Contribution au plan stratégique médical 2020-2024
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 :

Pr Serge Romana, Dr Boris Keren, Pr Jean-Pierre Siffroi, Dr Valérie Malan, Pr Anne-Claude Tabet, Dr Marie-Laure Maurin, Pr Brigitte Benzacken, Dr Eva Pipiras, Dr Céline Dupont, Dr Jonathan Levy, Pr François Vialard, Pr Gérard Tachdjian, Pr Jean Michel Dupont, Pr Andrée Delahaye-Duriez

Q1. Contexte général de la spécialité

La **cytogénétique médicale** est une branche de la génétique médicale dont l'objectif est la détection et l'interprétation les anomalies de structure ou de nombre de chromosomes. Les cytogénéticiens maîtrisent la **physiologie du génome et des chromosomes** ainsi que différentes méthodes qui vont des techniques de cultures cellulaires, et de microscopie (caryotype), aux techniques de biologie moléculaire (hybridation *in situ* fluorescente ou FISH, BoBs, PCR quantitative, puces à ADN, séquençage à très haut débit). Ils **interprètent les anomalies génomiques chromosomiques et assurent les consultations de génétique qui en découlent**. L'activité de cytogénétique constitutionnelle est réalisée à l'APHP dans 6 services. Il existe également un service hors APHP à Poissy.

L'**analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA**, voir www.acpa-achropuce.com) est une technique d'étude globale du génome comme le caryotype. Les techniques d'ACPA sont devenues un élément incontournable du bilan diagnostique dans plusieurs indications :

- en prénatal en présence d'un signe d'appel échographique majeur
- en postnatal pour les anomalies du développement, syndromes malformatifs et les troubles du neurodéveloppement

Dans d'autres indications, comme dans les troubles de la reproduction et l'oncohématologie, **le caryotype reste indispensable**. A la différence de l'ACPA et du NGS, le caryotype peut détecter les anomalies chromosomiques équilibrées de type translocation robertsonienne.

Une nouvelle révolution technologique est actuellement en cours avec l'émergence des **technologies de séquençage à très haut débit, aussi appelée de nouvelle génération (NGS)**. Techniquement, les variations de structures déséquilibrées aujourd'hui détectables par ACPA, deviennent analysables avec des approches de NGS. La diminution des coûts de séquençage par NGS rendent aujourd'hui inéluctable la transition de l'ACPA vers le NGS. Le NGS permet le **séquençage du génome entier, Whole Genome Sequencing (WGS)** ou de la partie qui code pour les protéines qu'on appelle **exome**. Le WGS est une technique d'étude globale du génome. Elle est aujourd'hui utilisée pour le **dépistage de la trisomie 21 à partir de l'ADN circulant dans le sang maternel (DPNI)**. L'AP-HP a fait le choix de ne développer l'activité de DPNI pour la trisomie 21 que sur **un seul centre**. Le centre de l'hôpital Cochin assure cette activité pour tout l'AP-HP.

La technique du WGS a aussi été choisie dans le cadre du **plan national France Médecine Génomique (PFMG) 2025** pour les deux plates-formes nationales de séquençage **SeqOIA** (à Paris) et AURAGEN (à Lyon).

Q2. Évolution prévisible de la spécialité

La diminution des coûts de séquençage par NGS rendent aujourd'hui inéluctable la **transition de l'activité d'ACPA vers le NGS** :

- en prénatal, par exome, en présence de signe d'appel échographique majeur
- en post-natal, par WGS sur la plateforme SeqOIA, pour les indications sélectionnées dans le cadre du PFMG 2025 : https://pfmg2025.aviesan.fr/le-plan/indications-dacces-au-sequencage-genomique/

L'extension des indications à l'analyse de génome dans le cadre du PFMG 2025 sur la plate-forme de SeqOIA va aboutir à une **réorganisation importante des activités des laboratoires de cytogénétique** :

1. **diminution de l'activité d'analyse chromosomique sur puce à ADN en postnatal**
2. **augmentation des demandes de diagnostic prénatal** :
   - ➔ d'une part, dans le cadre de risque de récidive de maladie d'une particulière gravité causée par une variation génomique,
   - ➔ d'autre part, liée à l'élargissement des possibilités de dépistage sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel à d'autres anomalies chromosomiques que la trisomie 21

Ces changements ont des **conséquences majeures pour la spécialité de cytogénétique médicale** :

- Une **organisation par thématique** (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. Ainsi, les biologistes consacreront leur temps à l'interprétation des résultats des WGS de SeqOIA, des analyses de leur laboratoire ainsi qu'aux liens avec les prescripteurs et aux réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) spécifiques des filières de patients correspondant aux thématiques qu'ils ont en charge.
- Une **convergence entre la cytogénétique et la génétique moléculaire.** Les compétences des cytogénéticiens et des biologistes moléculaires doivent aujourd'hui être réunies pour une interprétation optimale des résultats issus du NGS. La formation des futurs biologistes devra être celle de cytogénétique et de génétique moléculaire, mais aussi du processus biologique correspondant aux thématiques qu'ils ont en charge.
- Les biologistes ne seront pour la plupart d'entre eux pas sur la plateforme de production des données de WGS, mais devront faire **l'interface entre la plateforme SeqOIA-GEN et leur laboratoire** pour assurer les vérifications, enquêtes familiales, tests fonctionnels et éventuels diagnostics prénataux découlant des diagnostics obtenus par WGS.

A noter, qu'en parallèle de ces bouleversements organisationnels, il est nécessaire de maintenir au moins dans certains centres une activité de cytogénétique conventionnelle car pour certaines indications, notamment lors des bilans d'infertilité, **le caryotype et la FISH restent indispensables**.

Cette **restructuration nécessairement supra-GH** est à insuffler dans la refonte structurale des DMU de Biologie de chacun des GH et ce, **en adéquation avec l'organisation des RCP des filières maladies rares et des plans nationaux (France Médecine Génomique 2025 et Maladies Rares 3)**.

Q3. Contexte en matière de démographie médicale

La démographie médicale est un **problème majeur pour la cytogénétique et la génétique médicale**. Le nombre de biologistes généticiens capable d'interpréter un génome (cytogénéticiens et généticiens moléculaires) et d'assurer les consultations de génétique associées est le point sensible du dispositif qui est mis en place par le plan France Médecine Génomique 2025. Le nombre de départs en retraite des dirigeants de ces spécialités sera très important d'ici 2025. L'analyse d'un génome demandant plus de temps que celles des analyses pratiquées actuellement, le nombre de biologistes maîtrisant l'interprétation des génomes est à augmenter pour éviter une rupture du système. De plus, les activités de consultations associées augmentent et nécessite l'ouverture de postes supplémentaires, notamment en conseiller en génétique. **Une évaluation commune des besoins des deux collégiales est nécessaire : celle de Biologie de la Reproduction - Cytogénétique - Fœtopathologie - Histologie spécialisée et celle de Génétique**. Cette évaluation doit porter à la fois sur la démographie des PM et PNM, plus particulièrement pour les nouveaux métiers de bioinformaticien et de conseiller en génétique.

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

L'APHP réalise 40 % de l'activité nationale (9362/23 418 actes) pour ce qui concerne les actes d'ACPA qui sont l'activité principale des cytogénéticiens. 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 par séquençage à très haut débit de l'exome. 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 du DPNI a par exemple eu pour conséquence une diminution de cette activité sur l'AP-HP.

La montée en puissance de **SeqOIA et les interactions avec différents centres de recherche des Universités et Instituts partenaires de l'AP-HP renforce le positionnement de l'APHP par rapport à la concurrence**, d'une part, avec les laboratoires privés, et d'autre part, au niveau national.

Q5. Modalités d'amélioration de l'attractivité

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. Le **support et l'accompagnement du personnel des équipes de cytogénétique** est à prévoir lors des réorganisations qui les touchent : certaines équipes sont en souffrance.

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

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 par cartographie optique (type BIONANO)
- des appareils permettant l'automatisation de certaines étapes des procédures techniques pour la cytogénétique conventionnelle (scanner de lame détecteur de métaphases, analyseur automatisé de caryotype, d'hybridation in situ fluorescente)
- 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 fréquentes 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

Les innovations diagnostiques en cours soulèvent plusieurs **défis** pour les 5 à 10 ans à venir :

- **l'interprétation des variations non connues du génome**. Celle-ci nécessite l'organisation de **tests fonctionnels** de façon coordonnée entre les laboratoires diagnostiques experts et les équipes de recherche spécifiques à chaque filière de patients
- **la structuration des données de santé avec l'intégration des données génomiques**. L'exploitation des données santé et génomique par des approches d'apprentissage automatique ou d'intelligence artificielle constitue un des piliers fondateurs de la médecine de précision de demain et permettra une meilleure stratification des populations de patients et une orientation plus précise de leur prise en charge préventive et thérapeutique.

Les futures stratégies diagnostiques associées à l'évolution des technologies découleront d'interactions fortes entre le CREFIX, les plateformes de séquençage du PFMG 2025 (SeqOIA et AURAGEN), les laboratoires hospitaliers et les unités de recherche INSERM, CNRS, INRIA, et universitaires.

Q10. Recherche clinique et translationnelle
La recherche clinique et translationnelle effectuée par les cytogénéticiens concerne le développement d'actes innovants de diagnostic génomique (projets STIC et PH-RC). Des projets se développeront pour 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 »).

Q11. Aspects universitaires de la spécialité
Les cytogénéticiens HU d'Ile de France sont nommés au CNU d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique (HEC, 42-02) et de Médecine et Biologie du Développement et de la Reproduction (54-05). Sur le reste du territoire français les cytogénéticiens HU sont aussi nommés au CNU de Génétique (47-04). D'un point de vue universitaire les méthodes pédagogiques de l'enseignement de l'Histologie et de l'Embryologie 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 Cytogénéticiens (https://www.histologistes.org).

Synthèse
Les cytogénéticiens et « génomiciens » d'aujourd'hui, par leur expertise pour interpréter les variations du génome sont des acteurs fondamentaux de la **médecine génomique de précision de demain**. Une **réorganisation importante** des centres de cytogénétique est nécessaire pour faire face aux changements des flux d'activités, liés à la **centralisation de certains plateaux technologiques** (DPNI et SeqOIA) ainsi qu'à l'évolution des stratégies diagnostiques. Certains centres en sous-effectifs sont déjà en souffrance et demandent une réorganisation supra-GH en urgence. La **fusion de plateaux techniques de cytogénétique et de génétique moléculaire** se construit en parallèle de la mise en place d'axes clinico-biologiques formant de plus en plus de **laboratoires experts spécialisés par thématique**. Une réflexion commune avec la collégiale de génétique est initiée. La refonte structurale profonde de la cytogénétique et de la biologie génomique au sein des DMU de Biologie de chacun des GH de l'APHP nécessite une **coordination supra-GH en adéquation avec l'organisation des RCP des filières maladies rares et des plans nationaux (France Médecine Génomique 2025 et Maladies Rares 3)**. Les biologistes « génomiciens » joueront un rôle clé dans la montée en puissance de SeqOIA. Par leurs interactions avec différents centres de recherche des Universités et Instituts partenaires de l'AP-HP, ils seront moteurs pour renforcer le positionnement de l'APHP au niveau national et international.