

**Contribution au plan stratégique médical 20202024**  
**Assistance publique – Hôpitaux de Paris**

Nom de la spécialité :

**Cytogénétique constitutionnelle (sous partie de la collégiale de Biologie de la Reproduction-  
Cytogénétique-Fœtopathologie- Histologie spécialisée)**

Principaux rédacteurs :

Dr Valérie Malan, Pr Andrée Delahaye, Pr Serge Romana

Q0 : remarque préliminaire

Une réflexion commune avec la collégiale de génétique concernant la restructuration des laboratoires de biologie génétique (génétique moléculaire et cytogénétique) devra être envisagée

## Q1. Contexte général de la spécialité

La cytogénétique médicale est une discipline dont l'objet est l'étude des anomalies chromosomiques de nombre et de structure. On distingue la cytogénétique constitutionnelle de la cytogénétique du cancer. Ces sous-disciplines sont pratiquées par des équipes différentes et interagissent avec des filières de patients et des médecins de disciplines différentes.

En pathologies constitutionnelles, les principales techniques utilisées correspondent à des études globales et ciblées du génome. On peut distinguer:

- le caryotype, technique d'étude globale des chromosomes nécessitant des cultures cellulaires et une analyse au microscope (étude morphologique des chromosomes)
- l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA), technique d'étude globale du génome permettant de détecter des variations de structures déséquilibrées (c'est-à-dire entraînant une perte ou un gain de matériel chromosomique)
- l'Hybridation *in situ* fluorescente ou FISH, technique d'étude ciblée du génome
- le séquençage à haut débit aussi appelé de nouvelle génération « NGS », utilisé notamment pour le dépistage prénatal non invasif de trisomie 21 (DPNI) à partir de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel
- Ainsi que d'autres techniques de biologie moléculaire permettant d'identifier des remaniements génomique (comme la PCR quantitative, les BoBs...)

Le cytogénéticien permet d'établir un diagnostic, en période préimplantatoire (DPI), prénatale et postnatale, des anomalies chromosomiques associées aux pathologies neuro-développementales, aux malformations congénitales, aux troubles de la reproduction (infertilité, insuffisance ovarienne précoce, fausses couches à répétition), aux troubles de la différenciation sexuelle et aux anomalies de la croissance (retard de croissance essentiellement). Le cytogénéticien interagit donc essentiellement avec les services de génétique clinique, d'endocrinologie, de médecine de la reproduction, de gynécologie-obstétrique et de fœtopathologie. Il joue également un rôle essentiellement dans le conseil génétique en effectuant des consultations.

L'étude des anomalies chromosomiques a été basée durant plus de 50 ans sur l'analyse morphologique des chromosomes. Depuis une dizaine d'années, grâce au soutien de la DHOS dans le cadre de la circulaire DHOS/OPRC no2007-455 du 31 décembre 2007, l'ACPA (Analyse Chromosomique sur Pucés à ADN) a pu se développer au niveau national. Au total 12 centres coordonnateurs, en relation avec 44 Centres Hospitalo-Universitaires répartis sur l'ensemble du territoire, ont été retenus pour mettre en place une plateforme dédiée. Rapidement, un réseau national regroupant l'ensemble des laboratoires a été constitué, le réseau AChro-Puce. ([www.acpa-achropuce.com](http://www.acpa-achropuce.com), le site sera accessible en juin 2019)

L'ACPA a permis un changement de paradigme grâce son pouvoir de résolution (détection d'anomalies non visibles sur le caryotype) et à la caractérisation au niveau moléculaire des anomalies identifiées (appelées CNVs, *Copy Number Variants*). De ce fait, l'ACPA est devenue l'examen de première intention pour l'exploration des patients présentant des anomalies du développement, des syndromes malformatifs et une déficience intellectuelle ainsi que des fœtus avec des malformations congénitales en anténatal. Cette révolution technologique d'étude globale du génome a entraîné trois changements majeurs dans le métier de cytogénéticien.

1- En raison de la connaissance du contenu en gènes des CNVs identifiés, le cytogénéticien peut établir des corrélations phénotype-génotype précises. Néanmoins, il est à noter qu'une grande

difficulté réside parfois dans l'interprétation de certains CNVs.

2- Le cytogénéticien a un rôle central dans le diagnostic du patient ou du fœtus. Dans la très grande majorité des cas, aucun diagnostic n'est évoqué par le clinicien (généticien et obstétricien). Ainsi, l'établissement de la corrélation phénotype - génotype qu'effectue le cytogénéticien est une étape essentielle pour le diagnostic et le conseil génétique.

3- Aujourd'hui le cytogénéticien et le généticien moléculaire travaillent tous les deux sur les conséquences de lésions génétiques (anomalies chromosomiques de structure et variants nucléotidiques) détectés sur l'ensemble du génome. Ainsi, leur collaboration est devenue indispensable pour établir un diagnostic dans certaines situations (modèle double « hits »).

Il faut cependant souligner que :

- les techniques de caryotype et de FISH restent indispensables pour comprendre le mécanisme des anomalies chromosomiques identifiées par ACPA et ainsi proposer un conseil génétique. En fonction du risque de récurrence dans la descendance, un diagnostic prénatal chromosomique ou un diagnostic préimplantatoire pourra être proposé pour une prochaine grossesse.

- le caryotype reste la seule technique utilisée pour la recherche des anomalies chromosomiques équilibrées dans les troubles de la reproduction et en cas de suspicion d'anomalies en mosaïque (syndrome de Turner et apparentés, en lien avec les services d'endocrinologie).

- Seule la FISH permet aujourd'hui la réalisation du diagnostic préimplantatoire des anomalies chromosomiques.

Il existe les 6 laboratoires de cytogénétique constitutionnelle à l'AP-HP (Pr Brigitte Benzacken à Jean Verdier, Pr Jean-Pierre Siffroi à Trousseau, Pr Gérard Tachdjian à Antoine Béclère, Pr Serge Romana à Necker-Enfants Malades, Pr Jean-Michel Dupont à Cochin, Dr Anne-Claude Tabet à Robert Debré). Il existe également deux laboratoires hors APHP, un à Poissy (Professeur François Vialard) et l'autre à Versailles (Brigitte Simon Bouy). Seuls les services de Cochin et de Poissy réalisent le DPNI de la trisomie 21. Le diagnostic préimplantatoire n'est effectué que par le service de Necker-Enfants Malades.

## Q2. Évolution prévisible de la spécialité

La mise en place des plateformes de séquençage SeqOIA et AURAGEN, dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025, impose un rapprochement des deux disciplines : la génétique moléculaire et la cytogénétique. Les techniques de séquençage haut débit de génome permettront en une seule analyse d'avoir accès à la fois aux variations ponctuelles (analysées à ce jour par les biologistes moléculaires) et aux anomalies chromosomiques de structure (aujourd'hui analysées par les cytogénéticiens). Les laboratoires de génétique moléculaire et de cytogénétique d'aujourd'hui préfigurent les laboratoires de génomique médicale ou de « génétique biologique » de demain. Ces derniers joueront un rôle clé dans la médecine de précision de demain. Il est important de souligner que la connaissance spécifique du cytogénéticien sur la physiologie et l'architecture du génome (mécanique chromosomique) ainsi que sur particularités liées à la détection des anomalies chromosomiques en anténatal devront être conservées et enseignées aux jeunes internes « généticiens biologistes ». Par ailleurs, un renforcement des interactions de ces nouveaux généticiens biologistes avec les bio-informaticiens et les biostatisticiens pour l'interprétation des données de masse provenant des centres de séquençage sera nécessaire.

Actuellement, on constate déjà et on peut anticiper un accroissement du temps biologiste consacré à l'interprétation des résultats (ACPA et dans l'avenir séquençage haut débit de génome) ainsi qu'aux

réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) spécifiques de pathologies (troubles du neurodéveloppement, maladies mitochondriales, maladies osseuses, malformations congénitales ...) afin de pouvoir établir un rapport phénotype - génotype le plus précis possible. Une organisation par thématiques (avec une file active de patients par spécialité) au sein des services de l'APHP est nécessaire afin que le biologiste ait les compétences nécessaires pour interpréter ces nouvelles données complexes de génomique. A ces bouleversements s'ajoute une refonte structurale profonde au sein des DMU de Biologie de chacun des GH de l'APHP en respectant une coordination supra-GH pour l'organisation d'une génomique médicale efficace au sein de l'AP-HP en adéquation avec les filières maladies rares et les plans nationaux (France Médecine Génomique 2025 et Maladies Rares 3).

### Q3. Contexte en matière de démographie médicale

L'activité de cytogénétique constitutionnelle est réalisée à l'APHP dans 6 services. Il existe également un service hors APHP à Poissy. La démographie médicale est un problème majeur pour la cytogénétique. Le nombre de départs en retraite des dirigeants de la spécialité sera très important d'ici 2025. Dans l'avenir, en raison de l'accès au séquençage global du génome par la plateforme SEQUOIA, le nombre de généticiens biologistes ayant des connaissances en cytogénétique sera en nombre insuffisant. Il en est de même pour les conseillers génétiques qui sont très impliqués dans les consultations de conseil génétique des anomalies chromosomiques.

L'organisation de la formation des futurs biologistes ayant des compétences en cytogénétique/génomique chromosomique est une question centrale pour assurer la relève. Les connaissances spécifiques du cytogénéticien sur l'architecture du génome ainsi que sur les particularités liées à la détection des anomalies chromosomiques en prénatal et en préimplantatoire plus particulièrement sont précieuses et doivent être enseignées aux jeunes internes au cours de leur formation. Le parcours de formation des internes a été modifié par la réforme de 2017. Les différents DESC (Diplôme d'Etude Spécialisée Complémentaire) régionaux de cytogénétique ont été remplacé par des formations nationales au sein desquelles ces compétences sont enseignées : l'option « Médecine Moléculaire-Génétique-Pharmacologie » pour les internes du DES de Biologie et la formation spécialisée transversale (FST) « Génétique et médecine moléculaire bioclinique ».

Le nombre de généticiens biologistes ayant une connaissance particulière dans les anomalies chromosomiques de structure est à adapter en prenant en compte :

- L'augmentation prévue de l'activité en lien avec SeqOIA,
- le transfert des activités d'ACPA vers des activités de NGS
- le maintien des activités de cytogénétiques conventionnelles non remplaçables par le NGS pour l'instant (troubles de la reproduction, diagnostic prénatal et préimplantatoire)

Une évaluation de la démographie des futurs généticiens biologistes doit être effectuée au sein des deux collégiales : celle de Biologie de la Reproduction-Cytogénétique-Fœtopathologie-Histologie spécialisée et celle de Génétique.

Il est à noter que les évolutions de nos activités nécessitent aussi une réflexion sur la démographie et la formation des équipes techniques ainsi qu'un renforcement en personnel non médical pour les nouveaux métiers de conseillers en génétique, de bio-informaticiens et de biostatisticiens.

#### Q4. Positionnement de l'AP-HP par rapport à la concurrence

Le positionnement de l'APHP par rapport aux autres centres nationaux publics et privés peut s'estimer par le nombre d'examens d'ACPA réalisé. Un bilan national de ces activités est réalisé par le réseau AChro-Puce. Le Dr Valérie Malan est responsable de ce réseau qui regroupe l'ensemble des 44 laboratoires sur le territoire national réalisant des ACPA. Le bilan du réseau national ACho-Puce de l'année 2017 indique que l'APHP réalise 40% de l'activité nationale (9362 / 23418 actes). Si l'offre privée reste négligeable en ce qui concerne cette technique (les actes d'ACPA n'étant pas cotés en B), certains laboratoires privés se sont structurés pour répondre à la demande d'examens d'étude globale du génome, comme le séquençage haut débit d'exomes. La répartition des activités entre les laboratoires publics et privés est actuellement fortement influencée par la cotation des actes. Le passage à la nomenclature de l'ACPA qui appartient à la liste complémentaire des actes de biologie médicale est en cours d'étude depuis plusieurs années. Les investissements publics réalisés pour la plateforme de bio-informatique MOABI ainsi que la montée en puissance de SeqOIA, des différents centres de recherche des Universités et Instituts partenaires de l'AP-HP permet à l'AP-HP de se positionner en force dans les analyses génomiques. L'étroite relation du biologiste avec les cliniciens et les bio-informaticiens dans le cadre des RCP est un atout majeur pour les hôpitaux de l'APHP. L'apport principal des biologistes généticiens réside dans l'interprétation des données de génomique avec les éléments cliniques du patient et dans leur implication (en particulier des hospitalo-universitaires) dans des structures de recherche. Le diagnostic des anomalies génétiques en routine (en anténatal et postnatal) a toujours été le point de départ de nombreux travaux de recherche.

#### Q5. Modalités d'amélioration de l'attractivité

Le manque de visibilité de la discipline cytogénétique est un frein majeur pour attirer des jeunes internes. L'attractivité pourra s'effectuer si les transformations envisagées dans les paragraphes précédents sont clairement affichées ainsi que par la création de services de Biologie Génétique.

Il est important d'organiser les formations et les recrutements de personnels médical (PM) et non médical (PNM) en nombre suffisant de façon à ce que les compétences soient adaptées pour répondre au dynamisme de ces activités et mener les développements en recherche et en diagnostic qui supporteront la médecine de précision de demain.

Une modification de la validation actuelle des compétences des PM est nécessaire pour l'obtention des agréments et des autorisations nécessaires pour la réalisation des activités de NGS en attendant que l'Agence de la Biomédecine réforme son système.

#### Q6. Marge de progression du virage ambulatoire

Question non adaptée à la discipline

#### Q7. Innovations diagnostiques à venir dans les 5 à 10 ans

La diminution des coûts de séquençage par NGS et les améliorations techniques rendent aujourd'hui inéluctable la transition de l'ACPA vers le NGS dans plusieurs indications :

- en prénatal en présence de signe d'appel échographique majeur
- en post-natal pour les anomalies du développement, les syndromes malformatifs et la déficience intellectuelle

L'évolution rapide des technologies et des appareils de séquençage rendra nécessaire des investissements dans de nouvelles technologies spécialisées comme :

- les séquenceurs de lecture longue (« long read ») (type PACBIO)
- les appareils de détection des remaniements génomiques (type BIONANO)
- des appareils permettant l'automatisation de certaines étapes des procédures techniques pour la cytogénétique conventionnelle
- appareil permettant des analyses sur cellule unique

#### Q8. Innovations dans le suivi thérapeutique à venir dans les 5 à 10 ans

La collecte organisée des données patients et l'étude de l'association et des corrélations entre la présence de variations génomiques rares ou fréquents et les réponses thérapeutiques pourraient être l'objet de travaux de recherche dans le cadre du « Health Data Hub » auxquels l'AP-HP pourrait être associé.

#### Q9. Innovations globales dans les prises en charge biologique dans les 5 à 10 ans

##### - **Conséquences de SeqOIA**

La mise en route de SeqOIA va impacter l'organisation du temps médical et les activités dans les laboratoires en raison de l'implication des cytogénéticiens de l'AP-HP dans l'interprétation et la validation des données de séquençage haut débit de génome. Il est important de souligner que le temps consacré à l'analyse des données et aux RCP sera considérablement augmenté. Par ailleurs, les pré-indications sélectionnées par l'HAS qui seront l'objet d'analyse sur la plateforme SeqOIA va entraîner une implication des cytogénéticiens dans des thématiques qui ne lui sont pas habituelles (comme les maladies mitochondriales).

##### - **Transfert des activités d'ACPA vers des activités de NGS**

Le projet pilote DEFIDIAG du plan France Médecine Génomique 2025 vise à déterminer la meilleure stratégie diagnostique dans le cadre de la déficience intellectuelle. L'aspect médico-économique sera également considéré. Selon les résultats de cette étude, l'ACPA, le séquençage haut débit d'exome ou de génome seront reconnus comme l'examen de première intention chez les patients atteints de cette pathologie.

Pour les autres pathologies, la transition de l'ACPA vers le NGS doit être menée par les équipes hospitalo-universitaires dont celles de l'AP-HP, thématique par thématique, en coordination avec les filières concernées, les biologistes moléculaires et autres experts de la thématique, de façon à déterminer les arbres décisionnels pour une prescription adaptée.

##### - **Élargissement des variations génomiques accessibles au dépistage non invasif**

Dans le cadre du dépistage non invasif des anomalies chromosomiques à partir de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel, on peut anticiper un élargissement des anomalies chromosomiques

déTECTABLES en anténatal. Ceci devrait changer les indications de diagnostic prénatal et par conséquent le nombre d'ACPA réalisé en prénatal.

- **Modernisation des métiers des PNM et apparition de nouveaux métiers**

Ces évolutions transformeront les activités réalisées par les PNM. Les besoins vont augmenter en ingénierie biomédicale, en bio-informatique, en bio-statistique, en logistique-organisationnelle et en support pour les démarches d'accréditation.

**Q10. Recherche clinique et translationnelle**

La recherche clinique et translationnelle effectuée par les cytogénétiens doit se renforcer par :

- le développement d'actes innovants de diagnostic génomique. Le cytogénétiens doit être impliqué dans la coordination et la participation à des projets STIC et PH-RC.

- l'intégration des données de génomique chromosomique aux données phénotypiques, collectées et conservées dans les dossiers patients informatisés, grâce des outils statistiques, informatiques adaptés et de méthodes d'apprentissage automatique voire d'intelligence artificielle (« Health Data Hub »).

Il est capital de préserver du temps médical pour la recherche notamment pour les hospitalo-universitaires afin qu'ils puissent participer au développement de la médecine de précision de demain. Les projets de recherche se font en lien avec l'INSERM, les Universités et les Instituts en partenariat avec l'AP-HP.

**Q11. Aspects universitaires de la spécialité**

Les cytogénétiens HU d'Ile de France sont nommés au CNU d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique (HEC). Sur le reste du territoire français les cytogénétiens HU sont répartis entre le CNU de Génétique et le CNU d'HEC. D'un point de vue universitaire les méthodes pédagogiques de l'enseignement de l'Histologie sont activement modernisées par les personnels HU de l'APHP, plusieurs d'entre eux occupent des rôles clés au CNU et au Collège des Histologistes, Embryologistes et Cytogénétiens (<https://www.histologistes.org>).

**Q12. Modalités d'évaluation de la pertinence de soins dans la spécialité**

Question non adaptée à la discipline

## Synthèse

L'avènement de nouvelles technologies (ACPA depuis 10 ans et actuellement séquençage haut débit de génome) pour l'étude des anomalies chromosomiques de structure a entraîné un bouleversement de la discipline. A l'analyse morphologique des chromosomes s'est ajoutée une approche globale du génome de plus en plus moléculaire. La cytogénétique « morphologique » coexiste désormais avec la cytogénétique « moléculaire ». En raison de la connaissance du contenu en gènes des CNVs identifiés, le cytogénéticien peut établir des corrélations phénotype-génotype précises. Il est un « interniste du génome ». Sa connaissance spécifique sur la physiologie et l'architecture du génome ainsi que sur particularités liées à la détection des anomalies chromosomiques en anténatal fait de lui un acteur central dans la biologie génétique.

L'amélioration des performances et la diminution du coût du séquençage haut débit de génome permet de renforcer le rapprochement des spécialistes de cytogénétique et ceux de génétique moléculaire. Certains services de génétique moléculaire et de cytogénétique envisagent une fusion en service de Biologie Génétique. Ces rapprochements permettront une synergie des compétences autour de thématiques (troubles du neurodéveloppement, maladies mitochondriales, maladies osseuses, malformations congénitales ...) afin de poser un diagnostic génétique.

Les collégiales de Biologie de la Reproduction-Cytogénétique-Fœtopathologie-Histologie spécialisée et de Génétique devront établir un état des lieux précis sur le nombre de généticiens biologistes en formation et anticiper le nombre de biologistes nécessaire. L'objectif est de pouvoir interpréter les données produites par les plateformes hospitalières et par SeqOIA, tout en assurant les activités diagnostiques de cytogénétique conventionnelle. Il est aussi capital de préserver du temps médical pour la recherche en particulier pour les hospitalo-universitaires. Une réflexion sur la démographie et la formation des équipes techniques est également nécessaire ainsi qu'un renforcement en personnel non médical pour les nouveaux métiers de conseillers en génétique, de bio-informaticiens et de biostatisticiens.

En plus des révolutions technologiques, s'ajoute une refonte structurale profonde de la cytogénétique et de la biologie Génétique au sein des DMU de Biologie de chacun des GH de l'APHP. Une coordination supra-GH au sein de l'AP-HP sera nécessaire pour permettre le développement d'une génomique médicale efficace, attractive et reconnue internationalement qui sera un socle solide pour la médecine de précision de demain.