPOSITION DE PARCOURS EN ONCOGENETIQUE DANS 5 à 10 ANS

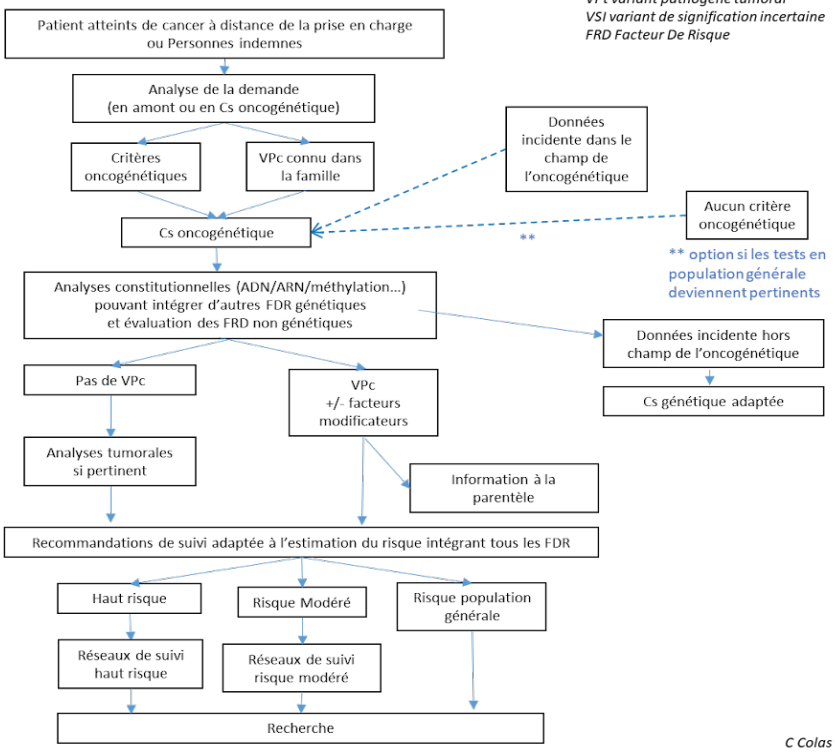
Perspectives de parcours oncogénétique via l'oncologie médicale



* A distance des traitements, possibilité d'avis génétique en parcours direct sans urgence
** Réflexion à avoir sur les VSI à signaler- nécessite une expertise biologique

Perspectives de parcours oncogénétique direct

VPc variant pathogène constitutionnel
VPt variant pathogène tumoral
VSI variant de signification incertaine
FRD Facteur De Risque



C Colas

ANNEXE 12 : PROPOSITION DE STRUCTURATION EN RÉSEAU EN ONCOGÉNÉTIQUE

6) Présymptomatique

Dans le cadre de ce chapitre, nous détaillerons les deux situations actuellement les plus fréquentes.

6.1) Test présymptomatique : focus en neurogénétique

Le test présymptomatique permet aux individus à risque pour une maladie dominante de connaître leur génotype avant l'apparition des symptômes. Ce test est pertinent pour les maladies où des stratégies préventives peuvent retarder ou éviter l'apparition de la maladie (dans certaines maladies oncogénétiques ou cardiomyopathies). Cependant, pour les maladies sans mesures préventives (de type neurodégénerative), l'indication du test est plus personnelle que médicale. La maladie de Huntington est un exemple notable où le test présymptomatique est en place en France puis 1992 et des directives internationales ont été établies pour garantir le respect de l'autonomie des individus, l'accessibilité au test, la bienveillance, ainsi que la confidentialité du résultat.

L'expérience des équipes montre que les demandes restent faibles, avec moins de 20 % des individus à risque choisissant de se faire tester. Ceci pouvait être interprété par un retard de la communication des informations génétiques au sein des familles, et en effet, une étude a montré que moins de la moitié des personnes sont informées directement par leurs parents (1). Les motivations pour demander un test présymptomatique sont le désir de savoir, informer les enfants de leur statut potentiel, ainsi que le projet parental. Cependant, les motivations sont souvent influencées par des facteurs contextuels et relationnels, tels que l'âge et les attentes du partenaire, ainsi que l'avancée de la recherche.

Le soutien psychologique joue un rôle central dans le processus de test présymptomatique, aidant les individus à se préparer dans une temporalité qui est la leur. Après un résultat défavorable, les individus peuvent entrer dans un état de liminalité, où ils se sentent menacés par une future maladie tout en restant asymptomatiques. Cet état de liminalité peut entraîner une augmentation de l'auto-observation et une fragilité de l'identité, nécessitant un soutien dans la durée. Un résultat favorable peut parfois entraîner des conséquences psychologiques complexes, telles que la culpabilité du survivant et la nécessité de reconfigurer leur identité.

En conclusion, bien que les avancées scientifiques et technologiques aient évolué, les principes fondamentaux du test présymptomatique restent inchangés, mettant l'accent sur la protection de l'individu et de sa famille, le consentement éclairé et le soutien psychologique. En effet, le test présymptomatique demande l'implication forte et dans le temps d'une équipe pluridisciplinaire avec généticien, spécialiste de la maladie, psychologue, conseiller de génétique et obstétriciens. Leur disponibilité, impartialité et connaissance des caractéristiques génétiques comme la pénétrance incomplète, des essais thérapeutiques et des avancées de la recherche sont fondamentaux pour une bonne prise en charge des demandes de tests présymptomatiques des maladies génétiques.

(1) Pierron L, Hennessy J, Tezenas du Montcel S, Coarelli G, Heinzmann A, Schaerer E, Herson A, Petit E, Gargiulo M, Durr A. Informing about genetic risk in families with Huntington disease: comparison of attitudes across two decades. Eur J Hum Genet 2021;29(4): 672-679.

Perspective à 5-10 ans :

Suivant notre expérience dans la maladie de Huntington, et dans les autres maladies neurogénétiques de transmission dominante et graves (maladie de Creutzfeld Jacob, sclérose latérale amyotrophique, démence fronto-temporale etc) les demandes des tests présymptomatique (et encore moins les tests prénataux) augmentent peu au décours de l'identification des gènes impliqués. Sauf si un traitement préventif devenait disponible, la demande devrait rester stable.

La découverte incidente d'une maladie neurodégénérative dans un autre contexte déclenchera peu de demandes de test présymptomatique pour les apparentées, car ils ne connaissent pas la maladie et ne sentent pas menacés.

Il sera par contre bien compliqué d'accompagner des demandes dans des maladies avec une pénétrance incomplète, qui ne déclencheront pas non plus de fortes demandes de tests chez les apparentés (par exemple maladie de Parkinson *LRRK2*).

6.2) Tests présymptomatiques : focus en oncogénétique

Le développement des tests de prédisposition aux cancers chez les personnes indemnes – ou atteintes d'un premier cancer et à risque d'un second – s'appuie sur l'établissement de prises en charge de prévention des personnes qui s'avéreront à haut risque et sur la réassurance de celles qui seront non prédisposées.

Mises à part quelques rares prédispositions de transmission autosomiques récessives et alors souvent associées à des manifestations cliniques, l'essentiel des prédispositions aux cancers obéissent à un mode de transmission dominant. Des tests en cascade à partir d'un cas index chez lequel une première étude génétique a conduit à l'identification d'un variant pathogène (VP) ou vraisemblablement pathogène (VVP), (classes 5 et 4), sont alors proposés. L'origine de l'identification d'un VP (ou VVP) de l'étude d'un cas index correspondait préférentiellement jusque-là à une histoire familiale et/ou individuelle évocatrice d'une prédisposition. Avec l'arrivée des études tumorales à visée théranostique, l'identification de VP (ou VVP) de gènes de prédisposition tumoraux dont l'origine constitutionnelle est très fréquente dans certains cas

(ex : un VP (ou VPP) *BRCA1* ou *BRCA2* tumoral est constitutionnel dans environ 80% des cas) est une nouvelle entrée en oncogénétique pour les apparentés alors que l'histoire familiale ou personnelle de la personne dont la tumeur a été analysée ne laissait pas présager une prédisposition. Enfin, le retour des données incidentes autorisées par la loi de bioéthique de 2021 chez les patients ayant une étude du génome ou de l'exome le plus souvent pour une indication sans lien avec l'oncogénétique est une nouvelle entrée dans le parcours en oncogénétique pour les apparentés, mais aussi pour le cas index. Il s'agit d'une situation attendue fréquente puisqu'on estime que jusqu'à une personne sur 100 serait porteuse d'un gène de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire ou aux tumeurs digestives et davantage si on ajouter les gènes à effet modéré qui aujourd'hui pour la plupart ne sont pas encore entrés dans la pratique diagnostique, mais le seront dans les quelques années à venir.

La prise en charge en aval des personnes prédisposées repose sur les recommandations élaborées au niveau national (INCa, HAS, sociétés savantes). Ces recommandations spécifiques du gène en cause et résumées pour chaque personne par un Plan Personnalisé de Suivi (PPS) sont amenées à évoluer avec la prise en compte de facteurs modificateurs de risque, qu'ils soient génétiques (ex : Polygenic Risk Score, PRS) spécifiques de chaque gène et localisation tumorales) ou non génétiques (ex : IMC, tabagisme, nombre de grossesses, …) également spécifiques des localisations tumorales considérées. La prise en compte de ces facteurs modificateurs de risque, précisés grâce à des études épidémiologiques de suivi (établissement de cohortes, recueil de données de vie réelle) a pour objectif d'individualiser les risques tumoraux et par là les prises en charge. Cette prise en compte aura pour corollaire de rendre plus complexe la réalisation des tests. Il ne s'agira plus de réaliser un test ciblé, mais d'y ajouter un PRS, voire de proposer à l'avenir un panel de gènes de prédisposition notamment à effet modéré pour ne pas méconnaître une prédisposition associée. La prise en compte de ces facteurs modificateurs sera essentielle dans une perspective de proposition de test en population générale. Le retour des données incidentes en est finalement les prémices.

Le parcours de consultation de génétique des apparentés est résumé sur l'annexe 7 du chapitre Oncogénétique. Aujourd'hui, il s'appuie sur 145 sites de consultations répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain et ultra-marin. Certaines de ces consultations sont associées à un laboratoire et à une structure de prise en charge en lien avec des spécialistes d'organes. Elles sont alors un pôle de référence et jouent un rôle de recours pour l'exploration d'une situation individuelle donnée ou des recommandations de prise en charge lors de RCP qui réunissent en visio des consultations de plus petite taille. Ces consultations référentes participent le plus souvent aux deux pré indications oncogénétiques de PFMG2025. Fin 2022, 40 355 personnes identifiées comme prédisposées, dont 5489 pour la seule année 2022 avaient reçu un plan personnalisé de suivi pour les syndromes de prédisposition les plus fréquents (source INCa). En 2022, plus de 12 000 apparentés ont eu une première consultation de génétique (ce chiffre est proche du nombre de tests apparentés réalisés). Du fait de l'augmentation attendue du nombre de VP et VVP identifiés via de nouveaux modes d'entrée en oncogénétique, les besoins en test apparentés et en prise en charge préventive sont amenés à augmenter de façon importante et à dépasser rapidement les 15 000. L'information restera au cœur des consultations de génétique et de prise en charge et sera d'autant plus nécessaire et difficile que l'on s'éloigne d'histoires familiales ou individuelles évocatrices qui constituent déjà de premiers éléments d'appréhension et de compréhension pour les apparentés. Une nouvelle définition des équipes pluridisciplinaires mises en place dès 2000 avec les décrets d'application de la première loi de bioéthique de 1994 est à élaborer : capacités de travail en réseau avec en particulier les réunions en visio, numérisation des données. Elles permettront de conjuguer expertise et proximité. Afin d'augmenter le nombre de professionnels de santé dans le domaine, déjà enrichi par l'arrivée de conseillers en génétique sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique, la double qualification ou une qualification associée à une compétence en génétique (Se référer Chapitre Oncogénétique) de médecins impliqués dans le parcours oncogénétique (oncologue, gynécologue, gastro-entérologue, …) serait précieuse.

Enfin, le panorama de l'oncogénétique est loin d'être complet que ce soit en termes d'identification de facteurs de risque, du développement de nouvelles stratégies de dépistage précoce des cancers (imagerie, biopsies liquides) et de la mise au point de nouveaux traitements adaptés aux différentes prédispositions. Il est également nécessaire d'évaluer le bénéfice et l'acceptation des prises en charges proposées aux personnes prédisposées. Il y a, et cela n'est pas spécifique à l'oncogénétique, une dimension recherche inhérente aux tests génétiques. Des études de type Recherche-Action (ou Intervention) sont impérativement à mettre en place.

7) Infertilité : Le rôle du généticien dans la prise en charge du patient infertile

Contexte actuel

L'infertilité concerne aujourd'hui un nombre croissant de couples, affectant environ 15 à 20 % des couples en âge de procréer. Face à ce problème de santé publique, les analyses génétiques classiques, ainsi que les innovations technologiques, permettent de mettre en évidence une composante génétique forte aux problèmes de fertilité, avec des causes chromosomiques ou géniques, pour des infertilités isolées ou syndromiques. Dans ce contexte, le rôle du généticien prend toute sa place. En France, ce rôle est reconnu institutionnellement : le généticien est naturellement intégré aux différentes commissions et groupes de travail au sein de l'Agence de la biomédecine (ABM) ainsi qu'à la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), à travers sa participation notamment à la rédaction du rapport sur les causes d'infertilité en 2022 et du grand plan national fertilité 2025, témoignant d'un intérêt croissant des autorités sanitaires pour la dimension génétique des problèmes de fertilité. Quelques diplômes universitaires (M2) et post-universitaires (DIU-DU) spécifiques à la génétique de l'infertilité ont vu le jour, bien qu'ils restent encore peu nombreux et inégalement répartis sur le territoire.

Cependant, malgré ces avancées, des défis persistent. Les projets de recherche associant génétique et infertilité sont encore insuffisamment financés, ce qui limite l'innovation et la mise en place d'analyses à grande échelle. De plus, l'accès aux examens génétiques reste inégal, et l'orientation vers une consultation de génétique spécialisée demeure hétérogène selon les régions et les établissements. Il est donc urgent de renforcer les moyens alloués à ce champ spécifique, à la fois en matière de recherche, de formation et de structuration des parcours de soins.

7.1) Place du généticien dans le parcours de soins

Dans le parcours de soin du patient infertile, la place du généticien s'est progressivement précisée, notamment grâce à l'implication des Filières de santé maladies rares (FSMR) comme FIRENDO, filière qui coordonne les pathologies endocriniennes rares impliquant fréquemment une composante génétique. Dans ce cadre, les généticiens travaillent en étroite collaboration avec les autres spécialistes impliqués dans le diagnostic et la prise en charge de l'infertilité : gynécologues-obstétriciens, endocrinologues, urologues, andrologues. Cette approche pluridisciplinaire permet une analyse plus fine des causes de l'infertilité et une prise en charge personnalisée des patients.

Les conseillers en génétique jouent également un rôle central, notamment pour accompagner les patients dans la compréhension des résultats et dans les possibilités de prévention et de traitements, le cas échéant. Cette implication est appelée à croître, notamment en lien avec les dernières révisions des lois de bioéthique, qui ont élargi l'accès à l'AMP et renforcé les exigences en matière d'information génétique. Le généticien intervient alors non seulement

pour établir un diagnostic, mais également comme acteur du conseil autour du projet parental des couples, en lien avec les enjeux éthiques et psychosociaux.

Concernant la prescription des examens génétiques, elle varie selon l'organisation des centres et le niveau du bilan génétique (première, deuxième, troisième… intention). Pour les pathologies à prédisposition génétique clairement identifiées, telles que l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), ce sont principalement les endocrinologues et les gynécologues qui initient la démarche, en prescrivant le bilan de première intention (caryotype, étude du gène *FMR1*) et de deuxième intention (panel de gènes). Une collaboration étroite avec les généticiens est essentielle, notamment dans le cadre du Plan France Médecine Génomique (PFMG), pour les analyses de troisième intention (séquençage de génome) prescrites après discussion en RCP nationale et pour l'interprétation des variants génétiques. Toutefois, quel que soit le niveau du bilan génétique, toute découverte d'anomalie génétique, chromosomique ou génique, nécessite la réalisation d'une consultation de génétique.

7.2) Tests génétiques et infertilité

A ce jour, il existe des recommandations émanant de sociétés savantes nationales ou internationales structurant la prise en charge du patient(e) infertile comme par exemple pour l'IOP par l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ou pour l'infertilité masculine rare (IMR) par l'Association française d'urologie (AFU), la Société d'Andrologie de Langue Française (SALF), l'American Urologic Association (AUA), l'European Association of Urology (EAU) et l'American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Les recommandations concernant l'investigation génétique des patient(e)s restent cependant très parcellaires ou obsolètes. De plus, on note l'absence de recommandations issues des sociétés savantes de génétique ou cytogénétique pourtant directement concernées par la question. A cette fin, un groupe de travail « infertilité » au sein de l'Association des Cytogénéticiens de Langue Française a été mandaté pour élaborer des recommandations sur cette question. Elles sont actuellement en cours de rédaction.

Les causes génétiques d'infertilité sont multiples. On distingue classiquement les anomalies chromosomiques (translocations, inversions, dysgonosomies) et les variants géniques pathogènes impliquant des gènes clés de la gamétogenèse. Chez l'homme, le caryotype, les recherches des microdélétions du chromosome Y ou les mutations du gène *CFTR* sont souvent prescrites en première intention dans le cadre d'une oligospermie sévère ou une azoospermie excrétoire ou obstructive respectivement. Chez la femme, la recherche des prémutations du gène *FMR1*, est effectuée en première intention dans le cadre d'une IOP, en plus du caryotype. A ces analyses de première intention s'ajoute le recours au séquençage haut débit (next-generation sequencing, NGS) comme les panels ou l'exome (deuxième intention) ainsi que le génome (troisième intention). L'abord par NGS, qui permet de rechercher des variants géniques pathogènes, a démontré un apport diagnostique significatif dans de nombreux phénotypes d'infertilité masculine et féminine. Il n'existe pas de consensus clair sur la place et l'intérêt de l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) dans cette stratégie d'investigation génétique en raison de la rareté des variations du nombre de copies d'ADN et l'ACPA a tendance à pouvoir être substituée par d'autres analyses comme le génome short-read ou long-read ou la cartographie optique de génome.

Des initiatives à visée génétique existent également, sans faire partie des recommandations des sociétés savantes et non prises en charge par la CNAM (ex : Sperm MessengerTM : explorations de biomarqueurs pour l'infertilité masculine, recherche de variants *MTHFR* dans un contexte de fausses couches à répétition).

Le diagnostic préimplantatoire avec screening des aneuploïdies des embryons (DPI-A, ou PGT-A en anglais) est un sujet de débat, notamment en raison des incertitudes concernant son efficacité en l'absence d'indication précise. Cependant, en raison des tendances

sociétales actuelles avec un net recul de l'âge maternel pour l'arrivée du premier enfant, la DPI-A pourrait se positionner comme une alternative de prise en charge intéressante pour ces femmes afin de raccourcir le délai d'obtention d'une grossesse et le risque de fausses couches. Dans ce contexte, le rôle du généticien sera capital afin d'expliquer les avantages et limites du test au couple, en particulier dans le cas complexe des mosaïques embryonnaires.

Des données issues des bilans annuels de l'ABM permettent d'avoir une vision quantitative des recours aux tests génétiques, mais ces chiffres montrent encore un recours relatif insuffisant au regard des indications théoriques. Le bilan des analyses effectuées dans le cadre du PFMG pour les pré-indications IOP et IMR montrent des prescriptions issues principalement de moins de cinq centres, traduisant à nouveau ce manque de recours aux analyses de séquençage de génome et probablement un arrêt des explorations après le bilan génétique initial ou une méconnaissance des nouvelles technologies et de leur apport dans le diagnostic étiologique.

7.3) Stratégies et perspectives d'avenir

À horizon 5 à 10 ans, plusieurs axes de travail sont identifiés pour renforcer le rôle du généticien dans la prise en charge de l'infertilité. En premier lieu, il est indispensable d'améliorer l'accès aux analyses génétiques pour les patients infertiles. À ce jour, le nombre de recrutements de patients dans le cadre du PFMG pour les pré-indications concernées reste limité, en dépit du fait que de nombreux patients bénéficient déjà d'un bilan de première intention assez large. Il conviendrait de structurer davantage les parcours permettant d'orienter plus vite vers les analyses de deuxième/troisième intention, tout en facilitant leur prescription.

Par ailleurs, il est nécessaire de renforcer la recherche sur les causes génétiques de l'infertilité. Cela suppose un soutien accru aux projets académiques, la constitution de cohortes nationales et l'intégration des données dans des bases de données partagées pour favoriser la réinterprétation des variants d'intérêt. L'émergence de nouveaux outils, tels que le séquençage génomique complet, long-read ou la transcriptomique, ouvre également des perspectives prometteuses. Ces innovations devront s'accompagner d'un cadre éthique et réglementaire clair, afin de garantir l'équité d'accès et le respect des droits des patients. Les projets sur l'infertilité se heurtent souvent à des refus en raison de critiques telles que l'absence de retombées pour les patients. Or l'obtention d'une cause génétique permet de résoudre les impasses diagnostiques, de mettre en place un parcours de soin personnalisé, de prendre en charge les symptômes associés, de mettre en place un conseil génétique familial et à plus long terme, d'envisager le développement de thérapeutiques ciblées personnalisées. Les associations de patients (comme BAMP) ont d'ailleurs des attentes majeures sur les avancées en termes de diagnostic génétique pour les patient(e)s infertiles qui sont enrôlé(e)s dans des parcours d'AMP très lourds et très coûteux.

Au total, le généticien s'impose aujourd'hui comme un acteur incontournable du parcours de soin en infertilité. Son rôle évolue rapidement, à la croisée de la recherche, du conseil, du diagnostic et de l'éthique. Pour répondre pleinement aux enjeux actuels, un accès élargi aux tests, une meilleure formation des prescripteurs, un soutien fort à la recherche et un renforcement de l'attractivité des disciplines Génétique et Biologie médicale (Médecine d'investigation) sont indispensables.

8) Pharmacogénétique

Le terme « pharmacogénétique » est issu de la contraction de deux mots (pharmacologie et génétique) traduisant le caractère héréditaire de réponses anormales aux médicaments et mettant en avant le caractère d'interface de cette discipline. Il désigne une approche médicale qui vise à choisir les traitements médicamenteux, ou à en ajuster les doses, en fonction des caractéristiques génétiques des patients afin d'optimiser leur efficacité et de limiter les effets indésirables. Le pourcentage d'individus porteurs d'au moins un variant pharmacogénétique dit *actionnable*, c'est-à-dire susceptible d'influencer la prise en charge médicamenteuse serait compris entre 91 % et 98,8 % selon les populations et les panels géniques employés. On estime par ailleurs que plus de la moitié de la population reçoit ou recevra un médicament « personnalisable » (proportion pouvant atteindre 90 % chez les sujets âgés) (Litonius et col., 2025 ; Mosch R et col. 2025). Pourtant, malgré le fort potentiel d'applications en thérapeutique, les recommandations de sociétés savantes ainsi que les mentions de plus en plus présentes dans les documents réglementaires d'information sur les médicaments, l'intégration de la pharmacogénétique dans la pratique clinique demeure limitée en France.

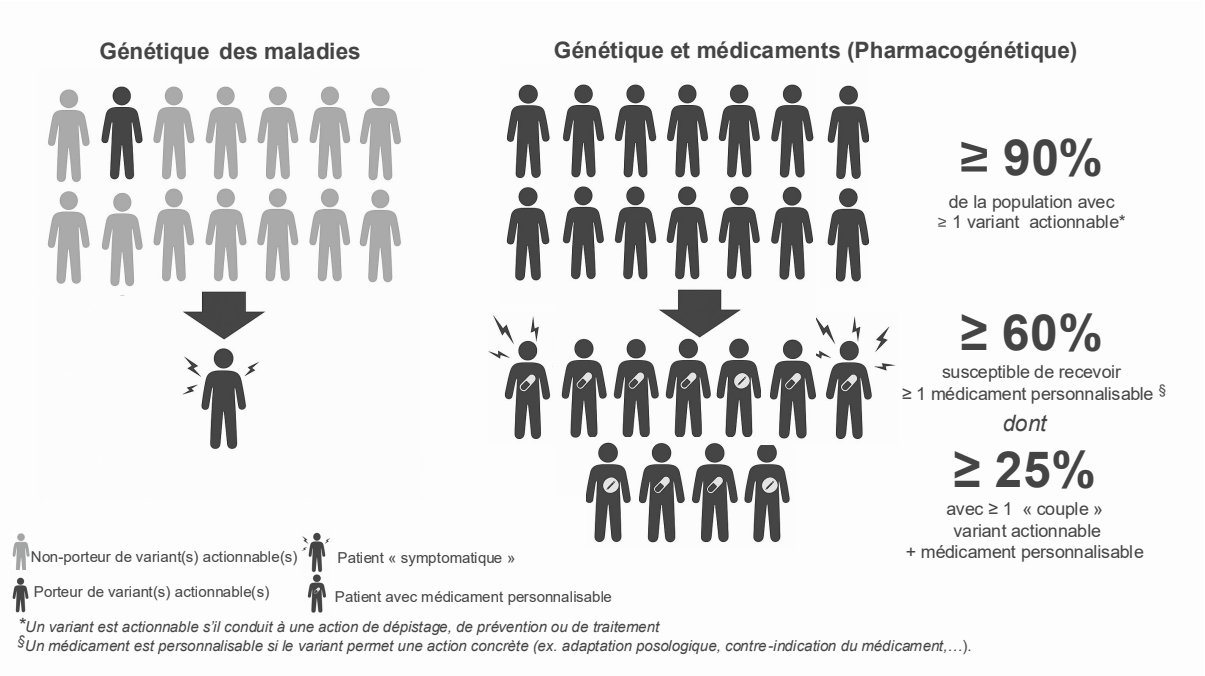


***Figure 1** : **Génétique et maladies versus génétique et médicaments**. Les variants associés aux maladies sont rares, alors que ceux d'intérêt en pharmacogénétique sont très fréquents. Ils peuvent impacter de nombreux médicaments, rendant l'actionnabilité particulièrement forte dans ce domaine.*

8.1) Activité de pharmacogénétique en France

8.1.1) Introduction

En 2023, 20 300 individus ont bénéficié d'un examen de pharmacogénétique selon les chiffres déclarés à l'Agence de la biomédecine par les laboratoires réalisant ces tests, ce qui représente 4,45% de l'activité nationale de génétique moléculaire. Il conviendrait cependant de comptabiliser les tests de phénotypage pour avoir une vision plus juste des patients bénéficiant actuellement des tests de pharmacogénétique. Ce volume d'activité est stable depuis plusieurs années. Les examens portent sur des classes médicamenteuses très variées (anticancéreux, immunosuppresseurs, antiinfectieux, psychotropes, anticoagulants, antalgiques, etc.) ce qui suggère que la population cible potentielle dépasse largement les 20 000 individus actuellement concernés par ces examens. Ceci traduit un manque de formation et d'information sur les conditions de recours à ces examens.

8.1.2) Conditions de recours aux tests de pharmacogénétique

Plusieurs consortiums internationaux proposent des recommandations concernant les variants pharmacogénétiques *actionnables*, c'est-à-dire susceptibles d'influencer la prise en charge médicamenteuse. Le *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) a publié 26 guidelines, pour 106 couples gène-médicament considérés. De son côté, le *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) a émis des recommandations pour 108 couples, dont 63 sont jugés actionnables (Mosh et col, 2025 ; www.cpic.org ; https://www.clinpgx.org). En France, les tests de pharmacogénétique peuvent, à ce jour, être prescrits dans deux situations.

8.1.3) Avant l'introduction de certains médicaments

Ces tests font l'objet de recommandations de la part de sociétés savantes ou d'agences du médicament, via une inscription au résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament en mentionnant la possibilité voire l'obligation légale de réaliser l'examen avant l'administration du médicament. Dans cette situation, les objectifs sont d'adapter la posologie du médicament voire de le contre-indiquer selon les résultats.
À ce jour en France, l'obligation légale de réaliser un test génotypique avant l'initiation d'un traitement ne concerne que deux médicaments : l'abacavir, un antirétroviral, et l'éliglustat, utilisé dans le traitement de la maladie de Gaucher. Pour les autres couples gène-médicament, les recommandations aux prescripteurs sont très hétérogènes dans leur contenu et leur portée. Certaines sont particulièrement précises et orientent clairement les modalités de prescription. C'est le cas, par exemple, du mavacamten (médicament indiqué en cardiologie, commercialisé en 2023), pour lequel l'analyse pharmacogénétique permet de décider de la dose à utiliser pour débuter le traitement et celle à ne pas dépasser.
Pour les thiopurines (médicaments immunomodulateurs), le RCP fait apparaître une mise en garde en raison d'un risque bien documenté de toxicité hématologique. Il est préconisé de faire un examen pharmacogénétique pour sécuriser l'initiation du traitement. À l'inverse, certaines situations illustrent les limites actuelles de l'intégration de la pharmacogénétique en pratique clinique. Par exemple, la codéine est contre-indiquée chez les patients « *connus comme étant des métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6* », car cette particularité pharmacogénétique est associée à un risque accru de toxicité morphinique. En l'état actuel, cette contre-indication ne peut être respectée de manière systématique, car le test n'est pas obligatoire et qu'un tel statut est souvent détecté dans des contextes cliniques sans lien direct avec l'usage de la codéine.

8.1.4) Pour explorer une anomalie de réponse

L'examen peut aussi être utile pour explorer une concentration anormale de médicament dans le sang, ou encore lors de survenue d'effets indésirables. Les résultats permettent dans ce cas d'étayer le choix d'alternatives médicamenteuses ou thérapeutiques.

8.1.5) Bénéfices cliniques et économiques d'un développement national

En 2023, une étude européenne de grande envergure a démontré avec un niveau de preuve élevé que la mise à disposition d'un passeport pharmacogénétique dématérialisé peut amener à une réduction de 30 % du risque d'effets indésirables médicalement significatifs (Swen et col., The Lancet, 2023). Dans cette étude, le passeport pharmacogénétique comportait les résultats de l'analyse de 12 gènes et 93,5% des patients étaient porteurs d'au moins 1 variant pouvant déclencher une action sur un traitement médicamenteux. Ce passeport permettait ainsi de personnaliser une quarantaine de médicaments démontrant le haut degré d'applicabilité de la discipline.
Les données françaises soulignent l'impact de la iatrogénie en terme de santé publique. Le rapport IATROSTAT (2022) du réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) révèle que 8,5 hospitalisations sur 100 sont dues à des effets indésirables médicamenteux, avec une mortalité associée de 1,3 % (Laroche et col. *Br J Clin Pharmacol.* 2023). Des chiffres en très nette augmentation, par rapport à l'étude EMIR conduite en 2006-2007 qui retrouvait un chiffre de 3,6 hospitalisations sur 100 (Bénard-Laribière et col. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015). Le rapport suggère qu'environ 16 % de ces hospitalisations sont évitables, car elles résultent d'erreurs de posologie, de durée de traitement, ou d'un non-respect des recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou des sociétés savantes. Pour les autres, c'est-à-dire une large majorité des hospitalisations (84%) des cas, il est raisonnable de penser que disposer d'un profil pharmacogénétique serait utile.

8.2) Les freins actuels à lever

Lors des ateliers de Giens, qui se sont tenus en 2024, 17 experts ont examiné les problématiques freinant la diffusion des tests de pharmacogénétique (Verstuyft et col. Therapies, 2025).

Les freins au déploiement à large échelle des tests de pharmacogénétique sont d'origine multifactorielle. Parmi les causes identifiées, les trois principales sont les suivantes :

8.2.1) Nature des prescripteurs à élargir

Selon l'Arrêté du 27 mai 2013, la prescription d'un examen (pharmaco)génétique relève d'un exercice médical. En pratique, ce sont souvent des médecins spécialistes exerçant en milieu hospitalier qui prescrivent les examens de pharmacogénétique. Les médecins généralistes y ont peu recours, probablement par manque de sensibilisation à leur existence et par les difficultés que pose la prise en charge financière en libéral (souvent inexistante). Le bien-fondé d'avoir recours à un test et son interprétation nécessite souvent une analyse globale prenant en compte les interactions médicamenteuses, l'état physiopathologique du patient (fonction rénale, hépatique, etc.) et des dosages pharmacologiques éventuels.

Dans cette perspective, l'implication de pharmaciens, de pharmacologues cliniciens ou biologistes dans la prescription de ces examens apparaît pertinente. D'ailleurs, les pharmaciens d'officine y sont déjà autorisés en Suisse.

8.2.2) Modalités de communication des résultats à simplifier

Une deuxième problématique en pharmacogénétique réside dans les modalités actuelles de communication des résultats, tant auprès des professionnels de santé que des patients. La réglementation prévoit que les résultats d'un examen génétique ne doivent pas être transmis directement au patient par le laboratoire de biologie médicale, mais uniquement par le prescripteur. Il s'agit d'une dérogation à l'article L. 6211-2 du code de la santé publique qui vise à encadrer plus strictement la délivrance d'informations génétiques, en raison de leur sensibilité potentielle, de leur portée psychologique, et de l'implication possible pour la parentèle (conseil génétique). Pourtant la pharmacogénétique se distingue par la nature de l'usage qui est fait de ses résultats : ceux-ci ne visent pas à établir un diagnostic, mais à guider la personnalisation des traitements. Cette orientation résolument thérapeutique implique des besoins spécifiques en matière de communication. Il convient que les résultats puissent être partagés avec tous les professionnels de santé et en particulier les pharmaciens, compte tenu de leur expertise en analyse pharmaceutique.
Dans ce contexte, l'usage de Mon Espace Santé pourrait constituer une réponse pertinente. Son usage, limité aux résultats non génétiques en raison des restrictions réglementaires, doit évoluer afin d'autoriser, sous conditions strictes, le partage sécurisé des données pharmacogénétiques.

8.2.3) Prise en charge financière des examens et évaluation médico-économique à accélérer

Enfin, le remboursement des examens constitue le troisième frein identifié. En effet, seuls les tests pharmacogénétique obligatoires, pour lesquels une procédure de tests compagnons a été enregistrée auprès de l'HAS par le laboratoire pharmaceutique le commercialisant, sont inscrits sur la liste des actes de biologie médicale (NABM) et sont remboursés par l'Assurance Maladie.
Un nombre limité de tests faisait partie de la « liste complémentaire » de la nomenclature et d'autres étaient effectués au titre du référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) (Barin-Le Guellec C et col, Therapies 2020). Dans le cadre d'une réforme récente, la liste des actes hors nomenclature (LAHN) a été mise en place en octobre 2024. La LAHN est la fusion du RIHN et de la Liste Complémentaire (LC) d'actes innovant ayant fait leur preuve mais non encore inclus dans la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM). L'implémentation en clinique des examens reste discutée en raison du manque d'évaluations médico-économiques réalisées en France à ce jour.
Le Consortium International de Pharmacogénétique (CPIC) a publié récemment une analyse systématique de ces évaluations à partir de plusieurs bases de données et conclut en la faveur des tests de pharmacogénétique, selon un critère de coût-efficacité (Morris SA et col, CPT 2022). Cependant, il existe peu de données sur le rapport coût-efficacité des tests préemptifs et des approches par panel dans toutes les situations cliniques. Ces évaluations seront indispensables dans les années à venir, pour permettre la pérennisation du remboursement des actes innovants RIHN v2.0 dans le droit commun pour les actes ayant démontré leur utilité clinique (saisine ministérielle 2021).

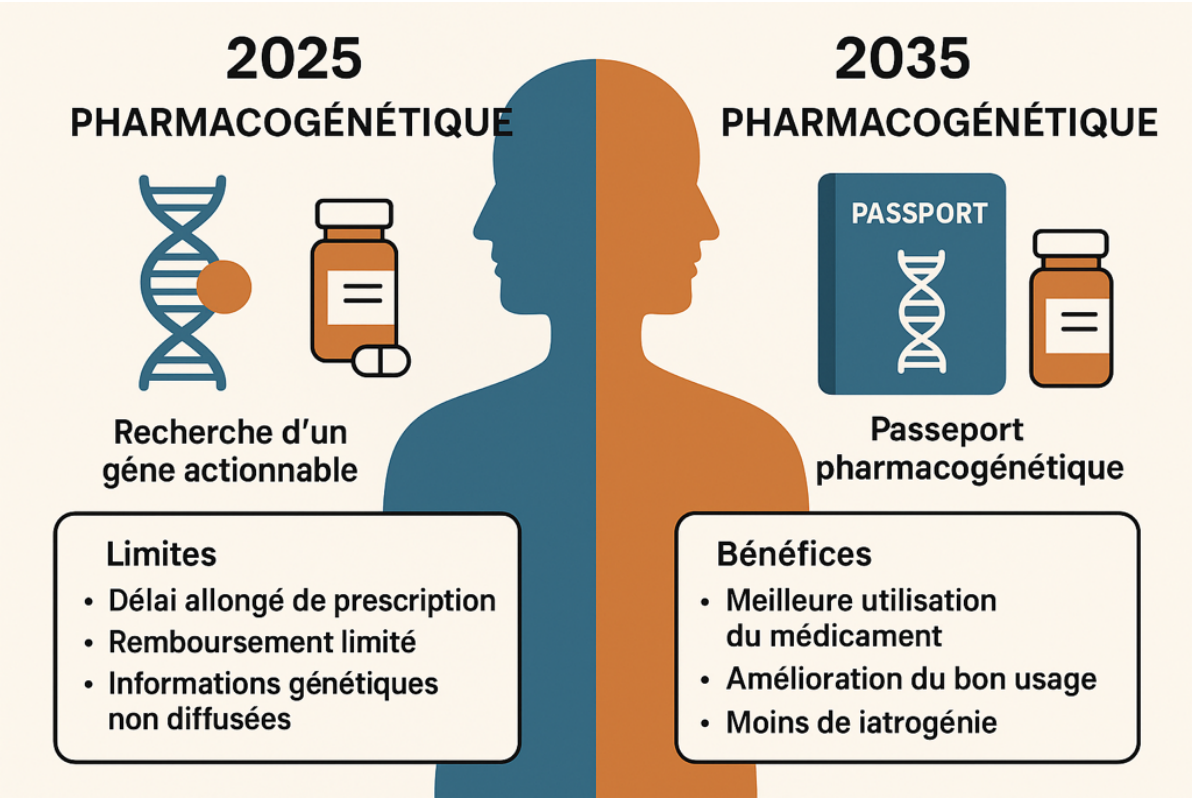


Figure 2 : vers une médecine d'anticipation grâce au passeport pharmacogénétique*. En 2025, la pharmacogénétique repose sur des analyses ciblées, conduisant à des recommandations ponctuelles et limitées à la situation clinique immédiate. L'organisation actuelle freine par ailleurs son déploiement à large échelle. En 2035, la mise à disposition d'un profil multigénique complet sous forme de passeport permettrait d'anticiper les situations à risque, en donnant accès, dès la prescription, aux informations nécessaires pour adapter les traitements chaque fois que le profil génétique le requiert.*

8.2.4) Quelle vision pour demain ?

La pharmacogénétique constitue un outil prometteur de médecine de précision, en raison du nombre croissant de médicaments concernés et de la fréquence élevée des variants génétiques d'intérêt dans la population générale. Elle a démontré son utilité dans la prévention des effets indésirables médicamenteux graves lesquels représentent une problématique majeure tant sur le plan médical qu'économique, en raison des surcoûts qu'ils engendrent pour les systèmes de santé. Toutefois, malgré les avancées notables dans la compréhension des interactions gène-médicament et le développement de tests génétiques de plus en plus rapides et accessibles, son intégration en routine clinique demeure largement en deçà de son potentiel. Plusieurs freins subsistent, notamment les contraintes liées au cadre réglementaire, le manque de formation des professionnels de santé, les modalités de prise en charge financière des tests, ainsi que les conditions d'accès et les délais pour obtenir les résultats.
La France doit s'inspirer de certains modèles mis en œuvre dans d'autres pays, où l'accès aux tests pharmacogénétiques est facilité par l'implication conjointe des médecins et des pharmaciens. Cette approche pluriprofessionnelle permet d'élargir les opportunités de dépistage et d'optimiser la personnalisation des traitements.
Les données issues de ces examens devraient par ailleurs être rendues accessibles, tant aux professionnels de santé qu'aux patients, dans un cadre réglementaire assoupli et adapté aux spécificités de la discipline.
L'exploitation des données génétiques générées dans le cadre du Plan France Médecine Génomique offre enfin une opportunité stratégique pour le développement de la pharmacogénétique et son évaluation médico-économique. L'ajout d'un volet pharmacogénétique permettrait, à coût marginal, d'extraire des informations d'intérêt sans

nécessiter de procédures supplémentaires lourdes et sans allongement significatif (ni préjudiciable pour le patient) des délais de restitution des résultats. La mutualisation des données génomiques ainsi obtenues permettrait non seulement de renforcer la pertinence clinique des séquençages déjà réalisées, tout en exploitant plus largement le potentiel de la discipline dans la population française.

Références bibliographiques

1. Litonius K et col. Value of Pharmacogenetic Testing Assessed with Real-World Drug Utilization and Genotype Data. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;117(1):278-288.
2. Mosch R et col. Pharmacogenetic Panel Testing: A Review of Current Practice and Potential for Clinical Implementation. *Therapies*. 2025.
3. Swen JJ et col. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, stepped-wedge, cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2023;401(10374):347-356.
4. Réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Rapport IATROSTAT. 2022.
5. Laroche ML et col. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(7):2141-2151.
6. Bénard-Laribière A et col. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(1):106-111.
7. Verstuyft C et col. [Ateliers de Giens 2024 : Problématiques freinant la diffusion des tests de pharmacogénétique]. *Therapies*. 2025.
8. Barin-Le Guellec C et col. La pharmacogénétique au service du soin en France : une discipline qui évolue ! *Therapies*. 2020;75(4):313-323.
9. Morris SA et col. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2022;11(4):435-453.

9) Coordination des soins des maladies rares

Le rôle du généticien clinicien dans le parcours de soins et de vie des personnes atteintes de maladies rares est essentiel et multiple :

Le médecin généticien clinicien est un « médecin généraliste » des maladies rares et surtout des maladies ultra rares. Il s'agit d'un acteur clé de la médecine génomique. Il réalise l'interface entre le patient et le laboratoire pour la prescription des examens de génétique.

Le médecin généticien clinicien peut intervenir dans le parcours à différents âges de la vie, «sans frontières» (de la période anténatale à la personne vieillissante) avec une attention particulière aux périodes de transition (enfant-adulte/parentalité/vieillissement).

9.1) Dans le cadre du soin

9.1.1) Situation où le médecin généticien clinicien est au centre du parcours

Notamment pour les pathologies pouvant intéresser plusieurs organes (exemple Microdélétion 22q11.2, Maladie de Marfan, anomalies ultra-rares du développement…).

Diagnostic

- Le médecin généticien clinicien apporte son expertise pour lutter contre l'impasse diagnostique de maladies rares et ultra rares
- Le rôle du généticien sera celui de la démarche étiologique : il conviendra de guider la bonne prescription des bilans radiologiques (bilan malformatif…), neuropsychologiques, biologiques (bilan métabolique…), des tests génétiques (analyses ciblées versus analyse pangénomique), d'informer sur les bénéfices attendus des tests, les différents résultats possibles.
- Parfois il peut valider directement certaines pré-indications de génome en RCP locale ou régionale du PFMG.
- Le médecin généticien clinicien rend les résultats de génétique avec souvent en amont une discussion d'experts clinico-biologiques pour les cas complexes.

Conseil génétique

- Au-delà du patient lui-même, le médecin généticien clinicien s'intéresse aussi à sa famille, réalisant un arbre généalogique détaillé. Il a une vue d'ensemble non seulement du patient, mais aussi de ses apparentés.
- Il travaille étroitement avec le conseiller en génétique, dont l'activité est sous sa responsabilité.
- La prescription pourra se faire en lien avec le médecin généticien clinicien par le conseiller en génétique ou par le médecin généticien clinicien et le résultat rendu par le prescripteur. Le médecin généticien clinicien / conseiller en génétique gère alors la partie conseil génétique pour la personne concernée et sa famille.
- Le conseil génétique est une composante essentielle du rôle du généticien clinicien pour toutes les spécialités. Il informe les patients et leurs familles sur les implications génétiques de la maladie, les risques de transmission et les options disponibles, comme le diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Ce conseil est crucial pour aider les familles à prendre des décisions éclairées concernant les futures grossesses et la gestion de la maladie.

Coordination de la prise en charge et du suivi

- Plus particulièrement pour les maladies ultra-rares, le médecin généticien clinicien coordonne les soins et le parcours du patient par la mise en place d'un réseau de professionnels autour du patient, en lien avec les centres de référence, de compétence, et les filières maladies rares.
- Le médecin généticien clinicien ne peut pas à lui seul orchestrer l'intégralité de la prise en soins des personnes atteintes d'une maladie génétique rare, mais il peut coordonner les soins spécifiques en lien avec leur maladie rare. Pour cela, il peut œuvrer avec les médecins généralistes, les médecins de spécialité, les équipes paramédicales et les équipes du secteur médico-social pour l'organisation du parcours souvent complexe. Il aide à la mise en place de réseau de soins locaux ou loco-régionaux entre le secteur ville et hôpital. Il est amené à organiser des hôpitaux de jour pour une évaluation pluridisciplinaire et globale pour des pathologies avec des prises en charge codifiées (par ex Trisomie 21, Prader-Willi, Syndrome de Marfan, Microdélétion 22q11.2…).
- Le médecin généticien clinicien coordonne et /ou participe à de nombreuses RCP avec différentes spécialités pour guider la prise en charge et permettre des soins personnalisés
- Le médecin généticien clinicien participe à l'élaboration des recommandations nationales de prise en charge via les Protocole Nationaux de Diagnostic et de Soins

(PNDS) et permet également leur mise en œuvre aux différents âges de la vie. Ceci permet de planifier les suivis et veille à la réalisation des dépistages des complications spécifiques à la maladie.

- Le médecin généticien clinicien peut intervenir dans le parcours à différents âges de la vie, « sans frontières » (de la période anténatale à la personne vieillissante) avec une attention particulière aux périodes de transition (enfant-adulte/parentalité/vieillissement).
- Le généticien clinicien assure le suivi de certaines maladies ultra rares lui permettant de mieux connaître l'histoire naturelle des maladies et guider le médecin généraliste, le pédiatre ou d'autres spécialistes. Il fait le lien également avec le milieu médico-social et peut participer à la mise des aides sociales en lien avec la MDPH (par exemple : rédaction du dossier médical pour la MDPH,orientation vers un relais handicap rare).
- Il a une connaissance fine des dispositifs nationaux (plans maladies rares, PFMG, lien avec les associations de patients, ORPHANET, maladies rares infos service). Il connaît bien les circuits pour trouver les ressources permettant de guider le suivi des maladies rares et ultra rares (PNDS, Genereviews…).
- Il travaille en réseau avec d'autres généticiens. Cette communauté de professionnels se connaît très bien à l'échelle nationale pour discuter des cas complexes avec des rendez-vous réguliers en présentiel ou en RCP par visioconférence.
- Il existe aussi un travail à l'échelle internationale, avec des appels à collaboration nationaux et internationaux, mais aussi des outils de suivi type Genereviews.
- Il joue un rôle dans la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique du patient : par exemple pour des patients atteints d'un trouble du neurodéveloppement, Syndrome de Marfan, maladies métaboliques. Il peut participer à des programmes transversaux ou des programmes plus spécifiques de spécialités intégrant un module de génétique.
- Grâce aux avancées de la recherche, il participe de plus en plus à la prescription de thérapeutiques ciblées et/ou innovantes et au suivi de ces patients comme les traitements par Vosorotide dans l'achondroplasie.

9.1.2) Le généticien clinicien fait partie d'une équipe pluridisciplinaire avec un autre spécialiste en première ligne

Le médecin généticien clinicien intervient alors ponctuellement. En cas d'identification, par un spécialiste d'organe, d'un variant associé à une maladie syndromique (Ex: syndrome d'Alagille devant une cholestase hépatique), il peut participer à l'annonce diagnostique et permettre le dépistage des éventuelles atteintes associées et l'organisation de la prise en charge pluridisciplinaire. Les examens de génétique sont alors souvent prescrits par un spécialiste d'organe, mais les enquêtes familiales, les rendus de test génétique complexes, les situations de diagnostic prénatal ou diagnostic préimplantatoire font intervenir le généticien clinicien et les conseillers en génétique.
Le généticien participe à de nombreuses RCP coordonnée par les autres spécialistes (dermatologues, cardiologues, nutritionnistes, etc…). Il a une activité transversale. Il peut participer aux choix thérapeutiques dans le cadre de pathologies complexes ou ultra rares (par exemple pour les maladies osseuses constitutionnelles ou l'oncogénétique).
Il est le maillon essentiel dans le parcours de certaines activités par exemple :

-le diagnostic prénatal au sein des Centres Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal (Cf chapitre dédié).

-le diagnostic pré symptomatique en lien avec les conseillers en génétique et les spécialistes d'organe (Cf chapitre dédié).

-le dépistage néonatal en collaboration avec les pédiatres et spécialistes des différentes pathologies dépistées (Cf chapitre dédié).

9.2) Dans le cadre de la formation, accompagnement et sensibilisation

Les médecins généticiens et biologistes spécialisés en génétique ont la charge de faire de la formation à tous les niveaux d'étude pour inculquer, notamment aux futurs médecins, la culture du doute et introduire la notion de médecine génomique.

9.3) Dans le cadre de la recherche

Le médecin généticien est fortement impliqué dans la recherche sous différents aspects : description de l'histoire naturelle des maladies rares et ultra rares via le suivi et l'accompagnement à tous les âges de la vie, participation à l'élaboration de cohorte à l'échelle nationale et internationale, élaboration ou participation à des projets de recherche visant à mieux comprendre les maladies génétiques ou développer de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques.

En résumé, le généticien clinicien joue un rôle central dans le parcours de soins des maladies génétiques rares, en collaboration étroite avec les autres spécialistes et les médecins généralistes. Cette collaboration permet d'assurer une prise en charge complète et adaptée des patients, en intégrant les aspects génétiques et cliniques de leurs maladies.

Perspectives :

Les techniques actuelles permettant d'augmenter le rendement diagnostique, notamment le diagnostic de maladies ultra rares. Le rôle du médecin généticien sera renforcé en tant que coordonnateur de parcours en premier lieu pour les maladies ultra rares avec une augmentation de l'activité et de la diversité de ces maladies. Il a les compétences nécessaires pour collaborer avec les familles, les associations de patients et/ou les patients experts, les professionnels à l'échelle internationale et les équipes de recherche spécialisées pour recueillir les informations connues et décrire les histoires naturelles. Il peut centraliser le suivi de plusieurs patients porteurs de maladies ultra rares identiques pour augmenter les connaissances de ces maladies.

Pour les pathologies plus complexes, le médecin généticien va garder son rôle central pour les anomalies du développement (microdélétion 22q11.2…) dans la mise en place du suivi médical dans le respect des recommandations de suivi émises dans les PNDS : il peut participer à l'élaboration de dispositif innovant pour faciliter ce suivi (registre de suivi, rappel de rendez-vous de suivi annuel avec un spécialiste…). Pour ce type de pathologie, le médecin généticien est l'interlocuteur privilégié du médecin généraliste avec des compétences centrées sur les maladies rares et ultra-rares. Le médecin généraliste reste le médecin de première ligne pour les soins primaires et le médecin généticien peut intervenir pour le suivi spécifique en lien avec la maladie rare ou ultra rare. Cependant, la complexité de ces pathologies nécessite une prise en soins pluridisciplinaires. Actuellement, cette activité n'est pas individualisée dans les centres de génétique. Il est sans doute nécessaire de permettre ce développement par une valorisation de cette activité soit sous forme de bilan hospitalier pluridisciplinaire en hôpital de jour ou de favoriser le développement de structure de soins avec des tarifications de consultation adaptées à des maladies rares et complexes (consultation longue, temps de coordination, prise en compte de relances pour s'assurer de la prise des rendez-vous avec les médecins de spécialité…) et l'intégration d'infirmière de coordination ou de référent de parcours de soins sous la responsabilité du médecin généticien. Cet accompagnement est nécessaire tout au long de la vie incluant les périodes de transition et le vieillissement. En raison de l'augmentation prévisible des demandes de suivi/centralisation des soins des patients atteints de maladies rares, une augmentation du nombre de postes est à anticiper dans les années à venir. L'ouverture de nouveaux postes en

milieu hospitalo-universitaire ne pourra probablement pas répondre à l'ensemble des demandes ni à la structuration territoriale de l'offre de soin. Dans ce contexte, la spécialité sera probablement amenée à se développer dans le secteur hospitalier hors CHU, le secteur privé et/ou en libéral. La question de la cotation des examens de génétique et de la valorisation financière de ces postes sera essentielle au développement de ce secteur émergent. Le lien avec les centres maladies rares restera primordial, et les actes devront être revalorisés, comme cela existe déjà pour certaines spécialités concernées par des consultations longues et complexes sans actes techniques (exemple : la psychiatrie).

Le médecin généticien fera partie intégrante du développement et de la prescription de thérapeutiques ciblées et/ou innovantes notamment pour les maladies ultra rares ou complexes, multi organes. De la même façon que le suivi médical doit être pluridisciplinaire, la surveillance et la prescription de ces traitements nécessite d'avoir accès à un plateau technique (radiologique, biologique…) et des médecins spécialistes d'organes pour la prise en charge d'éventuelles complications du traitement ou le suivi de l'efficacité. Ce dernier point nécessitant de connaître les évolutions des maladies rares et ultra rares, le médecin généticien tiendra un rôle central avec le suivi et la centralisation des cas. Il restera le médecin le mieux placé pour décrire ces évolutions. Les services de génétique devront comporter au minimum des hôpitaux de jour et ne pas rester que des unités de consultations.

Pour les pathologies centrées sur un organe, il restera en soutien du médecin spécialiste d'organe notamment pour le conseil génétique (organisation d'un diagnostic prénatal, dépistage des apparentés, organisation d'un diagnostic pré symptomatique…).

Pour certaines pré-indications génomiques, le médecin généticien et les conseillers en génétique pourront accompagner les différents autres spécialistes à la prescription de génome. La mise en place de consultations avancées de conseil génétique dans des services de spécialité et l'organisation de consultations multidisciplinaires (généticien - médecin spécialiste) pour le rendu des résultats pourraient être une solution pour faciliter l'accès à la médecine génomique pour certaines pré indications (exemple de la pré indication « obésité génétique rare » avec le service de nutrition…).

Enfin, avec la généralisation attendue de la médecine génomique préventive (dépistage néonatal notamment), les médecins généticiens et les conseillers en génétique pourraient prendre un rôle central en cas de résultats positifs (Cf Chapitre Parcours de soins, Paragraphe « Vers une médecine génomique préventive tout au long de la vie »).

10) Histocompatibilité et immunogénétique

10.1) État des lieux

L'Histocompatibilité-immunogénétique s'articule autour de l'étude du système HLA (*Human Leukocyte Antigen*) : ensemble de gènes codant pour des protéines localisées à la surface des cellules, dont la fonction essentielle est de permettre la présentation antigénique et la reconnaissance du soi. L'étude de ces molécules hautement polymorphiques constitue la base des règles de l'histocompatibilité en greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et en transplantation d'organes. Les résultats de ces études conditionnent le succès des greffes et leur longévité. Ils sont également déterminants pour la compatibilité en transfusion sanguine. Au-delà du seul système HLA, l'histocompatibilité-immunogénétique intègre l'analyse d'autres systèmes polymorphes (HPA, HNA) ainsi que de biomarqueurs émergents, intervenant dans de nombreuses situations de greffe et de transfusion, et permettant le développement d'une véritable approche d'immunologie génomique appliquée à la médecine de précision.

Les évolutions technologiques rapides, et notamment le génotypage HLA par séquençage NGS, exigent une maîtrise approfondie des outils de séquençage, de la bio-informatique, de la gestion de données complexes et de règles méthodologiques très spécifiques pour s'intégrer dans une décision médicale complexe.

Dans ce contexte, l'histocompatibilité-immunogénétique occupe une place singulière dans le paysage de la biologie médicale : elle est aujourd'hui l'une des rares disciplines à articuler, au sein des mêmes structures, des examens relevant à la fois de la génétique médicale et de la biologie de la greffe :

10.1.1) Le génotypage HLA/HPA en tant qu'examen de génétique médicale

Lorsque le génotypage HLA est réalisé en dehors de tout contexte de greffe, par exemple pour caractériser certains facteurs génétiques individuels (susceptibilités à des pathologies, risques d'effets indésirables médicamenteux …), il relève du périmètre réglementaire de la génétique médicale. De même, le génotypage HPA, utilisé pour investiguer les incompatibilités fœto-maternelles et les thrombopénies néonatales, constitue également une activité de génétique. Dans ces contextes, la réalisation des examens nécessite :

- Une autorisation du laboratoire délivrée par l'ARS,
- Un agrément du biologiste médical validant l'acte, délivré par l'Agence de la Biomédecine (ABM)
- Une procédure de consentement conforme à la réglementation génétique,
- Le respect des recommandations de réalisation d'un examen de génétique médicale.

10.1.2) Les examens HLA/HNA/HPA dans le contexte de la greffe, de la transplantation et de la transfusion

Les examens HLA réalisés dans le contexte de la transplantation d'organes ou de greffe de CSH, s'inscrivent dans un cadre législatif centré sur les lois de bioéthique et sur l'organisation nationale de la greffe. Encadrées par l'ABM, ces activités ne relèvent pas du champ des « caractéristiques génétiques d'une personne » au sens du Code de la santé publique. Elles ne nécessitent donc pas d'agrément génétique, mais reposent sur un système très structuré : référentiels ABM, procédures de validation, codifications spécifiques, contrôles externes renforcés et obligations de traçabilité, accréditations dédiées. Ce cadre s'accompagne d'une exigence opérationnelle forte :

- Obligation de permanence des soins 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. En transplantation d'organes, la rapidité de l'attribution des greffons rénaux, cardiaques, hépatiques, pulmonaires et pancréatiques repose sur la disponibilité immédiate du laboratoire d'histocompatibilité-immunogénétique.
- Nécessité d'un contrat clinico-biologique entre le laboratoire et les équipes cliniques de greffe, décrivant les modalités de prise en charge.
- Intégration des examens HLA dans une démarche globale d'évaluation du risque de greffe. Les examens ne peuvent être considérés isolément. Au-delà de l'interprétation biologique, ils visent à identifier les couples donneur/receveur les plus compatibles et à évaluer les risques associés à la greffe. La capacité à mobiliser sans délai les résultats de suivi biologique HLA et une biothèque de suivi des patients à long terme (parfois sur plus de 20 ans) est indispensable pour réaliser en urgence les analyses de compatibilité, notamment les crossmatchs.

De plus, les laboratoires d'histocompatibilité-immunogénétique sont missionnés par l'ABM pour l'inscription sur le registre national et le typage des donneurs volontaires de moelle osseuse.
Enfin, les examens HLA, HNA et HPA réalisés dans un contexte transfusionnel concernent la sélection de produits plaquettaires compatibles ainsi que l'exploration d'événements survenant après une transfusion.

10.2) Dynamiques actuelles

L'histocompatibilité-immunogénétique est aujourd'hui une discipline en profonde mutation, à la croisée d'évolutions technologiques majeures, d'exigences cliniques croissantes et de contraintes organisationnelles et économiques fortes.

- **Une activité unique mêlant génétique médicale et biologie de la greffe**

L'histocompatibilité-immunogénétique associe des examens de génétique médicale hors greffe et des examens essentiels à la greffe de CSH, à la transplantation d'organes et à la transfusion, dont les prises en charge diffèrent, ce qui crée une complexité réglementaire unique.

L'histocompatibilité est une « génétique de la relation » : il ne s'agit pas d'identifier une variation pathologique d'un gène, mais de comparer deux polymorphismes fonctionnels afin d'évaluer leur capacité à coexister chez un même individu. La diversité extrême de la région HLA rend très improbable l'identité complète entre deux individus non apparentés. Cette complexité a conduit au développement de règles de compatibilité de plus en plus élaborées, intégrant d'autres systèmes polymorphes et nécessitant des outils bio-informatiques pour le calcul et la hiérarchisation du risque immunologique, notamment pour l'identification des incompatibilités dites permissives.
L'histocompatibilité fournit les outils biologiques nécessaires pour la prédiction et la surveillance du conflit entre le greffon et l'hôte (crossmatch, suivi des anticorps). Elle constitue l'une des rares disciplines où le biologiste médical engage directement sa responsabilité dans la décision de greffe en situation d'urgence.

Cette activité repose sur une expertise contextualisée fondée sur une connaissance approfondie des patients, une maîtrise des protocoles cliniques et thérapeutiques ainsi qu'un échange permanent avec les équipes de greffe.

La qualité de l'évaluation du risque, l'interprétation fine des résultats et la réactivité en situation d'urgence (greffe pédiatrique urgente, difficulté à trouver un donneur, transplantectomies, prélèvement multi-organes, protocoles complexes de désimmunisation…) ne peuvent être garanties qu'au sein de laboratoires exclusivement associés aux centres de greffe des CHU et Centres de lutte contre le cancer.

- **Une discipline transformée par le NGS et la bio-informatique**

Le génotypage HLA est devenu une analyse génomique hautement spécialisée avec des exigences bio-informatiques accrues et une actualisation régulière des bases de données d'interprétation.

Le génotypage HLA a connu, au cours de la dernière décennie, une transition technologique radicale. Les méthodes classiques (PCR-SSP, SSO, Sanger) ont progressivement cédé la place aux techniques de séquençage à haut débit, qui permettent d'obtenir une résolution allélique presque complète et de s'affranchir progressivement des ambiguïtés. Le NGS introduit des exigences accrues : validation des *pipelines* bio-informatiques, gestion de volumes de données importants, mise en place de procédures de conservation et d'archivage à long terme, croissance exponentielle des bases de référence, notamment IMGT/HLA, avec la découverte continue de nouveaux allèles.

Parallèlement, les techniques de médecine génomique d'urgence, telles que le séquençage en moins de 4 heures, constituent désormais une innovation en cours d'installation dans les laboratoires d'histocompatibilité et d'immunogénétique. Cette approche permet une résolution accrue et une disponibilité immédiate des données, affinant la prise de décision en compatibilité donneur/receveur. Néanmoins, son déploiement nécessite une maîtrise complète de la technologie et de ses limites, de manière à pouvoir l'utiliser en première intention notamment dans le cadre des procédures d'urgence.

En greffe de CSH, le choix du meilleur donneur (apparenté ou non apparenté) prend en compte des critères génétiques liés aux allèles HLA, mais également des polymorphismes localisés dans des zones régulatrices qui sont capables de modifier l'évolution d'une greffe par le développement de complications spécifiques. Ainsi, des approches peuvent désormais intégrer l'exploration d'autres systèmes d'histocompatibilité tels que les systèmes HLA non classiques, KIR, MICA, MICB… L'analyse de ces polymorphismes pourrait améliorer la prédiction du risque immunologique et optimiser la prise en charge post-greffe.

Les techniques de NGS appliquées à la détection de biomarqueurs moléculaires spécifiques du donneur et du receveur (chimérisme et étude de l'ADN libre circulant dérivé du donneur) représentent quant à eux, une évolution importante pour le bénéfice du suivi du patient greffé (notamment avec la réduction prévisible du nombre de biopsies pour les patients transplantés) et de la détection précoce des complications (rechute, rejet).

Enfin, la question de l'archivage des données brutes est particulièrement sensible dans un contexte où les volumes générés croissent rapidement. Le suivi à long terme des patients, parfois greffés plusieurs fois dans leur vie, amène à réfléchir sur les durées de conservation des données.
L'informatisation des circuits de greffe, le développement d'applications pour améliorer la compatibilité ou simuler l'accès à la greffe, la création d'outils de partage de données entre les laboratoires, l'ABM et les cliniciens, ainsi que l'arrivée de projets nationaux de structuration des données hospitalières comme les entrepôts de données, offrent des opportunités majeures, mais nécessitent un accompagnement méthodologique et financier.

- **Un financement obsolète et sous-dimensionné**

Le financement s'appuie sur une mosaïque de dispositifs, souvent non adaptés. La majorité des actes, incorrectement valorisés, reste hors nomenclature NABM, en contradiction avec leur rôle incontournable dans la greffe. Ce décalage structurel entre les besoins réels de la discipline et ses modalités de financement ne constitue pas seulement une difficulté de gestion : il menace directement la capacité du système de santé à garantir un accès sécurisé, équitable et innovant à la greffe.

Le constat d'un financement obsolète et sous-dimensionné en histocompatibilité s'explique par un décalage majeur entre la vitesse de l'innovation technologique (le saut rapide vers le NGS) et la lenteur de la mise à jour des nomenclatures de remboursement.
La nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) repose encore largement sur des techniques des années 1990 ou 2000 :

- Les remboursements sont calculés sur la base de la PCR classique basse résolution. Or le NGS coûte plus cher en consommables, en maintenance des équipements et en licences logicielles.
- De nombreuses analyses de pointe ne sont pas ou peu inscrites à la nomenclature, obligeant les hôpitaux à absorber eux-mêmes les coûts sur leurs budgets propres.

Le financement des analyses HLA liées à la greffe demeure l'un des défis majeurs de la discipline. Le Forfait Annuel Greffe (FAG) n'a jamais réellement intégré le coût réel des examens HLA, n'a pas suivi le saut technologique de la discipline et n'intègre pas le suivi HLA post-greffe du patient. Aujourd'hui, les coûts réels liés aux réactifs, aux automates, aux logiciels d'analyse, aux licences bio-informatiques et aux infrastructures informatiques excèdent largement les moyens alloués.
De plus, la majorité des actes HLA est devenue des actes hors nomenclature (AHN), ils subissent une décote annuelle de 20 % conduisant à terme à leur disparition, une logique en contradiction avec la définition d'une activité de recours. Dans le champ génétique proprement dit, la situation n'est pas plus favorable, les actes HLA étant peu représentés dans la nomenclature. Cette fragmentation du financement fragilise la capacité des laboratoires à suivre les évolutions technologiques, à maintenir leur conformité réglementaire et à garantir la qualité des analyses.

Le Plan Greffe 2022–2026 met en évidence cette inadéquation et appelle à une révision structurelle du financement des examens HLA. À ce titre, l'intégration de l'immunogénétique dans les discussions nationales sur la génomique constitue une opportunité majeure pour repenser les modèles de financement de la biologie moléculaire.

Le coût invisible des prestations associées aux analyses constitue un point critique. Le financement actuel ne couvre que la production d'un résultat biologique alors que celle-ci repose sur un ensemble de moyens indispensables :
- Des compétences hautement spécialisées (ingénieurs bio-informaticiens pour le NGS, professionnels dédiés à la coordination HLA de greffe, à l'interrogation des registres nationaux et internationaux, au suivi des dossiers immunologiques des receveurs…)
- La constitution et la conservation à très long terme de biothèques volumineuses
- Le stockage, la sécurisation et l'exploitation de volumes croissants de données.

L'expertise médicale d'interprétation, la coordination et les infrastructures ne sont aujourd'hui ni reconnues ni financées. De même, le maintien de plateaux techniques ouverts 24h/24 pour les analyses réalisées en urgence (greffe d'organes solides) et le coût de l'astreinte technique et médicale ne sont pas ou peu pris en compte dans la valorisation des actes.

Le budget alloué aux laboratoires d'histocompatibilité n'est pas qu'une dépense de laboratoire, mais devrait être considéré comme un investissement pour la réussite d'une greffe. Le coût d'un échec (retour en dialyse, hospitalisations, perte de greffons) est plus élevé que le surcoût d'une prise en charge complète des tests HLA (technique et expertise d'interprétation).

- **Une proximité clinique indispensable**

La proximité clinique des laboratoires d'histocompatibilité n'est pas un choix organisationnel, mais une condition de sécurité sanitaire et de qualité des soins en transplantation. Les laboratoires HLA travaillent en lien permanent avec les équipes de greffe et l'ABM, nécessitant des astreintes techniques et biologiques 24h/24, biothèques conservées à long terme, suivi longitudinal des résultats patients et de leur historique médical, participation aux réunions pluridisciplinaires, gestion de la recherche de donneurs et suivi post-greffe. Cette proximité est indispensable à la sécurité des patients, sous peine de retards, d'erreurs d'interprétation, de perte d'accès à la greffe pour les patients complexes et de génération d'examens

redondants. Le biologiste médical HLA ne se limite pas à la production d'un résultat, il intervient comme un consultant clinique lors des propositions de greffons. En effet, il doit interpréter en temps réel le risque immunologique associé à l'acceptation du greffon proposé et en discuter directement avec le chirurgien/médecin responsable. Chez les receveurs hyperimmunisés, seule une collaboration étroite avec les néphrologues ou les hématologues permet de définir une stratégie de désensibilisation personnalisée. Une distance physique ou organisationnelle trop grande augmente les délais décisionnels et le risque d'erreurs de communication, mettant en péril la viabilité du greffon.

La réactivité du biologiste médical se poursuit après la greffe par la surveillance fine des anticorps anti-HLA. Cette réactivité permet d'ajuster le traitement avant que les lésions ne soient irréversibles. L'expertise du biologiste HLA est transversale et nécessite que le biologiste soit présent physiquement dans les instances décisionnelles pour conseiller sur les protocoles de soins.

Par conséquent, la tentation de « délocaliser » les actes immunogénétiques hors des centres de greffe pourrait fragiliser un domaine où la proximité, la réactivité vis-à-vis des cliniciens, la connaissance fine des patients et la conservation longitudinale des biothèques des patients sont déterminantes.
Les conséquences pourraient être majeures : délais de rendus des résultats allongés, interprétations discordantes, défauts de communication avec les équipes de transplantation, perte de cohésion dans le suivi des receveurs et des donneurs vivants ou encore défaut d'accès aux priorités d'accès à la greffe pour les patients hyperimmunisés.

- **Défis de recrutement et de pérennisation des compétences**

Les laboratoires d'histocompatibilité-immunogénétique rencontrent des difficultés récurrentes de recrutement, tant pour les biologistes médicaux que pour les techniciens spécialisés. L'enseignement initial comporte encore insuffisamment de modules dédiés à l'histocompatibilité-immunogénétique, alors que cette connaissance est essentielle pour comprendre les enjeux de la greffe et maîtriser les examens HLA en biologie moléculaire. Les stages d'internat en biologie médicale ne permettent pas toujours une découverte initiale de la discipline non prioritaire dans les maquettes, et ne favorisent donc pas l'émergence de vocations.

La SFHI fournit aux professionnels de l'histocompatibilité des moyens d'assurer leur formation initiale et continue. Forte de sa certification QUALIOPI, elle propose des formations en présentiel ainsi que les Journées Éducationnelles SFHI, qui offrent un espace de formation approfondie, d'harmonisation nationale des pratiques et de diffusion des évolutions technologiques. Les webinaires réguliers de la SFHI, complétés par des ressources pédagogiques et des groupes de travail thématiques pilotés nationalement par la société savante, contribuent à maintenir un haut niveau de compétence dans une discipline en évolution constante. Le diplôme européen en immunogénétique ESHI tend à devenir un prérequis pour diriger un laboratoire HLA. La SFHI soutient également des formations universitaires (Master 2, diplôme d'université), et accompagne les initiatives des jeunes diplômés, à travers la SFHI Junior. Elle se positionne comme un organisme de référence incontournable pour la formation en histocompatibilité et comme un interlocuteur privilégié vis-à-vis des instances officielles (HAS, DGOS, DGS, ABM, ARS).

10.3) Perspectives à 3-5 ans

10.3.1) Repenser le financement : un modèle unique, cohérent et pérenne

- Créer une « tarification au parcours » adaptée au profil du patient
- Valoriser l'activité de conseil et d'interprétation
- Valoriser l'activité HLA en cohérence avec les recommandations actuelles, sur l'ensemble du parcours de greffe
- Créer des cotations spécifiques pour les typages selon leur indication (exemples : première détermination du typage d'un receveur de CSH, deuxième détermination d'un donneur de CSH apparenté, etc.) ;
- Inclure dans le financement les examens HLA post-greffe impératifs à la prévention du rejet selon les modalités de suivi définies dans les recommandations.
- Réviser les examens de typage HLA hors contexte de greffe (Association HLA et maladie, HLA et effets secondaires médicamenteux, HLA préalables à l'administration d'immunothérapie, examens HLA en contexte transfusionnel)
- Étudier et valoriser les nouveaux actes innovants (anticorps non-HLA, KIR, anti-MICA, ADN libre circulant dérivé du donneur, etc…)

10.3.2) Consolider le réseau national d'expertise d'histocompatibilité – immunogénétique

La pérennité et la performance de l'histocompatibilité-immunogénétique passent par le renforcement des organisations collaboratives, capables de réaliser l'ensemble des actes immunogénétiques nécessaires à la greffe et à la transplantation, tout en maintenant les interactions indispensables avec les diverses équipes cliniques. Au-delà de leur mission clinico-biologique, ces organisations permettront également d'assumer un rôle structurant en matière d'innovation, de recherche translationnelle et d'enseignement universitaire de la biologie de la greffe et de la transplantation, crucial pour maintenir l'attrait de la discipline et la formation des futurs professionnels.

Ainsi, il est important de :

- Garantir une organisation territoriale cohérente, assurant un accès aux compétences hyperspécialisées et aux innovations en histocompatibilité, tout en préservant la réactivité nécessaire aux situations d'urgence en transplantation.
- Soutenir la mutualisation des expertises et des ressources, notamment technologiques et bio-informatiques, afin d'accompagner la complexification croissante des analyses et d'optimiser l'efficience des structures.
- Encourager la formation initiale et continue, en structurant des parcours universitaires attractifs et en valorisant les compétences spécifiques de la biologie de la greffe et de la transplantation.
- Reconnaître et valoriser l'avis expert des biologistes médicaux HLA et renforcer les interactions avec les équipes cliniques.

10.3.3) Positionner l'histocompatibilité comme composante de la médecine de précision

Les innovations se multiplient : polymorphismes immunologiques élargis, ADN libre circulant, outils permettant de prédire le rejet et d'optimiser l'accès à la greffe, intégration dans les entrepôts de données. Ces avancées génèrent des volumes de données complexes et

hétérogènes, dont l'exploitation nécessite le recours à des approches bio-informatiques avancées et à des méthodes d'intelligence artificielle. En intégrant ces données, ces outils permettent de modéliser le risque immunologique, d'anticiper les événements de rejet et de contribuer à une allocation plus efficiente et plus équitable des greffons. L'intégration de ces données dans les entrepôts de données de santé constitue un levier majeur pour le développement de modèles prédictifs robustes, l'évaluation en vie réelle des stratégies de prise en charge et la conduite de recherches translationnelles à grande échelle.

À ce titre, l'histocompatibilité-immunogénétique a vocation à s'intégrer pleinement dans la stratégie nationale de développement d'une médecine de précision, fondée sur l'exploitation intégrée de données biologiques complexes.

VI. Thérapeutique : Rôles du généticien dans la prise en charge thérapeutique

En 2025, on estime que seulement 5 % des plus de 7 000 pathologies génétiques bénéficient d'un traitement efficace. Cependant, les perspectives sont encourageantes avec le développement accéléré de nouvelles approches thérapeutiques. D'ici 2030, le nombre de médicaments dédiés aux maladies rares devrait dépasser le millier. Ce bon de la thérapeutique est porté par des révolutions technologiques multiples dont les médicaments à base d'ARN (vaccin à ARN, siRNA, oligonucléotide antisens), les thérapies géniques, ou le repositionnement de molécules accéléré par l'intelligence artificielle. Ce chapitre vise à définir les rôles du généticien dans un contexte de plus en plus orienté vers la thérapie.

Ces rôles étant variables en fonction de la rareté des pathologies, on distinguera les maladies rares, définies par une prévalence inférieure à 1 pour 2 000, des maladies nano-rares, qui touchent trop peu de personnes pour que des médicaments ciblés soient développés par les compagnies pharmaceutiques. Cette distinction est cruciale pour mieux définir les stratégies thérapeutiques et les rôles du généticien.

Pour les maladies rares, le généticien participe au diagnostic, à la stratégie thérapeutique et au suivi des patients traités en partenariat avec les autres spécialités. Dans le cadre des maladies nano-rares, le généticien bénéficie d'une expertise clinico-biologique et d'une habitude de la gestion des incertitudes pronostiques lui permettant d'assurer un rôle de coordination d'une approche multidisciplinaire pour la conception d'approches thérapeutiques individualisées.

Ce rôle du généticien dans la coordination de la thérapeutique pour les maladies nano-rares est renforcé par l'avènement de technologies permettant de développer des médicaments personnalisés pour un coût suffisamment réduit pour être envisagé dans un contexte académique sans intervention forte des industries pharmaceutiques.

Trois grandes familles de thérapies ciblées émergentes seront détaillées dans ce chapitre : la thérapie génique, les thérapies ciblant l'ARN et le repositionnement de molécules. Le terme générique « thérapies génétiques » sera utilisé pour discuter de considérations qui sont partagées par l'ensemble de ces approches.

L'implémentation de ces innovations technologiques bénéficiera d'une planification de l'organisation de la discipline. Ce chapitre discutera en particulier, les interactions avec les autres spécialités, l'équité d'accès aux soins sur le territoire, les besoins en temps et locaux, l'impact d'un diagnostic précoce sur la fenêtre thérapeutique, la formation des généticiens aux essais cliniques et à la prescription de thérapies ciblées.

1. Thérapie génique

Le transfert de gènes appliqué à la santé humaine est dénommé Thérapie Génique. Elle consiste à introduire dans l'organisme du matériel génétique à des fins thérapeutiques. Avec plus d'une quinzaine de médicaments commercialisés, elle représente un espoir pour de nombreuses maladies génétiques héréditaires, mais aussi pour des cancers, des maladies du sang, des maladies neuro-dégénératives...

L'effet thérapeutique est intimement lié à la durée de vie cellulaire, ce qui pose la problématique du monitorage de l'expression et par conséquent, de la nécessité de la réadministration. Par ailleurs, les essais récents tendent à montrer que la thérapie génique

pour un gène donné va avoir un profil de tolérabilité et d'efficacité différent en fonction des mutations présentes.

Le matériel génétique utilisé pour la thérapie génique est véhiculé par un vecteur : il s'agit d'un moyen de transport qui protège la construction d'acides nucléiques et lui permet d'être acheminé jusqu'aux cellules cibles. Ce sont plus généralement des virus recombinants, mais d'autres types de vecteurs tels que des nanoparticules synthétiques émergent comme des alternatives possibles.

Une fois internalisé dans la cellule, le vecteur libère le matériel génétique pour agir sur les cibles moléculaires à l'origine des dysfonctionnements :

- soit en fabriquant un ARN messager qui sera lui-même traduit en une protéine apportant à la cellule une fonction qu'elle n'a pas ou n'a plus,

- soit en éliminant/neutralisant un élément toxique,

- soit en corrigeant une anomalie génétique.

Selon la nature du vecteur choisi, le matériel génétique peut s'intégrer ou non dans le génome des cellules traitées.

En général, les vecteurs sont "non intégratifs", c'est-à-dire que le matériel génétique qu'ils transportent reste dans le noyau sans s'intégrer au génome. C'est le cas par exemple du Zolgensma, traitement de l'amyotrophie spinale proximale utilisant un adenovirus de type 9 (AAV9).

Pour traiter des cellules qui prolifèrent (des cellules sanguines ou immunitaires par exemple), il est parfois nécessaire d'utiliser un vecteur "intégratif" : le matériel génétique s'insère dans le génome des cellules traitées, ce qui lui permet d'être transmis au fil des multiplications cellulaires. Il s'agit le plus souvent de vecteurs dérivés de lentivirus.

Le produit de thérapie génique peut être injecté directement dans la circulation sanguine pour atteindre l'ensemble du corps (comme dans la myopathie de Duchenne, où un essai évalue l'administration d'une micro-dystrophine par perfusion intraveineuse) ou au niveau d'une région plus localisée ou d'un organe (intramusculaire, intrathécale…) à traiter spécifiquement. On parle alors de thérapie génique in vivo. Autre exemple, dans une forme d'épidermolyse bulleuse, le produit de thérapie génique est appliqué directement au niveau d'une plaie cutanée.

Le produit de thérapie génique peut également être injecté à un petit nombre de cellules prélevées chez le malade, cultivées puis traitées en laboratoire. Elles sont ensuite réinjectées à la personne malade. C'est cette approche, dite de thérapie génique ex vivo, associant thérapie génique et thérapie cellulaire, qui a apporté un premier grand succès grâce au traitement des bébés-bulles atteints de déficit immunitaires sévères (ADA-SCID - Strimvelis - GSK/Généthon).

Depuis les premiers résultats positifs des années 2000, d'autres traitements ont été commercialisés dans des déficits immunitaires, des maladies du sang, des maladies métaboliques, des maladies de la vue, mais aussi dans l'amyotrophie spinale proximale, une maladie neuromusculaire. Les autorités sanitaires américaines recensaient, en novembre 2024, 41 médicaments de thérapie génique ou cellulaire autorisés.

Il s'agit d'une technologie qui demeure complexe et très coûteuse, en particulier concernant les vecteurs recombinants. Par ailleurs, les capacités de production des médicaments de thérapie génique sont encore limitées. Cependant de nombreuses maladies font l'objet d'essais cliniques de candidats-médicaments de thérapie génique. Ainsi, en mars 2025, la base de données ClinicalTrials recensait plus de 4 200 essais de thérapie génique en cours

ou en préparation dans le monde, principalement en Amérique du Nord et en Europe. La majorité des essais portent sur des formes de cancer et des maladies monogéniques.

Corriger une anomalie génétique par édition du génome

Le système CRISPR-Cas9 est un outil de modification de l'information génétique par édition du génome. Il nécessite un ARN guide, qui reconnaît spécifiquement une séquence sur l'ADN, et une nucléase Cas9 pour couper l'ADN à un endroit précis du génome.

Cette approche est en autre utilisée pour le traitement de la Drépanocytose (Casgevy) avec des résultats encourageants à court et moyen terme, mais l'efficacité et le profil de sécurité à long-terme restent à caractériser. De plus, l'édition génique a été utilisée avec succès pour traiter une maladie métabolique rare (déficit en CPS1) avec le développement aux États-Unis d'un traitement personnalisé en moins de 7 mois. Cette prouesse a été rendue possible par la maturation de plusieurs technologies innovantes permettant un screening et une validation rapide des différents éléments utilisés pour cette thérapie. Ces avancées technologiques permettent d'imaginer un déploiement à plus large échelle de ces éditions géniques sur mesure.

2. Thérapies ciblant l'ARN : siRNA, oligonucléotides antisens, vaccin à ARNm

Les médicaments à base d'ARN, comme les oligonucléotides antisens et les ARN interférents, permettent de moduler l'expression d'un gène en ciblant l'ARN. Contrairement aux thérapies géniques qui ne vont nécessiter qu'un nombre limité d'injections, les traitements à base d'ARN sont amenés à être renouvelés dans le temps du fait de la demi-vie réduite de l'ARN. Un des avantages majeurs de cette approche est le coût de développement et de synthèse au moins dix fois inférieur aux autres approches thérapeutiques. Ces coûts faibles sont compatibles avec un déploiement personnalisé pour les personnes présentant une maladie trop rare pour attirer des financements des industries pharmaceutiques. Aux États-Unis, la mise en place de recommandations dédiées de la Food and Drug Administration (FDA) pour le développement d'oligonucléotides antisens personnalisé dans le cadre des maladies nano-rares engageant le pronostic vital a engendré un essor considérable du développement d'oligonucléotides antisens sur mesure. Un des exemples notables du bénéfice de ces recommandations est la fondation n-Lorem qui via des financements caritatifs a pu développer en moins de 5 ans plus d'une centaine de traitements personnalisés pour des personnes atteintes de maladies nano-rares. Les thérapies à base d'ARN ont de plus la particularité de pouvoir cibler des mutations entraînant des gains de fonction qui sont en dehors du champ d'application des thérapies géniques.

Les voies d'administration de ces traitements itératifs vont dépendre de l'organe ciblé, par exemple injection intrathécale pour les pathologies du système nerveux central ou injection intravitréenne pour les pathologies ophtalmologiques. Le déploiement à large échelle de ces nouvelles thérapies va donc nécessiter des plateaux techniques adéquats et des interactions étroites entre les généticiens et les spécialistes d'organes.

3. Repositionnement de molécules

Le repositionnement de molécules consiste à utiliser des médicaments déjà existants pour traiter de nouvelles maladies, notamment les maladies rares. Cette approche est précieuse pour les maladies rares, car elle permet de réduire le temps et les coûts de développement, en réutilisant des molécules déjà existantes dont la sécurité est souvent établie. Ce repositionnement repose en général sur la compréhension du mécanisme physiopathologique

de la pathologie ciblée. Du fait de la formation clinico-biologique propre à la spécialité de génétique médicale, le généticien est déjà familier avec les démarches pour disséquer les mécanismes physiopathologiques puisqu'elles aident à la classification des variants pour établir un diagnostic. De plus, l'utilisation de l'IA pour faciliter l'identification de molécule repositionnable est amenée à majorer le nombre de pathologies pour lesquelles un tel repositionnement pourra être mis en place. Le généticien pourra donc assurer un rôle central pour faciliter l'identification des bases moléculaires des pathologies via le partage de données clinico-biologiques et pour coordonner la mise en place d'essais cliniques pour évaluer les effets des repositionnements de molécules.

4. Rôles du généticien pour le déploiement des thérapeutiques innovantes

Pour mieux cerner les rôles du généticien dans le déploiement de ces thérapeutiques, il convient de considérer l'écosystème dans lequel ces thérapeutiques vont être mises en place et l'évolution prévisible de cet écosystème.

- **Interactions avec les autres filières de soins**

Le déploiement des thérapies génétiques va nécessiter une collaboration étroite avec d'autres spécialités médicales. Par exemple, les traitements administrés par injection intrathécale imposent une coordination entre généticiens, neurologues et anesthésistes. La gestion des traitements concomitants à une thérapeutique génétique (par exemple antiépileptiques) nécessitera aussi des temps d'échange pluridisciplinaires. Contrairement aux autres spécialités, le généticien est habitué à interagir avec des patients à différents stades de la vie (évaluation anténatale, prise en charge pédiatrique, conseil génétique pour le jeune adulte…). Ce positionnement unique permet aux généticiens d'être un fil conducteur dans le parcours de soin, en particulier lors de la transition pédiatrie/adulte.

- **Équité d'accès aux soins**

Un maillage territorial adapté au déploiement de thérapies innovantes sera indispensable pour assurer un accès équitable aux traitements. Pour les thérapies géniques ne nécessitant qu'une seule injection, un parcours mixte associant le centre de proximité pour le suivi de l'efficacité et un centre d'expertise muni de l'infrastructure (par exemple pharmacie habilitée à la préparation des biothérapies innovantes) à même de réaliser l'injection se profile comme l'alternative la plus adaptée. Ce parcours devra être à même de répondre autant aux projets de recherche pour la participation aux essais cliniques qu'aux thérapies géniques réalisés dans le soin courant et pourra s'appuyer sur le réseau déjà mis en place dans le cadre du projet MTI-F CRIN. Pour les traitements itératifs, une solution privilégiant des administrations à proximité du domicile sera à privilégier. Des synergies restent à créer pour éviter que ces thérapies innovantes ne soient réservées aux patients habitant à proximité des grandes villes. L'essor de la télémédecine est cependant particulièrement encourageant dans la prise en charge des maladies rares puisqu'elle permet la mise en contact des centres de proximité avec les centres d'expertise, quelle que soit la rareté de la pathologie. Ce maillage sera d'autant plus facile à mettre en place que les modalités de financement de l'activité de téléexpertise sont déjà effectives.

- **Besoins en personnel et en locaux**

L'accroissement du nombre de pathologies génétiques traitables va majorer les besoins en personnels formés à la prise en charge des personnes atteintes de maladies rares. Les

généticiens devront dégager du temps pour cet axe thérapeutique émergent. Plusieurs modalités non mutuellement exclusives peuvent y contribuer. On citera, en particulier, la prescription facilitée de bilan génétique par des spécialistes d'organes, la simplification des démarches administratives comme le consentement numérisé et le renforcement des équipes médicales et paramédicales, dont les conseillers génétiques au sein des services de génétique. Cet étoffement des équipes de génétique aura pour autre avantage de faciliter les interactions avec les spécialistes d'organes en dégageant aux généticiens du temps pour ces interactions.

- **Diagnostic précoce et fenêtre thérapeutique**

De nombreuses maladies rares entraînent des symptômes irréversibles tels que la dégénérescence neuronale, la fenêtre thérapeutique est donc réduite et un diagnostic précoce indispensable pour pouvoir initier un traitement suffisamment précocement pour éviter ou limiter l'apparition de ces symptômes irréversibles. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à ce diagnostic génétique rapide. En particulier les programmes de dépistage néonatal et l'amélioration des capacités de diagnostic génétique ultra-rapide. Définir la fenêtre thérapeutique idéale est complexifié par la variabilité des présentations cliniques, dont l'âge d'apparition des symptômes pour une même pathologie. De même, établir des critères d'arrêt du traitement est un défi. Le suivi des patients atteints de maladies rares par les généticiens permettra de mieux connaître l'histoire naturelle des pathologies rares et d'identifier des marqueurs cliniques ou paracliniques permettant de maximiser le ratio bénéfice risque pour les thérapies génétiques innovantes.

- **L'essor des essais cliniques pour les pathologies rares**

Il conviendra de valider l'efficacité des thérapies innovantes par des essais cliniques qui sont donc amenés à croître de manière exponentielle dans la décennie à venir. Il convient d'anticiper ce nouveau paradigme en renforçant la formation des généticiens à la pratique des essais cliniques dans le cadre des maladies rares et nano-rares. La rareté des pathologies impacte la conception des essais cliniques et exige des compétences spécifiques de la part des généticiens et une transformation des infrastructures dédiées à la recherche clinique. Notamment la maîtrise des approches statistiques dédiées aux essais thérapeutiques individuels (essais N=1) ou l'utilisation de critères de jugement non conventionnels (par exemple capteurs connectés permettant l'évaluation des capacités motrices au jour le jour). De plus, la dispersion sur le territoire des personnes atteintes de maladies rares implique des essais non centralisés, où les patients pourront participer depuis leur domicile ou via des structures locales. Enfin, la mise en place d'études d'histoire naturelle est cruciale pour définir les critères de jugement appropriés pour les futurs essais de thérapie innovantes.

- **Formation des futurs généticiens à la prescription des traitements innovants**

Avec la multiplication des options thérapeutiques, il devient crucial de former les internes en génétique médicale à la prescription et au suivi des traitements innovants. Une formation spécifique sur les thérapies génétiques et la réalisation d'essais cliniques dans le cadre des maladies rares doit être intégrée aux cursus pour assurer une prise en charge optimale des patients. Cette formation pourra s'appuyer sur le contenu du diplôme interuniversitaire « Comprendre les particularités de la conception et de la conduite d'un essai thérapeutique dans les maladies rares ». L'appropriation de l'axe thérapeutique par les généticiens sera un moteur pour susciter des vocations pour la spécialité qui est parfois écartée par les étudiants la considérant comme trop peu interventionniste.

- **Conclusion**

L’émergence de multiples possibilités thérapeutiques pour les maladies génétiques laisse entrevoir une évolution rapide de la discipline vers la thérapeutique y compris pour les maladies nano-rares. L’expérience de modèles comme le "Rare Therapies Launchpad" britannique pourra inspirer une organisation optimale du déploiement des thérapies génétiques en France. Une stratégie structurée au niveau national sera un levier majeur pour accélérer l’accès aux traitements et renforcer l’expertise des professionnels impliqués, suscitant ainsi un cercle vertueux pour que ces révolutions thérapeutiques puissent profiter à tous, quelle que soit la rareté de la pathologie.

VII. IA, bioinfo et innovation

Introduction

La médecine génomique est une discipline médicale émergente qui utilise les informations issues de l'information génétique (ADN) d'un individu (génome), d'une tumeur ou d'un agent pathogène pour guider le diagnostic, le choix thérapeutique et la prévention. Définie par le National Human Genome Research Institute (NHGRI) comme l'intégration des données génomiques dans la prise en charge clinique, elle repose notamment sur des technologies de séquençage à haut débit (NGS).

Cette approche permet une médecine personnalisée en adaptant les traitements aux caractéristiques moléculaires pour une application dans les maladies rares, le cancer et les maladies communes. Elle réduit l'errance diagnostique, permet l'identification de biomarqueurs, d'optimiser des thérapies et donne accès à un conseil génétique précis.

Cette discipline est multidisciplinaire, combinant expertises cliniques, génomiques et biologiques. Son déploiement à large échelle, comme prévu dans le plan France Médecine Génomique 2025, vise à transformer la médecine en une pratique plus prédictive qui génère une quantité de connaissances massives (données informatiques) souvent peu exploitée. Les traitements bioinformatiques et les compétences informatiques requises jouent un rôle majeur allant jusqu'à l'application de technologies d'Intelligence Artificielle (IA).

La mise en œuvre de la médecine génomique est notamment confrontée à la fragmentation des informations, son avenir nécessitera une intégration fluide des données tout au long du parcours patient. Ce chapitre décrit l'état actuel, propose une vision à 5-10 ans axée sur l'intégration des données, l'évolution du dossier patient informatisé (DPI) avec une composante génomique dynamique.

1) Fragmentation actuelle des données patient sur le parcours de soins

Le parcours de soins génère de multiples données (cliniques, biologiques, vie réelle), mais celles-ci restent cloisonnées entre les acteurs et les systèmes, limitant leurs utilités et leur suivi dans le temps pour la prise en charge tout au long de la vie du patient.

- **Données cloisonnées, saisie chronophage et non exhaustive :** Les informations sont dispersées entre les DPI de ville, "Mon Espace Santé" (MES), les plateformes de téléexpertise, les DPI hospitaliers (CRMR/CCMR), les Systèmes d'Information de Laboratoire (SIL), les Systèmes d'Informations Hospitaliers (SIH), les Entrepôts de Données de Santé (EDS) locaux et nationaux, BNDMR, etc. Cette dispersion rend difficile la constitution d'une vue d'ensemble cohérente, due à un manque de coordination de l'écosystème. De plus, la saisie des données est souvent chronophage, hétérogène (type, format et qualité), parfois redondante et représente une charge humaine et financière importante pour les professionnels, limitant souvent la qualité et la complétude de l'information.

- **Conséquences :** De nombreuses structures existent (DPI, EDS, SIL…), mais leur synergie est limitée et réduit leurs exploitations pour le soin et les données sont souvent saisies plusieurs fois grevant le système de soin.

- **Besoin :** Décloisonner l'information et simplifier sa collecte/structuration sont des prérequis pour passer à une utilisation intelligente des données pour le soin, diminuer le nombre de saisies et améliorer les conditions de saisie.

- **Dynamique en cours :** alimentation automatique de BaMaRa (PNMR4-23.2), dossiers de spécialités (PNMR4-23.6), limitée par un budget à équipe constante.

2) Données numériques : vers l'interopérabilité et un accès simplifié

Beaucoup de données de bonne qualité sont générées grâce aux dynamiques des CRMR/CCMR et des plans nationaux (PNMR, PFMG), mais qui sont sous-utilisées à cause du manque d'interopérabilité entre les systèmes et une réglementation parfois lourde, car non adaptée aux spécificités des données de génomiques. Il est nécessaire de réfléchir dès maintenant à un cadre permettant un bon équilibre entre la protection des données des patients (données non sollicitées, utilisation hors cadre médical), l'accessibilité des données dans le cadre du parcours du soin pour le patient (communication entre les professionnels de santé, éviter la redondance des saisies ou des prescriptions) et la possibilité d'exploiter ces données en recherche (réactivité dans un domaine en constante évolution). La valorisation des données passe par des infrastructures interopérables et une gouvernance claire, éthique et adaptée aux enjeux du soin, sur les bases proposées par le Plan Maladies Rares 4 [1] et la stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 [2].

- **Des données particulières nécessitant une évolution des cadres réglementaires :** pathologies avec phénotype unique et/ou données biométriques (ex : photographies) et/ou associés à des données génomiques donc identifiantes. Il est essentiel de créer une méthodologie de référence pour la recherche et des recommandations pour la constitution des EDS génomiques pour accélérer leur création dans le cadre du soin et à l'échelle européenne. Ce cadre réglementaire doit être suffisamment flexible pour s'adapter aux futures évolutions du parcours génétique, quel que soit le traitement des données envisagées (méthodologie classique, outils d'IA et de deep learning, futures évolutions)

- **Objectif technique, l'interopérabilité :** Il est essentiel de structurer les données (y compris via traitement automatique du langage (TAL)) et de les rendre interopérables via des **catalogues standardisés**. Ceci permettra des requêtes sécurisées entre systèmes autorisés pour alimenter une **modélisation dynamique du patient** ("patient numérique").

- **Objectif organisationnel, accès à la donnée :**
  - Un **consentement patient dynamique (patient-application) et modulable sur les différents traitements de la donnée** est nécessaire.
  - Un cadre réglementaire évolutif (établir un cadre général avec la **CNIL** et représentants des différents acteurs) doit **faciliter l'accès aux données par l'équipe de soin pour les besoins directs du soin**, tout en garantissant sécurité, confidentialité, calcul et stockage souverain.
  - Transparence vis-à-vis du patient : informer le patient du circuit de ses données, des partages dans le cadre du soin et de la recherche

- **Objectif économique :** La collaboration de l'ensemble des acteurs de la santé numérique permettra de réduire la morbi-mortalité et la consommation de soins liés

aux maladies génétiques, ou en faisant reposer la prise en charge sur des **informations génétiques individuelles.**

- **Dynamique en cours :** application « France maladies rares » reliée à la BNDMR et servant de portail maladies rares (PNMR4-6.3), dont les contours restent à identifier et construire. La BNDMR est une base de données nationale vise à doter la France d'une collection homogène de données sur la base de sets de données minimum (SDM et SDM-G) pour documenter la prise en charge et l'état de santé des patients atteints de maladies rares dans les centres experts français, et de mieux évaluer l'effet des plans nationaux.

3. Intégration dynamique des données génomiques dans le DPI, une transformation nécessaire

Le DPI de demain doit intégrer nativement une dimension génomique actualisée pour guider la médecine personnalisée, suivant les progrès technologiques de traitements de données par l'IA. Notre proposition principale est l'élaboration d'un **Rapport Médical Génomique Évolutif,** intégré au DPI. Ce rapport doit s'actualiser avec l'avancée des connaissances scientifiques, avec l'évolution clinique du patient, et en premier lieu avec la participation active du patient. Par exemple : faire remonter au médecin traitant des informations pharmacogénétiques, issues d'un programme de séquençage (ex. : programme de dépistage génomique), pour adapter une prescription thérapeutique dans le domaine courant (ex. : HTA, épilepsie).

Plusieurs pré-requis non techniques, mais éthiques, scientifiques et pratiques ont été identifiés :

- **Cadre éthique spécifique :** La délivrance de l'information génomique doit être maîtrisée (temporalité, consultations dédiées), associée à un **consentement spécifique et dynamique**, et respecter le **droit de ne pas savoir**.
- **Base de connaissances nationale :** Développer et maintenir une **base de connaissances nationale sur l'impact médical des variants**, avec des niveaux de preuve clairs (synthèse automatisée -> validation experte -> recommandations).
- **Recommandations personnalisées consolidées :** Le DPI mis à jour utilise cette base, les données multimodales des patients intégrées et l'IA pour générer des **suggestions et parcours de soins personnalisés et actionnables** (alertes, suivi personnalisé adapté à partir des recommandations telles que les PNDS).

L'intégration dynamique des données génomiques dans le DPI doit être associée à un renforcement significatif des formations en sciences des données, biostatistiques et intelligence artificielle, pour que le citoyen comme l'ensemble des acteurs du parcours de soins puisse prendre des décisions éclairées. Les acteurs du parcours de soins doivent acquérir de **nouvelles compétences** en numérique, IA, et génomique pour utiliser ces outils efficacement et éthiquement, en lien avec les directions du numérique à l'échelle locale et nationale.

Conclusion

L'intégration des données numériques cliniques et génomiques issues entre autres des laboratoires de génétique moléculaire et de cytogénétique, de la BNDMR, du PFMG, de l'INCa est la clé d'une médecine génomique optimale. Atteindre cet objectif d'ici 5 à 10 ans nécessite de construire des systèmes d'information fédérés, d'adapter la gouvernance, et prioritairement, d'investir dans l'infrastructure, la formation et les compétences nouvelles de tous les acteurs du soin. C'est la condition pour transformer le potentiel des données en

bénéfice direct pour chaque patient. Le cadre réglementaire qui définira l'efficacité de ce parcours de soins doit être anticipé dès maintenant pour pouvoir être discuté lors d'une prochaine révision des lois de bioéthique.

VIII. Le Référentiel Métier de la spécialité de Génétique

Un référentiel métier est un document structurant qui recense, décrit et organise l'ensemble des métiers présents au sein d'un secteur d'activité. Il offre une vue d'ensemble des différents rôles et fonctions qui composent cette activité. Il sert également à informer et à orienter les candidats.ates, les jeunes, etc. sur les métiers existants et leurs évolutions. Le référentiel métier est complété par un référentiel de compétence qui détaille précisément les savoirs, savoir-faire et savoir-être nécessaires à l'exercice de chaque métier.

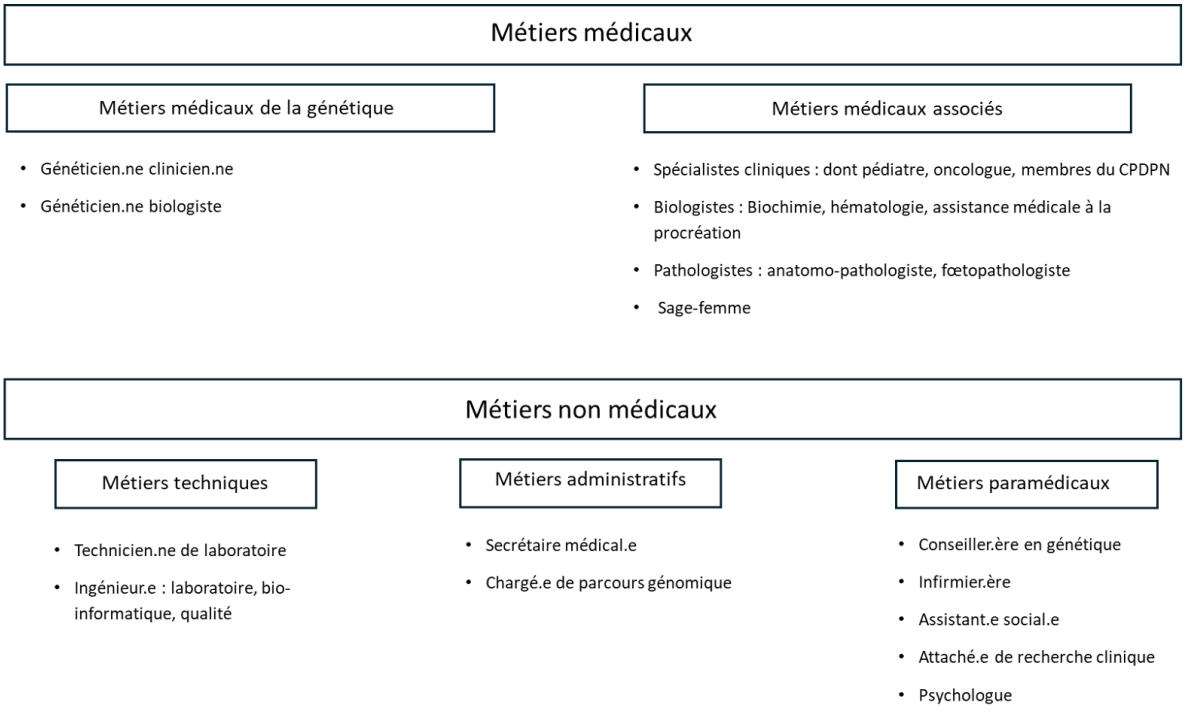
Dans le cadre des professions médicales, ce référentiel métier peut avoir un impact médico-légal, puisqu'il va préciser les responsabilités de chaque métier. Un premier référentiel métier a été rédigé pour la génétique médicale en 2011 sous l'égide du Conseil National Universitaire (CNU) (sous-section 47-04) et du CNEPGM. Ce document sert de base au document de référence en Génétique Médicale à l'usage des commissions de qualification du CNOM. Devant l'évolution rapide des pratiques et des techniques de génétique ces dix dernières années, une mise à jour de ce référentiel est nécessaire.

Ce travail s'est appuyé sur des documents récents, en particulier le référentiel de compétence du DES de génétique médicale, publié en 2022 par le CNEPGM et les exigences européennes de formation pour la spécialité de génétique médicale, dont la version révisée a été publiée en 2023 par l'UEMS.

Ce nouveau référentiel permet d'affirmer le caractère clinico-biologique de notre discipline. En effet, bien que la pratique de la clinique et la pratique de la biologie relèvent de responsabilités distinctes, la maîtrise conjointe de ces deux aspects est indispensable pour garantir un diagnostic et une prise en charge optimale des patients.tes, dans des situations souvent complexes, à la frontière entre le diagnostic et la recherche. Le praticien.ne de génétique médicale peut d'ailleurs exercer dans ces deux contextes. Il soulève également plusieurs points qui nécessitent une clarification et qui sont par ailleurs abordés dans d'autres chapitres de ce livre blanc. Ces questionnements sont étroitement liés au caractère hautement transversal de notre discipline. Il s'agit en particulier de la formation permettant d'accéder à la qualification en génétique médicale, de la question de la double qualification et de l'obtention des autorisations et agréments pour la pratique de la génétique biologique.

Un panorama de l'ensemble des métiers de la génétique humaine et médicale sera présenté ici, permettant ainsi de replacer le praticien.ne en génétique médical dans son environnement. Pour certains de ces métiers, un référentiel existe déjà, pour d'autres il est à construire, mais cela dépasse l'objectif de ce travail. Le référentiel de génétique médicale sera détaillé dans les annexes.

Les métiers de la génétique humaine et médicale



Annexes : Référentiel métier de la Génétique Médicale, clinique, chromosomique et moléculaire

1) Définition

La génétique médicale a pour spécificité d'être une discipline clinico-biologique composée de trois versants : clinique, chromosomique et moléculaire, comme indiqué dans l'intitulé initial du DES de Génétique Médicale, reposant sur un socle commun de connaissances théoriques. Elle s'adresse aux patients.tes de tous âges (de la période anténatale à l'âge adulte). Elle a des aspects transversaux avec de nombreuses autres disciplines médicales (par exemple : pédiatrie, oncologie, neurologie, cardiologie …) nécessitant des connaissances spécifiques dans ces disciplines. Le.a praticien.ne en génétique médicale intervient dans l'expertise diagnostique clinique ou biologique des maladies génétiques, dans le suivi et la prise en charge médicale des patients.tes, et dans le conseil génétique aux familles, incluant les aspects de dépistage familial, de diagnostic prénatal et préimplantatoire, de diagnostic présymptomatique et médecine prédictive, et d'évaluation du risque. Sa pratique est réglementée par les lois de bioéthique.

2) Connaissances théoriques

Quelle que soit l'orientation d'exercice de le.a praticien.ne en génétique médicale, sa formation théorique et pratique repose sur un socle commun clinico-biologique. Le.a praticien.ne acquiert ensuite une expertise plus approfondie dans son domaine d'exercice.

La formation théorique et pratique est définie dans la maquette du DES de Génétique Médicale, ainsi que dans la maquette du DES de Biologie Médicale option Génétique (Annexes de l'arrêté du 21 avril 2017 relatif aux connaissances, aux compétences et aux maquettes de formation des diplômes d'études spécialisées et fixant la liste de ces diplômes et des options et formations spécialisées transversales du troisième cycle des études de médecine). Cette formation complète les connaissances acquises au cours du 1er cycle (Enseignement du Diplôme de Formation Générale en Sciences Médicales Bulletin officiel du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche N°17 du 28 avril 2011) et 2ème cycle des études médicales (Arrêté du 2 septembre 2020 portant modification de diverses dispositions relatives au régime des études en vue du premier et du deuxième cycle des études médicales et à l'organisation des épreuves classantes nationales).

Les connaissances théoriques comprennent :

Mécanismes fondamentaux

- Structure et régulation du génome
- Epigénétique, empreinte, inactivation de l'X
- Mécanisme de survenue des réarrangements génomiques, ségrégation méiotique des remaniements de structure
- Chromatine et organisation du génome
- Développement normal de l'enfant

Techniques d'analyse et interprétation de variants

- Mécanismes des mutations et remaniements chromosomiques et bases de l'interprétation des variants
- Grandes technologies (NGS, ACPA) et stratégies d'analyse
- Pièges et limites du séquençage haut-débit
- ADN libre circulant

Conseil génétique

- Base du conseil génétique, calcul de risque
- Diagnostic prénatal, préimplantatoire
- Diagnostic présymptomatique
- Dépistage néonatal
- Prise en charge des patients, associations de patients

Législation, éthique et organisation des soins

- Législation et éthique
- Structuration des soins

Bioinformatique

- Logiciels et workflow d'analyse
- Logiciels et interfaces d'interprétation
- Intelligence artificielle

Pathologies génétiques

- Anomalies du développement sexuel

- Avances staturales
- Cardiogénétique : cardiomyopathie et troubles du rythme
- Dermatogénétique
- Dysgonosomies
- Dysmorphologie
- Déficience intellectuelle
- Foetopathologie
- Hémochromatose
- Hémoglobinopathie
- Hémophilie
- Infertilité
- Maladie de Marfan
- Maladies héréditaires du métabolisme
- Maladies multifactorielles et complexes
- Maladies osseuses constitutionnelles, achondroplasie
- Maladies vasculaires génétiques
- Microremaniements génomiques et syndromes
- Mucoviscidose
- Neuro-génétique
- Neurofibromatoses (NF1 et NF2)
- Néphrogénétique
- Obésité
- Oncogénétique
- Ophtalmogénétique
- Pathologies neuro-musculaires
- Troubles du développement intellectuel
    - Surdités

Traitement

- Thérapies géniques

3) Compétences

Le.a praticien.ne en génétique médicale peut exercer dans un contexte de génétique clinique et/ou dans un contexte de génétique biologique. Certaines compétences sont communes à ces deux activités. Les compétences spécifiques seront ensuite détaillées.

3.1) Compétences communes

- Participer à l'enseignement de la génétique médicale auprès des étudiants.tes, internes, professionnels.les de santé ou associations
- Contribuer à la recherche clinique (bases de données, cohortes, essais thérapeutiques, phénotypage approfondi)
- Participer à l'élaboration de recommandations ou référentiels (PNDS, RCP, etc.)
- S'impliquer dans l'évolution éthique, réglementaire et organisationnelle de la génétique clinique (cadre législatif, consentement, données de santé)

3.2) Compétences en génétique clinique

Le.a praticien.ne de génétique médicale à orientation « clinique » travaille en étroite collaboration avec ses collègues du laboratoire (cytogénétique, génétique moléculaire, bioinformatique), ainsi qu'avec les conseillers.ères en génétique, psychologues, secrétaires médicaux.ales, et spécialistes d'organes.

Il.elle prend en charge des patients.tes et leurs familles dans le cadre du diagnostic, du conseil génétique, du suivi de pathologies rares et héréditaires ou de prédispositions génétiques.

Il.elle doit être capable de réaliser une évaluation clinique précise, de prescrire et d'interpréter les examens génétiques appropriés, d'intégrer les résultats moléculaires ou cytogénétiques dans une approche globale, et de proposer des stratégies de suivi, de prévention et/ou de prise en charge thérapeutique.

Il.elle assure également le conseil génétique, impliquant une transmission d'informations claires et adaptées sur les risques de transmission, les options de prévention, et les implications psychosociales.

Il.elle participe aux réunions multidisciplinaires, contribue à la structuration du parcours de soins dans les maladies rares, et peut être impliqué.e dans l'enseignement et la recherche clinique en génétique médicale.

Il.elle travaille en lien étroit avec les réseaux nationaux et européens de maladies rares et/ou de prédispositions génétiques et participe aux évolutions organisationnelles et éthiques de la pratique de la génétique.

Les compétences sont les suivantes :

Encadrer les conseillers en génétique

Réaliser une consultation clinique

- Réaliser l'anamnèse individuelle et familiale et construire un arbre généalogique standardisé
- Mener un examen clinique orienté vers l'identification d'un syndrome génétique
- Utiliser des outils d'aide au diagnostic de syndromes génétiques

Prescrire et interpréter des examens complémentaires

- Prescrire des examens de génétique moléculaire et cytogénétique (constitutionnels et/ou tumoraux) adaptés au contexte clinique
- Expliquer les analyses génétiques et recueillir le consentement éclairé du patient
- Donner au patient des informations sur la maladie génétique

- Donner les informations sur les conséquences pour la famille (information à la parentèle)
- Prescrire les examens complémentaires adaptés au contexte clinique
- Interpréter les résultats en intégrant les données biologiques, radiologiques et cliniques
- Connaître les indications, limites et risques des examens génétiques
- Restituer au patient le résultat de l'analyse génétique
- Rédiger un compte-rendu de consultation avec un vocabulaire adapté à la situation

Organiser les situations suivantes dans le respect du cadre légal

- Tests prédictifs
- Diagnostic présymptomatique
- Découverte fortuite/incidente
- Diagnostic prénatal
- Diagnostic préimplantatoire
- Dépistage prénatal
- Dépistage néonatal

Coordonner la prise en charge

- Organiser la prise en charge pluridisciplinaire (réunions multidisciplinaires, liens avec les centres de référence et de compétence, autres spécialistes)
- Proposer et suivre un plan de soins personnalisés incluant l'Education Thérapeutique du Patient (ETP)
- Prescrire un traitement adapté
- Informer et accompagner les patients et familles sur les options diagnostiques, préventives, et adresser aux centres compétents pour les options reproductives (CDPDN, AMP, DPI)
- Informer les patients et familles sur les risques et prédispositions génétiques
- Travailler en lien avec les associations de patients et les structures médico-sociales
- Participer à l'amélioration continue de la qualité des soins dans les réseaux de maladies rares
- Interagir avec les autres disciplines médicales

3.3) Compétences en génétique biologique

Le.a praticien.ne en génétique médicale à orientation biologique travaille en étroite collaboration avec ses collègues directs.es du laboratoire (ingénieurs.es de laboratoire, bioinformaticiens.nes, techniciens.nes de laboratoire, …) et de génétique clinique. Il.elle doit être apte à apprécier la pertinence des prescriptions, à réorienter les analyses au besoin, et doit être capable de proposer des examens complémentaires nécessaires à l'analyse fine des anomalies détectées et à la compréhension de leur mécanisme de survenue. Il.elle sait évaluer la cohérence des résultats obtenus avec les situations explorées. Il.elle participe aux réunions d'interprétation avec ses collègues de génétique et les cliniciens.nes spécialistes d'organes. Il.elle participe à la mise au point de nouvelles techniques d'analyses et est attentif.ve aux évolutions technologiques afin de pouvoir proposer les dernières technologies

de pointe disponibles en diagnostic. Il.elle participe à des projets de recherche afin de réduire les impasses diagnostiques.

Cette activité entre dans le cadre de la biologie médicale pour laquelle, selon l'activité, une autorisation ou un agrément de l'Agence de la Biomédecine est nécessaire (Autorisation nominative à pratiquer des examens des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales ; agréments pour les analyses de cytogénétique, y compris les analyses de cytogénétique moléculaire ; agrément pour les analyses de génétique moléculaire non limitées ; agrément pour les analyses de génétique moléculaire en vue d'une utilisation limitée de l'outil de biologie moléculaire ; agréments pour les examens de cytogénétique, y compris moléculaire ou de génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires (diagnostic préimplantatoire).

La génétique biologique s'intéresse d'une part aux variations chromosomiques (cytogénétique) et d'autre part aux variations du gène (génétique moléculaire). Le praticien.ne en génétique médicale à orientation biologique devra donc développer des compétences spécifiques pour chacun de ces aspects.

3.3.1) Compétences communes

- Connaître les anomalies chromosomiques et moléculaires impliquées en pathologie humaine constitutionnelle et acquise
- Connaître les mécanismes physiopathologiques de ces anomalies
- Connaître le phénotype associé pour faire les corrélations génotype-phénotype.
- Connaître les aspects législatifs et réglementaires encadrant la prescription et la mise en œuvre des examens de génétique et les conditions de communication des résultats.
- Travailler en collaboration étroite avec ses collègues de génétique clinique et autres disciplines.
- Conseiller et assister le prescripteur sur l'analyse et les modalités de prélèvement
- Appliquer les critères de conformité pré-analytique
- Apprécier la pertinence des prescriptions
- Choisir une technique en fonction de ses intérêts et de ses limites (variations ponctuelles, variations de structure et autres types d'anomalies)
- Analyser les contrôles qualité des techniques et adopter une attitude adaptée
- Connaître les performances et limites des techniques utilisées
- Proposer des examens complémentaires nécessaires à l'analyse fine des anomalies détectées et à la compréhension de leur mécanisme de survenue
- Appliquer les normes en vigueur (ex : NF EN ISO 15189 ; IVDR)
- Appliquer les bonnes pratiques (ex : ACLF, ANPGM)
- Evaluer la cohérence des résultats obtenus avec les situations explorées
- Réaliser l'interprétation clinico-biologique des variations génétiques
- Utiliser de façon critique les bases de données et outils bioinformatiques adaptés pour l'interprétation des variations génétiques
- Utiliser les ontologies clinico-biologiques
- Appliquer les recommandations d'interprétation des variations génétiques en lien avec l'indication clinique de l'analyse
- Participer à la mise au point d'une technique de génétique biologique adaptée à la problématique clinique
- Proposer des stratégies de résolution des impasses diagnostiques et des variations de signification inconnue
- Intégrer l'épidémiologie des maladies génétiques pour élaborer un conseil génétique/compte-rendu
- Estimer les calculs de risques individuels et familiaux, en fonction du contexte clinique et des variations génétiques

- Élaborer un compte rendu de génétique biologique explicite pour le prescripteur et conforme aux nomenclatures en vigueur (ISCN, HGVS)
- Gérer les variations génétiques sans lien avec l'indication clinique

3.3.2) Compétences en génétique chromosomique

Le.a cytogénéticien.ne a une connaissance accrue des chromosomes et de l'organisation du génome à l'échelle du noyau. Il.elle analyse les variations de grandes tailles, incluant les CNV et les variations de structure ainsi que la régulation des gènes au niveau des chromosomes.

Le.a praticien.ne en génétique médicale à orientation cytogénétique doit être capable de faire et de superviser la réalisation d'un caryotype et d'une hybridation *in situ* dans les contextes de cytogénétique acquise, constitutionnelle post-natale et constitutionnelle prénatale. Il.elle doit être capable de juger de la qualité des préparations obtenues.

Les techniques maîtrisées sont :

- **Caryotype :**

  - Connaître les différents matériels analysables, les différents types d'échantillons et leurs conditions de prélèvement
  - Connaître les conditions de mise en culture en fonction des prélèvements et des indications (milieux, supports, temps de culture)
  - Réaliser des préparations chromosomiques en fonction des indications
  - Maîtriser l'obtention des principaux types de bandes chromosomiques
  - Réaliser l'examen au microscope, la capture des images sur analyseur et le classement du caryotype
  - Savoir superviser et analyser de façon critique : la qualité des préparations chromosomiques et le niveau de résolution des bandes chromosomiques
  - Connaître les critères de validation de l'analyse chromosomique

- **Hybridation in situ en fluorescence (FISH) :**

  - Savoir réaliser la technique d'hybridation in situ en fluorescence sur différents types d'échantillons sur métaphase et en interphase avec différents types de sondes (sondes centromériques, peinture chromosomique, sonde spécifique de locus, sonde de fusion génique…..)
  - Choisir les sondes appropriées au dossier
  - Maîtriser le marquage de sondes FISH
  - Lire les préparations au microscope : appliquer les critères de lecture en fonction des différentes situations
  - Utiliser d'un microscope à épifluorescence

- **Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)**

  - Connaître les différentes plateformes (SNP-array, CGH-array)
  - Utiliser les logiciels d'analyse et d'interprétation

- **Cartographie optique du génome**

- **Dépistage prénatal non invasif (DPNI) chromosomique**
- **Séquençage haut-débit (NGS)**
  - Analyse des CNVs et variants de structure par séquençage ciblé, panel, exome ou de génome short-read ou long-read
- **Etude moléculaire ciblée des CNVs**
  - qPCR
  - MLPA
  - ddPCR
  - …..

Pour chacune des situations énumérées, le.a praticien.ne en génétique médicale à orientation cytogénétique doit savoir décrire la stratégie d'analyse et en connaître l'intérêt diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique :

- Anomalies de nombre des chromosomes
- Mosaïque
- Anomalies de structure équilibrées et déséquilibrées
- Microremaniement chromosomique
- Identification d'un chromosome marqueur
- Identification de polymorphismes chromosomiques
- Fragilité chromosomique et maladies cassantes
- Analyse des anomalies chromosomiques acquises en relation avec les résultats des techniques moléculaires
- Diagnostic préimplantatoire
- Dépistage prénatal non invasif

3.3.3) Compétences en génétique moléculaire

Le.a biologiste moléculaire a une connaissance accrue du gène ou des gènes associés la pathologie d'intérêt. Il.elle analyse de manière générale les variations de petites tailles incluant les SNV, indel et variations de structure au niveau du gène.

Les techniques maîtrisées sont **:**

- les méthodes d'extraction des acides nucléiques (ADN génomique, ARN, …)
- les méthodes d'extraction des protéines
- les méthodes d'identification des variants ponctuels, dont le séquençage Sanger
- les méthodes d'identification des réarrangements génomiques du gène (ex: qPCR, MLPA ...)
- les méthodes d'identification des variants de type "expansion de nucléotides"

- les méthodes d'étude des polymorphismes de l'ADN en vue d'un diagnostic indirect, analyse de liaison, étude d'identito vigilance (*Single Nucleotide Polymorphism* SNP, microsatellites)
- les méthodes d'étude de l'expression des gènes au niveau de l'ARN
- les techniques de puces à ADN
- les outils et les bases de données de bioinformatique nécessaires à l'interprétation des analyses génomiques pangénomiques
- les techniques d'étude sur ADN plasmatique (ex: diagnostic prénatal non invasif, biopsie liquide)
- les techniques de séquençage haut débit (short read et long read)
- les critères de validation des analyses de génétique moléculaire

Le.a praticien.ne en génétique médicale à orientation moléculaire doit savoir décrire la stratégie d'analyse pour les maladies génétiques qu'il prend en charge (ex : X-fragile, mucoviscidose, myopathie de Duchenne, amyotrophie spinale infantile…).

Abréviations

ACLF : Association des Cytogénéticiens de Langue Française

ACPA : analyse chromosomique sur puce à ADN

AMP : assistance médicale à la procréation

ANPGM : Association Nationale des Patriciens de Génétique Moléculaire

CGH-array : hybridation génomique comparative sur micro-réseau

CIL : contrôle inter-laboratoire

CNEPGM : collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale

CNOM : conseil national de l'ordre des médecins

CNU : conseil national universitaire

CNV : variation du nombre de copies

CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

CQI : contrôle qualité interne

ddPCR : droplet digital PCR

DES : diplôme d'étude spécialisée

DPI : diagnostic préimplantatoire

DPNI : dépistage/diagnostic prénatal non-invasif

EEQ : évaluation externe de la qualité

ETP: Education Thérapeutique du Patient

FISH : hybridation *in situ* en fluorescence

HGVS : Human Genome Variation Society

ISCN : international system for human cytogenomic nomenclature

IVDR : réglementation sur les dispositifs in vitro

MLPA : multiplex ligand-dependant amplification

qPCR : PCR quantitative

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

PCR : réaction de polymérase en chaîne

RCP: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SNP : single nucleotide polymorphism

SNP-array : puce SNP

UEMS : European Union of Medical Specialists

IX. Formation et éducation en génétique

Les chapitres précédents l'illustrent clairement : la génétique médicale se transforme rapidement : la formation et l'éducation doivent suivre cette dynamique.

Cette dynamique doit s'appuyer sur les **spécificités** de la discipline :

- **une transversalité clinico-biologique**, reposant sur un continuum entre l'expertise clinique (consultations, avis spécialisés, conseil génétique, …) et l'expertise biologique (analyses, interprétation, développement de méthodes, …), intégrant pleinement l'évolution rapide des connaissances et des technologies (éthique, communication, IA, pharmacogénétique, thérapies innovantes, multi-omique, …) en lien quotidien avec la recherche fondamentale, clinique ou translationnelle ;
- **un spectre très large de populations concernées**, couvrant l'ensemble du parcours de vie (pré-conceptionnel, prénatal, pédiatrie, âge adulte, grand âge, post-mortem), avec une attention particulière portée aux situations de vulnérabilité ;
- **une pluralité de contextes cliniques**, allant des situations symptomatiques aux démarches présymptomatiques et asymptomatiques, dans un contexte où la discipline évolue d'une médecine centrée sur le diagnostic des personnes malades vers une médecine préventive, orientée vers les personnes en bonne santé identifiées comme à risque génétique, tout en intégrant les enjeux de diffusion de l'information à la famille;
- **une articulation interdisciplinaire forte**, impliquant la quasi-totalité des disciplines médicales, s'appuyant sur une coordination étroite avec les soins primaires et le secteur médico-social, et fondée sur les axes "maladies rares" et "oncogénétique", désormais de plus en plus convergents.

Ainsi, dans les prochaines années, l'**évolution des pratiques conduira à un exercice de la génétique qui dépassera largement le cadre hospitalier**. Une part croissante de l'activité sera réalisée par des généticiens installés hors des CHU voire en libéral, mais aussi par des non-généticiens, en particulier des acteurs des soins primaires. Cela sera d'autant plus marqué pour les dépistages génétiques (notamment en période néonatale, pré-conceptionnelle, ou prénatale) et pour le suivi à long terme des patients, incluant les traitements.

Nous aborderons dans ce chapitre les transformations que ces évolutions impliquent sur le plan de la formation. Elles nécessitent :

- pour les **professions directement liées à la génétique** (généticiens médicaux, biologistes médicaux généticiens, conseillers en génétique…), de maintenir un enseignement continuellement actualisé, en préservant un équilibre entre une génétique générale solide (maladies « courantes », dépistage et prévention populationnelle, médecine génomique de premier recours) et des hyperspécialisations permettant d'aborder la grande hétérogénéité des maladies rares et d'identifier des pistes thérapeutiques spécifiques à chacune d'elles ;
- pour **l'ensemble des professionnels de santé**, d'amplifier un socle commun de connaissances et de compétences en génétique, indispensable quel que soit leur exercice, afin de garantir une prise en charge cohérente, une orientation pertinente et une diffusion responsable de l'information génétique ;
- pour la **population générale**, de développer une véritable littératie en génétique, condition essentielle à l'appropriation des enjeux du dépistage, de la prévention, de l'information familiale et des choix éclairés en santé.

1) Formation actuelle des professionnels de la génétique

1.1) Conseillers en génétique

L'exercice de la profession de conseiller en génétique est réglementé et conditionné à l'obtention de l'un des trois masters reconnus par arrêté ministériel, ouvrant à une pratique dans les domaines des maladies rares et de l'oncogénétique. Depuis 2004, entre 15 et 30 professionnels sont formés chaque année, répartis entre le master historique de l'université d'Aix-Marseille (temporairement fermé) et les deux masters créés en 2023, l'un au sein de l'université Paris Cité et l'autre sur la région Auvergne Rhône Alpes, coporté par 4 universités (Lyon 1 Université Claude Bernard, Université Clermont Auvergne, Université Grenoble Alpes et Université Jean Monnet – Saint Etienne), A ce jour, près de 400 conseillers en génétique ont été diplômés en France. Les programmes des différents masters, similaires, ont pour but de couvrir l'ensemble des domaines de la génétique et sensibiliser aux enjeux de cette discipline dont éthiques et psychologiques, avec des mises en situation et plusieurs stages pour la professionnalisation.

Tous les conseillers exerçant en France sont tenus de respecter les **règles professionnelles** définies au Code de la Santé Publique (CSP). Après obtention du diplôme, l'autorisation d'exercice est délivrée par le préfet de région. Il est aussi possible pour des titulaires d'un diplôme équivalent, de demander une autorisation d'exercice en France selon les critères prévus par le CSP. Pour les titulaires d'un diplôme français, il est possible de passer une certification européenne du diplôme, avec une validité de 5 ans, motivée principalement pour pouvoir exercer à l'étranger.

Comme décrit dans le chapitre II.2, l'exercice professionnel a connu une évolution majeure avec la révision de la loi de bioéthique du 2 août 2021, qui autorise désormais les conseillers en génétique à prescrire certains examens de génétique et de biologie médicale, dans le cadre strict d'un protocole établi avec un médecin qualifié en génétique, sous la responsabilité duquel ils exercent.

1.2) Cursus médecine, maïeutique, odontologie et pharmacie

Généralités sur les 1er, 2e et 3 cycles

En **premier cycle**, la génétique est abordée directement ou à travers des unités d'enseignement de disciplines frontières (ex : biologie cellulaire et moléculaire) avec des variations de contenu selon les universités et les cursus, la législation permettant cette liberté.

En **deuxième cycle**, la génétique médicale est traitée de façon très cadrée en médecine, par l'intermédiaire des items de connaissances pour l'Examen Dématérialisé National et des Situations de Départs pour les ECOS (cf tableau 1, contenu disponible dans l'ouvrage du CNEPGM et sur le LISA) et en pharmacie par les questions de l'internat (cf tableau 2), tandis qu'elle est abordée de manière plus parcellaire dans les cursus de maïeutique et d'odontologie.

Tableau 1 - Cursus médecine - Liste non exhaustive des items de connaissances de l'EDN et situations de départ (SDD) des ECOS en lien avec la génétique.

Items	9 – Introduction à l'éthique médicale 22 – Maladies rares 45 – Spécificités des maladies génétiques 46 – Médecine génomique 291 - cancer : cancérogénèse, oncogénétique, …
SDD	178 - Demande/prescription raisonnée et choix d'un examen diagnostique 303 – Prévention/dépistage des cancers de l'adulte 307 – Dépistage néonatal de la trisomie 21 308 - Dépistage néonatal systématique 327 – Annonce d'un diagnostic de maladie grave au patient et/ou à sa famille

Tableau 2 - Pharmacie - Liste non exhaustive des questions de l'internat en lien avec la génétique.

Section II	**Sciences de la vie** 1. Structure, organisation, dynamique et polymorphisme du génome humain 2. Régulation de l'expression des gènes codant les protéines chez les eucaryotes 3. Les différents modes de transmission des maladies héréditaires mendéliennes monogéniques 4. Méthodes d'identification des mutations délétères à l'origine des maladies héréditaires mendéliennes monogéniques 5. Mécanismes et conséquences des mutations délétères à l'origine des maladies héréditaires mendéliennes monogéniques 6. Le caryotype et les anomalies chromosomiques constitutionnelles.)
Section IV	**Éléments de sémiologie et de pathologie. — Biologie appliquée à la clinique Génétique, questions 54 et 55** 54. Examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales 55.Diagnostic prénatal des maladies génétiques

Concernant la **pratique**, les étudiants ont par ailleurs la possibilité de faire des **stages dans des services de génétique** (ou en lien avec la génétique), mais cette possibilité reste inégale au sein du territoire national.
La génétique peut aussi apparaître de façon indirecte à travers le parcours de l'étudiant (désormais valorisé dans le cursus médecine), comme un cursus scientifique, des publications ou des engagements personnels ou associatifs liés à la discipline.

En **troisième cycle**, chacune des quatre filières aborde la génétique à des degrés divers. Nous nous concentrerons ici sur le DES de génétique médicale (accessible depuis la filière médecine) et sur le DES de biologie médicale (accessible depuis les filières médecine et pharmacie), qui forment les principaux praticiens de la discipline.

DES de Génétique médicale

Créé en 1995 dans le cadre du 3e cycle des études de médecine, le DES de génétique médicale comporte une formation en 4 ans alliant génétique clinique et biologique. Les 8 semestres de stage sont répartis comme précisé dans le tableau 3.

Tableau 3 - Maquette du DES de génétique médicale, répartition des stages

Phase	Stage
1 - Socle	2 semestres, un en génétique clinique et un en génétique biologique (moléculaire et/ou cytogénétique)
2 - Approfondissement	4 semestres dont 1 en génétique clinique, 1 en génétique biologique (moléculaire et/ ou cytogénétique) et 2 stages libres, c'est-à-dire réalisés ou non en génétique
3 - Consolidation	2 semestres, sous la forme d'un stage de 12 mois ou de 2 stages de 6 mois, en génétique médicale plutôt clinique ou biologique selon l'orientation souhaitée.

Le choix des stages se fait au classement pour les phases 1 et 2 à l'échelle de la subdivision. Des stages en dehors de la subdivision sont possibles. En phase 3, il s'agit du seul DES à proposer un appariement à l'échelle nationale afin de correspondre au maillage territorial de la discipline

Si chaque commission locale de DES est encouragée à organiser un programme d'enseignement local, le CNEPGM coordonne, avec la SIGF, 7 semaines d'enseignements nationaux. Il s'agit d'enseignements théoriques et pratiques associés à des contenus en ligne via l'environnement UNESS. Le programme est adapté au niveau des étudiants, avec une progression de la difficulté au cours du cursus. Cette organisation nationale permet l'homogénéité de la formation et favorise la rencontre des futurs professionnels. Parmi les enseignements pratiques, mettons en avant les consultations simulées avec comédiens semi-professionnels, à raison de 2 sessions obligatoires en phase 2.

Chaque phase est soumise à des modalités de validation différentes avec entre autres une thèse d'exercice (fin de phase 2) et un mémoire de DES (fin de phase 3). Thèse et mémoire doivent être sur des sujets distincts et le format article est encouragé. Ces validations sont organisées à l'échelle locale ou régionale.

Parmi les difficultés rencontrées :

- le **nombre de postes à pourvoir** chaque année suite au concours pour les étudiants du 2ème cycle est le plus faible, toutes filières confondues, malgré une activité croissante tant au niveau clinique et biologique.
- le **nombre d'étudiants demandant à bénéficier de leur droit au remord** est assez élevé. Cela est principalement lié à une méconnaissance de la spécialité, probablement à cause d'une sensibilisation insuffisante des étudiants de premier et deuxième cycle.
- La **difficulté d'obtention de l'agrément limité de biologie médicale** pour les médecins issus de DES de génétique à l'issue de leur internat représente un frein majeur à l'exercice des médecins généticiens dans le champ de la génétique biologique. Une évolution des conditions d'accès à cet agrément est donc indispensable, d'autant plus dans un contexte de diminution du nombre de praticiens de biologie médicale issus de la filière pharmacie. Elle permettrait de valoriser pleinement les compétences acquises au cours du DES de génétique médicale (qui comprend jusqu'à 6 semestres sur 8 en génétique biologique), de mieux répondre aux besoins croissants des laboratoires, et d'aller dans le sens du désir croissant des médecins généticiens d'un exercice mixte, à la fois clinique et biologique.

Ces situations contribuent à maintenir un déficit préoccupant en professionnels formés, alors même que de nombreuses structures hospitalières peinent à recruter à la fois généticiens cliniciens et généticiens biologistes.

DES de Biologie médicale

Accessible par la filière pharmacie et la filière médecine, le DES de biologie médicale s'étend sur 4 ans (8 semestres), dont 3 stages obligatoires (biochimie, infectiologie, hématologie) et un semestre libre. L'option Médecine Moléculaire – Génétique - Pharmacologie est accessible après deux ans de phase socle, généralement après un semestre libre en génétique. Les étudiants du DES de biologie médicale option génétique peuvent accéder aux sessions de cours nationaux du DES de génétique médicale, après accord du CNEPGM.

Parmi les difficultés rencontrées :

- Le **manque d'attractivité de la filière** chez les étudiants en médecine, et une **tendance à la diminution du nombre d'étudiants choisissant la pharmacie** à l'issue de la première année (PASS ou LAS). Ce manque d'attractivité, couplé à la diminution des effectifs en pharmacie, réduit le nombre de biologistes médicaux se spécialisant en génétique.
- L'**absence de stage obligatoire en génétique** pendant la phase socle, ainsi que de cours d'initiation à la génétique dans la maquette du DES, contribue également au déficit de biologistes médicaux exerçant en génétique.

Formations complémentaires

Parmi les **formations complémentaires**, nous pouvons noter :

- Les **Formations Spécialisées Transversales**, qui viennent rajouter 1 an de formation (enseignements et stages), afin de diversifier sa pratique. 3 sont fléchées pour le DES de génétique médicale (fœtopathologie, bio-informatique médicale, et génétique et médecine moléculaire bioclinique), les 2 dernières étant également fléchées pour le DES de biologie médicale
- La **formation approfondie à la recherche**, via un master 2 voire une thèse de sciences. Une grande majorité des internes spécialisés en génétique interrompent leur 3e cycle pendant un an afin d'obtenir un diplôme de Master 2, renforçant la proximité de la discipline avec la recherche.

1.3) Carrières hospitalo-universitaires

Compte tenu du caractère intrinsèquement transversal de la génétique médicale, de son développement technologique continu engendrant une modification régulière des pratiques, et des liens très proches avec les activités de recherche, il est indispensable de disposer de capacités de formation et d'encadrement tant dans le champ de l'enseignement que de la recherche, au travers d'une représentation hospitalo-universitaire (HU) forte de la discipline, ce qui ne se traduit malheureusement pas en pratique avec une baisse continue des effectifs de la sous-section 47-04 (génétique) du CNU santé..

Ce constat actuel de perte d'attractivité des carrières HU n'est pas l'apanage de la génétique médicale, mais est au contraire largement partagé avec les autres disciplines dépendant du CNU Santé, en dépit d'une grande diversité du profil des candidats à un poste HU au sein de la sous-section 47.04 (médecins issus de divers DES, pharmaciens, scientifiques) et le fait que d'autres enseignants en génétique médicale au sein des universités puissent provenir également d'autres sous-sections (Biochimie et Biologie Moléculaire 44.01,

Histologie-Embryologie-Cytogénétique 42.02, …). Il faut tenter de préserver et encourager au maximum cette diversité des profils des candidats HU, qui constitue un atout pour assurer dynamisme, richesse de la discipline et maintien d'un niveau minimum des candidatures HU, tout en renforçant les liens avec le CNEPGM qui pilote la formation des futurs professionnels de la génétique au niveau national.

1.4) Formation continue

A l'instar des autres disciplines de santé, cette formation est cruciale tout au long de la carrière professionnelle afin de maintenir une expertise dans une discipline caractérisée par des avancées scientifiques et technologiques rapides et de nouvelles demandes sociétales.

Quels que soient leurs formats, ces formations sont autant d'occasions d'échanger avec d'autres professionnels et propices au développement de dynamiques collaboratives, essentielles à cultiver. Les modalités de Formation Continue répondent à différents dispositifs précisés ci-dessous.

Certification Professionnelle

Dans le cadre de l'amélioration de la qualité des soins, les médecins et pharmaciens généticiens sont soumis comme toute profession à l'obligation de certification périodique des professionnels de santé. Cette certification est obtenue en suivant un référentiel de certification édité par le Conseil National Professionnel de Génétique Clinique, Cytogénétique et Moléculaire.

Développement Professionnel Continu (DPC)

Le DPC est un dispositif obligatoire pour tous les médecins en exercice en France. Il vise à maintenir et actualiser les connaissances des praticiens. Le DPC comprend des actions de formation validées par l'Agence nationale du DPC (ANDPC), qui peuvent inclure des évaluations des pratiques professionnelles et des formations pratiques. Ces formations entrent dans le cadre de la certification professionnelle.

Maintien de compétences en laboratoire

Les personnels de laboratoire, notamment les généticiens biologistes, doivent démontrer régulièrement le maintien de leurs compétences, conformément aux exigences réglementaires et aux standards d'accréditation. Pour ces professionnels, ce maintien des compétences s'appuie sur plusieurs actions, dont la participation à l'Évaluation Externe de la Qualité (EEQ). Ces EEQ sont organisées par des structures publiques ou privées reconnues, telles que l'EMQN ou le NEQAS. Au-delà des accréditations, ces évaluations participent à la formation.

Parmi les EEQ accessibles, citons celles organisées par l'ACLF depuis 2005, pour l'évaluation des laboratoires de cytogénétiques francophones, avec environ 80 laboratoires participant actuellement, sur des examens variés (caryotype, FISH, ACPA et DPNI chromosomique)

Diplômes Universitaires (DU) et Diplômes Inter-Universitaires (DIU)

En France, plus d'une vingtaine de DU ou DIU sont accessibles aux médecins généticiens et autres professionnels de la génétique parmi lesquels certains permettent une orientation de carrière ou une surspécialisation.

Evènements scientifiques et formations dédiées

Les professionnels peuvent bénéficier de formations par l'intermédiaire d'événements scientifiques via les sociétés savantes. Citons, par exemple :

- Les Assises de Génétique Humaine et Médicale organisées tous les 2 ans par la FFGH et ses associations membres, regroupant actuellement plus de 1500 participants
- Les 3èmes Jeudis de Génétique Clinique organisés par l'AFGC pour les généticiens cliniciens, mensuels depuis 1972 et labellisés DPC depuis 2024
- A l'international, les congrès annuels de l'European Society of Human Genetics (ESHG) et de l'American Society of Human Genetics (ASHG), qui présentent les dernières avancées en génétique

Par ailleurs, de nombreuses formations courtes telles que celles proposées par des filières de santé maladies rares ou des associations professionnelles sont très enrichissantes et sont plus facilement accessibles à toutes les professions.

Auto-formation, formations en Ligne et Webinaires

Avec le développement des plateformes de formation à distance, les professionnels peuvent suivre des modules de formation en ligne, souvent interactifs et accélérant l'apprentissage des nouvelles techniques. Citons par exemple :

- Le MOOC BIG - Introduction à la Bio-informatique et à la médecine Génomique : Ce cours de 15 heures aborde les aspects bio-informatiques nécessaires à la production et à l'interprétation des données génomiques en génétique médicale
- La série de MOOC de la Fondation Maladies rares (actuellement 4 en ligne) dont « Diagnosing Rare Diseases: from the Clinic to Research and back ».

2) Formation actuelle des professionnels non généticiens

De nombreux médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé utilisent aujourd'hui la génétique sans être eux-mêmes généticiens. Les enjeux concernent en particulier :

- l'orientation des personnes concernées, au moment opportun, dans les filières spécialisées, auprès des centres de références ou de compétence notamment et plus simplement de savoir quand solliciter un généticien ou un conseiller en génétique
- le choix d'examens génétiques adaptés
- le suivi des personnes et familles porteuses d'une variation génétique, qu'elle soit pathogène ou de signification incertaine.

Leur engagement dans une formation adaptée est donc essentiel pour garantir la qualité, la sécurité et la pertinence des soins notamment pour une meilleure précision diagnostique, une prise en soins personnalisée en intégrant les avancées des thérapeutiques et de la prévention et une communication améliorée avec les patients et leurs familles.

Diverses initiatives sont déjà en place en particulier via les sociétés savantes et les filières ainsi que via les collèges d'enseignants des différentes spécialités médicales.

3) Education de la population générale

Afin de préparer les patients et les personnes en bonne santé à qui un test de dépistage génétique pourrait être proposé à différentes périodes de leur vie, il apparaît nécessaire de sensibiliser la population générale aux principales notions de génétique en distinguant deux publics différents : le grand public et les élèves de l'enseignement pré-universitaire en particulier du secondaire de l'éducation nationale (futurs citoyens).

Notons par exemple une sensibilisation à l'épidémiologie de la génétique avec comme illustrations les données de UK Biobank montrant que 5% des adultes étant porteurs d'un variant pathogène dans un gène actionnable.

4) Évolutions proposées

Si la génétique médicale se situe à la pointe du soin, il est tout aussi essentiel que son enseignement s'appuie sur les avancées des sciences de l'éducation, afin de garantir des pratiques pédagogiques actuelles, efficaces et adaptées aux besoins.

Nous proposons de structurer la coordination nationale de la formation en génétique. Cette coordination sera pilotée par le CNEPGM et le CNP de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, avec le soutien du réseau de la FFGH et du CNU santé, par l'intermédiaire de la sous-section 47.04 Génétique en lien avec les autres sous-sections.

Cette coordination aura pour objectifs :

Objectifs généraux

- **Structurer les interactions entre équipes pédagogiques** (DES, FST, ETU, …) et **équipes d'expertises** (sociétés savantes, réseaux, filières de santé, PEMR, FHU, …) pour une actualisation des programmes au plus près de l'évolution des connaissances;
- **Développer une communauté de pratiques et d'expérimentation**, favorisant le partage et l'émulation ;
- **Former les formateurs en génétique médicale**, en intégrant les apports des sciences de l'éducation pour avoir un enseignement « evidence based »
- **Construire ou rassembler des ressources pédagogique**s déclinées selon le public cible (élèves du secondaire, grand public, consultants en génétique, conseillers en génétique et médecine prédictive, étudiants en médecine, médecins, pharmaciens, biologistes, professions paramédicales ...)
- **Développer des enseignements interprofessionnels**, en particulier pour les étudiants des master CG, du DES de génétique médicale et du DES de biologie médicale, afin de renforcer une culture commune et la collaboration future ;
- **Soutenir la recherche en éducation de la génétique médicale** avec une dynamique SoTL (Scholarship of Teaching and Learning), centrée sur l'analyse des pratiques et l'amélioration continue des enseignements ;
- **Identifier et rechercher les financements** nécessaires au déploiement des dispositifs de formation ;
- **Recruter des personnels dédiés** – secrétariat, ingénierie pédagogique, coordination – la formation ne pouvant reposer uniquement sur le bénévolat académique.

Objectifs spécifiques par thématique

Pour les CG,

- **Encadrer formellement la supervision médicale par un praticien non généticien**, en la conditionnant à une compétence attestée en génétique afin de garantir la sécurité et la qualité des pratiques ;
- **Rapprocher les équipes pédagogiques des 3 Masters de CG**, pour harmoniser les objectifs de formation, améliorer l'accès aux stages et suivre l'évolution des pratiques professionnelles ;
- **Formaliser le rôle d'enseignant des CG**, en clarifiant leur place dans les dispositifs de formation initiale et continue et en valorisant leur expertise professionnelle.

Pour le 1er et le 2e cycle des cursus médecine, pharmacie, odontologie et maïeutique

- **Actualiser les ressources pédagogiques** : en médecine, ouvrage DFGSM (révision) et DFASM (création), mise à jour du LISA, production de ressources pour les autres filières ;
- **Renforcer la communication sur la discipline**, ses formations et ses modes d'exercice, tout au long des cursus en santé et en sciences ;
- **Faciliter l'accès aux stages en génétique** pour tous les étudiants en santé (médecine, pharmacie…), afin de faire découvrir l'exercice de la discipline et les DES associés.

Pour le 3e cycle et la formation continue,

- **Augmenter le nombre de postes du DES de génétique médicale** et **valoriser l'option génétique du DES de biologie médicale** ;
- **Renforcer l'accompagnement des étudiants**, afin de réduire les demandes de droit au remords et faciliter les transitions (2e cycle → DES, DES → post-internat) ;
- **Faire évoluer les conditions d'accès à l'agrément de l'Agence de la biomédecine**, pour lever les obstacles actuels à l'exercice biologique ;
- **Actualiser les enseignements nationaux** en s'appuyant sur un référentiel métier et un référentiel de compétences alignés sur les standards pédagogiques actuels ;
- **Développer les mobilités nationales et internationales**, dans le cadre des stages de DES ou des formations complémentaires, pour favoriser la collaboration et la diffusion des compétences ;
- **Valoriser** les formations déjà organisées par les équipes ;
- **Communiquer sur les modalités obligatoires** de formation continue.

Pour les carrières hospitalo-universitaires,

- **Créer un annuaire des HU exerçant en génétique**, toutes sous-sections confondues;
- **Faciliter l'orientation vers les carrières HU**, via une structuration nationale de la communication et de l'accompagnement personnalisé (ateliers annuels lors des congrès nationaux, séances lors des cours du DES de génétique médicale, …) ;
- **Désigner un référent national** assurant le lien entre le CNEPGM et les différentes sous-sections du CNU concernées par la génétique médicale ;
- **Soutenir les commissions locales et régionales du DES** pour faciliter la promotion des carrières HU et l'interface avec le CNU.

Pour les professionnels non généticiens

- **Soutenir les initiatives existantes**, notamment celles portées par la filière AnDDI-Rares.
- **Créer des liens avec les collèges d'enseignants des autres disciplines**, pour diffuser l'expertise génétique de manière adaptée à chaque spécialité.
- **Développer des ressources dédiées aux cursus hors médecine**, notamment via la création d'un **ETU "Prescription des examens génétiques"**.

Pour la population générale

Cette thématique fait déjà l'objet d'un groupe de travail au sein de la FFGH via le sous-groupe "génétique et grand public" avec des actions de sensibilisation auprès des professeurs de SVT et la réalisation en 2025 d'une enquête IPSOS sur la connaissance du grand public sur la génétique. Cette sensibilisation devra également se fonder sur les initiatives actuelles telles que le site Génétique Médicale de l'Agence de la biomédecine ou l'école de l'ADN.

X. Les principales propositions

1) Vision à dix ans

La France doit bâtir une stratégie nationale ambitieuse et durable fondée sur cinq axes :
- Structurer le système national de médecine génomique
- Investir dans les compétences et les métiers de la génétique
- Adapter les cadres réglementaires et financiers aux réalités cliniques et technologiques afin de garantir l'équité
- Déployer une médecine génomique préventive et personnalisée
- Renforcer la recherche, la formation et la culture génétique au sein de la société

2) Dix-huit propositions fortes

- **Structurer le système national de médecine génomique**

1. Créer un réseau national de Centres pluridisciplinaires de prévention et de santé en médecine génomique (CPP-SMG).
2. Maintenir et renforcer l'articulation entre le réseau des laboratoires experts et le Plan France Médecine Génomique et l'étendre à l'ensemble du territoire français y compris aux collectivités d'Outre-Mer.
3. Développer une infrastructure souveraine de données génétiques interopérable et sécurisée et participer aux initiatives européennes en génomique en facilitant le partage des données financées par l'Etat.

- **Investir dans les compétences et les métiers de la génétique**

4. Consolider la spécialité de génétique médicale en tant que discipline clinique d'expertise, caractérisée par une forte valence biologique – chromosomique et moléculaire – ainsi qu'une dimension familiale, et renforcer la place de la cytogénétique et de la génétique moléculaire au sein de la formation.
5. Lancer un plan d'attractivité doublant en dix ans le nombre de médecins qualifiés en génétique (hospitalier et hospitalo-universitaire), de médecins/pharmaciens biologistes (hospitalier et hospitalo-universitaire) en favorisant l'accès et l'attractivité du DES de biologie médicale et du DES de génétique médicale pour la pratique de la génétique.
6. Augmenter le nombre de conseillers en génétique et reconnaître pleinement le métier de conseiller en génétique : statut, grille salariale et autonomie encadrée.
7. Augmenter le nombre de bio informaticiens médicaux et reconnaître pleinement le métier de bioinformaticien médical : statut, grille salariale et autonomie encadrée.

- **Adapter les cadres réglementaires et financiers aux réalités cliniques et technologiques afin de garantir l'équité**

8. Rationaliser et réformer la tarification des actes de biologie génétique pour intégrer les coûts réels d'analyse et d'interprétation (incluant réanalyse, réévaluation, prestation conseil, etc.), et pour intégrer les actes innovants et l'activité de conseil.
9. Faciliter le développement et l'accès aux nouvelles thérapeutiques pour les patients atteints de maladies génétiques rares.
10. Faire évoluer la réglementation en matière de DPI et renforcer les moyens financiers et humains des centres afin d'améliorer l'accessibilité au DPI et de réduire les délais de prise en charge.

- **Déployer une médecine génomique préventive et personnalisée**

11. Étendre le dépistage néonatal à toutes les maladies génétiques graves et traitables se déclarant pendant l'enfance.
12. Engager une expérimentation encadrée de dépistage génétique volontaire chez les jeunes adultes incluant le dépistage pré-conceptionnel.
13. Développer un passeport pharmacogénétique intégré au Dossier Médical Partagé.
14. Inclure progressivement la médecine génomique dans la prévention des maladies communes.

- **Renforcer la recherche, la formation et la culture génétique au sein de la société**

15. Créer un fonds national de recherche translationnelle en génétique humaine et médecine génomique avec comme objectif des perspectives thérapeutiques.
16. Renforcer la formation continue en génétique, incluant sa dimension bioéthique et les nouvelles approches thérapeutiques.
17. Former tous les étudiants en santé à la médecine génomique incluant sa dimension bio-éthique et les nouvelles approches thérapeutiques.
18. Informer et impliquer les citoyens pour construire une culture génétique partagée et confiante.

XI. Conclusions et perspectives

La génétique médicale n'est plus une discipline émergente. Elle est aujourd'hui un pilier structurant de la médecine française, présente à chaque étape du parcours de vie : de la période prénatale au grand âge, du diagnostic à la thérapeutique, de la médecine curative à la prévention personnalisée.

La France dispose d'atouts reconnus — des chercheurs de rang mondial, des plans nationaux reconnus (PNMR, PFMG, Plan Cancer) des réseaux cliniques et biologiques solides, une tradition d'équité dans l'accès aux soins. Mais ces atouts sont fragilisés par des tensions croissantes : pénurie de professionnels formés, modèles de financement inadaptés, inégalités territoriales persistantes, intégration encore incomplète des innovations dans les parcours de soins. Sans décision politique forte et rapide, ces tensions se traduiront en pertes de chance pour les patients, une perte de souveraineté scientifique pour la France et manquer une opportunité de moderniser la médecine.

Le moment d'agir est maintenant.

Ce livre blanc de la génétique formule dix-huit propositions concrètes, articulées autour de cinq axes stratégiques : structurer un système national de parcours de médecine génomique coordonné ; investir massivement dans les compétences et les métiers de la génétique ; adapter les cadres réglementaires et financiers aux réalités du terrain ; déployer une médecine génomique diagnostique, préventive et personnalisée ; et renforcer la recherche, la formation et la culture génétique au sein de la société.

Ces propositions reposent sur trois piliers indissociables : **justice sociale**, pour garantir à chaque citoyen, sur l'ensemble du territoire, un accès équitable aux diagnostics et aux innovations ; **excellence scientifique**, pour maintenir et renforcer la place de la France parmi les leaders européens de la médecine génomique ; **efficience organisationnelle**, pour bâtir un système soutenable, lisible et coordonné.

La génétique médicale est une chance pour la France. La transformer en réalité accessible pour tous ses citoyens est une responsabilité collective — et une décision qui appartient aujourd'hui aux pouvoirs publics.