

Note pour Madame la Ministre du travail, de la santé, des solidarités et des familles et Monsieur le Ministre chargé de la santé et de l'accès aux soins

16 / 07 / 2025

Objet : Impact sur le système de soins de la forte croissance du recours à la génétique

- La place de la génétique médicale dans les parcours de soins est amenée à croître de façon exponentielle, avec l'évolution des connaissances et des techniques. Cette évolution suppose une adaptation du système de soins à plusieurs niveaux, dont la mesure ne semble pas avoir été totalement prise à ce jour.
- Plusieurs objectifs peuvent être poursuivis dans la réalisation d'un examen génétique (cf. parcours types détaillés en annexe) : diagnostic prénatal à l'occasion d'une anomalie repérée pendant une grossesse, recherche de variants génétiques dans des gènes chez des personnes dites « présymptomatiques » pour anticiper un suivi ou une prise en charge, recherche d'un diagnostic par exemple dans le cadre d'une maladie rare, conseil génétique pour adapter, par exemple un projet parental.
- La présente note s'adresse à des décideurs non spécialisés dans le champ de la génétique qui est une discipline complexe avec des enjeux protéiformes. Elle vise à présenter les enjeux de ces évolutions à venir et identifier les principaux domaines impactés par ces évolutions, afin de mettre en évidence les leviers à actionner pour y faire face.
- La fédération française de génétique humaine (FFGH) finalise actuellement un livre blanc qui sera disponible d'ici la fin de l'année 2025. La présente note ne s'y substitue pas. Coordinée par l'Agence de la biomédecine (ABM), elle présente les enjeux sous un angle davantage institutionnel sachant que l'ABM autorise les praticiens effectuant des examens des caractéristiques génétiques constitutionnelles et analyse les données des examens réalisés.

1. L'évolution rapide des connaissances et des technologies en matière de génétique va conduire à un bouleversement des pratiques médicales dans l'ensemble des spécialités

a. Les examens génétiques comportent des spécificités qui les distinguent des autres examens

Les examens génétiques sont répartis en deux catégories :

- **Constitutionnels** qui portent sur le patrimoine génétique de l'individu en général représenté par l'ADN extrait de cellules sanguines et qui est transmis ;
- **Somatiques**, dont il sera question plus loin, qui portent sur les caractéristiques de cellules anormales (telles que des cellules tumorales, on parle alors de **génétique tumorale**) qui, outre l'ADN constitutionnel, peuvent révéler des altérations confinées à un tissu ou une tumeur.

Les examens des caractéristiques génétiques constitutionnelles, par leur caractère définitif, et la possibilité de leur transmission à la descendance, ont des conséquences spécifiques :

- Ils imposent de prendre des décisions sur une base probabiliste, avec des valeurs de probabilités qui peuvent évoluer en fonction l'avancée de la recherche. La seule présence d'un variant dans un gène ne signifie pas automatiquement que la personne va déclarer une

maladie : on parle alors de gènes à pénétrance incomplète. D'autres variants peuvent être identifiés mais sans que l'on soit en mesure d'en connaître la signification en l'état actuel des connaissances, on parle alors de variants de signification inconnue/indéterminée (VSI) ; Trouver la signification des variants constitue un sujet majeur de la génétique médicale moderne.

- **Le caractère définitif impacte la trajectoire de vie des personnes même en l'absence de pathologie** : on peut citer par exemple l'impact psychologique en cas de découverte d'un variant dans un gène d'une pathologie à révélation tardive sans traitement telle que la maladie de Huntington, ou encore la capacité variable des personnes à gérer l'incertitude en cas de découverte d'un variant dans un gène pour lequel la survenue de la pathologie n'est pas certaine, ou enfin la nécessité de mettre en place un suivi spécifique dans certains cas (ex : prédisposition à un cancer requérant un suivi plus rapproché) ;
- **Les résultats concernent également les apparentés**, à savoir qu'une découverte chez un individu peut conduire à élargir les recherches pour mettre en place des mesures de prévention, y compris de « conseil génétique » pour reprendre les termes de la loi de bioéthique de 2009 sur l'information de la parentèle (ex : prédisposition à un cancer, recherche de « porteurs » en cas de découverte d'une pathologie d'origine génétique chez un individu, risque de récurrence, de transmission) ;
- **Les résultats peuvent impacter les projets parentaux** : un conseil génétique est alors nécessaire en cas de projet parental avec risque de transmission à la descendance, impact potentiel sur une décision de poursuite ou non de grossesse dans le cadre de tests réalisés en période **prénatale** (ie. sur un fœtus pendant la grossesse) ;
- **Les examens larges, tels que le séquençage du génome complet ou l'exome, peuvent conduire, fortuitement ou non, à la découverte de données additionnelles** (incidentes ou secondaires suivant qu'il y a ou pas intention dans leur recherche), à savoir sans lien avec l'indication initiale, mais qui impliquent de **réorienter les personnes dans les parcours de soins** (ex : découverte d'une prédisposition à un cancer en recherchant l'origine d'une pathologie cardiaque).

b. L'évolution récente et rapide des techniques dans le champ de la génétique constitue un apport indéniable pour la prise en charge des patients

Le recours aux analyses du matériel génétique est relativement récent. Amorcé dans les années 1980, il augmente drastiquement depuis les années 2000. L'avancée des connaissances et des techniques va conduire à **l'augmentation considérable des demandes d'examens génétiques du fait de plusieurs phénomènes** :

- **L'accessibilité des techniques s'améliore considérablement**, à l'instar du séquençage de nouvelle génération (NGS) : panels, exomes, ou génomes entiers (WGS), dont l'accès devient de plus en plus facile (rapide et moindre coût : quelques centaines d'euros en réactifs). **Ces techniques sont maintenant accessibles dans les laboratoires de diagnostic.**
- Pourtant, il est essentiel de comprendre que, si les coûts s'effondrent, le temps et la difficulté de l'interprétation demeurent, voire augmentent. Nous vivons actuellement un paradoxe : plus la séquence d'ADN est facile et bon marché, plus son interprétation est lourde et difficile. **Cela conduit à la nécessité d'intrication de soins et de recherche**, notamment en termes d'annotation de variants de type VSI (variation de signification indéterminée, inconnue ou encore incertaine), de tests fonctionnels, de scores de risque polygéniques (PRS), etc.
- **Le recours aux examens génétiques constitutionnels concerne un spectre de plus en plus large d'indications** autour du cancer et des maladies rares - dont 80 % sont génétiques -, de la pharmacogénétique pour anticiper les réponses aux traitements, au diagnostic

génétique à des fins de personnalisation des parcours de soins, au diagnostic prénatal ou encore au dépistage néonatal ;

- **La frontière entre les analyses génétiques somatiques** (ie. tissus pathologiques) **et constitutionnelles est de plus en plus poreuse** dans les deux sens, avec des examens en première intention à visée somatique qui aboutissent à des résultats constitutionnels (par exemple prédisposition à un cancer diagnostiquée à l'occasion d'un cancer) ; suivant une analyse du génome sur lymphocytes (sang) non contributive, des variants pathogènes peuvent être recherchés au sein de tissus (muscle, peau...). Une mosaïque tissulaire constitutionnelle peut alors être identifiée, permettant de faire un diagnostic.
- A horizon 10 ans, il est à prévoir que **la génétique concerne également les maladies courantes** avec par exemple les gènes de prédisposition pour des maladies comme le diabète ou les maladies cardio-vasculaires à des fins de prévention.

La génétique a permis des **avancées importantes dans les prises en charge** des patients. A titre d'exemple :

- En cancérologie, les analyses génétiques ont permis des traitements personnalisés améliorant le pronostic et réduisant fortement les effets secondaires (exemple des traitements anti-PARP dans les cancers de l’ovaire et du sein chez les patientes ayant une prédisposition liée à un variant pathogène dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2*) ;
- Pour le traitement de l’épilepsie, la génétique permet une adaptation thérapeutique par administration de vitamines dans certaines formes, l’identification de variants pathogènes a permis d’affiner les étiologies des troubles du spectre autistique, le séquençage du génome d’enfants avec déficience intellectuelle dans le cadre du projet DEFIIDIAG a permis d’améliorer les diagnostics.

Le nombre de personnes concernées selon les indications est très variable (chiffres ABM 2023) :

- Le dépistage de la trisomie 21 est systématiquement proposé aux femmes enceintes qui sont libres d'accepter ou non sa réalisation : près de 600 000 femmes enceintes dépistées par marqueurs sériques maternels (dont près de 125 000 ont bénéficié d'une recherche d'anéuploïdies / trisomie sur ADN libre circulant dans le sang maternel) en 2023 ;
- Pendant la grossesse, un diagnostic peut être effectué en cas d'anomalie constatée : 38 500 dossiers ont été examinés en 2022 par les 48 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, entre 75 et 80 % sont d'origine génétique ;
- 560 000 individus ont bénéficié d'un examen des caractéristiques génétiques constitutionnelles en post-natal en 2023 (plus de 200 laboratoires de génétique post-natale sont autorisés)

c. Le recours à la génétique ne va que croître et va bouleverser les pratiques médicales et les parcours de soins

Le recours croissant à l'exome et maintenant au génome, par opposition aux tests génétiques plus ciblés, accroît la complexité des interprétations et des informations à délivrer, et par conséquent des besoins d'accompagnement des patients, mais aussi des médecins.

De nouveaux domaines de recherche, tels que l'influence de l'environnement sur l'expression de gènes (notions d'exposome, d'épigénétique, en cours de déploiement avec une application à moyen terme dans certaines pathologies) vont générer une complexité croissante tant pour les patients que pour les professionnels de santé et supposer des formations de plus en plus spécialisées.

L'évolution des techniques et des connaissances se poursuit, avec la « post-génomique » et par exemple les tests fonctionnels consistant à mieux comprendre les conséquences d'un variant génétique sur l'expression d'un gène et sur la protéine qu'il code.

Dans le champ de la génétique, la recherche et le soin sont par essence intriqués, avec l'objectif constant de **mieux comprendre la signification des variants et leurs conséquences cliniques**.

L'évolution continue des connaissances sur les gènes et les variants peut conduire à **réanalyser des examens antérieurs dont les diagnostics n'avaient pas pu être établis en l'état des connaissances lors de la réalisation de l'examen**.

L'avancée des techniques appellera probablement des évolutions sociétales. Le projet de recherche PERIGENOMED 2, lancé en 2025, entend préfigurer un recours systématique au séquençage du génome pour le dépistage néonatal de 400 maladies, qui se ferait par une lecture « bloquée » *in silico* et limitée à ces gènes et leur variants de signification pathogène (classe 5) ou probablement pathogène (classe 4).

Le dépistage pré conceptionnel en population générale, consistant à rechercher des variants dans des gènes responsables de maladies graves et incurables chez les couples ayant un projet d'enfant, n'est actuellement pas autorisé en France mais est déjà déployé dans certains pays. Il générerait d'importants besoins nouveaux s'il venait à être autorisé.

Apport de la génétique dans la prise en charge personnalisée des personnes à des étapes très diverses des parcours de soins

- Chez des personnes asymptomatiques :
 - En pré conceptionnel (projet d'enfant) lorsqu'une maladie d'origine génétique est présente dans la famille (NB : certains pays le déploient en population générale, ce qui n'est pas autorisé en France à ce jour) ;
 - En population générale dans le cadre de dépistage néonatal systématique de maladies rares et curables (projet de recherche en cours Périgénoméd mais déjà effectif pour les SCID (Déficit Immunitaire Combiné Sévère) et la SMA (Amyotrophie Spinale Infantile dès septembre 2025) consistant à évaluer la faisabilité du séquençage du génome immédiatement après la naissance) ;
 - En contexte familial, pour rechercher, à partir d'un cas index, des personnes porteuses présymptomatiques ou dans le cadre du conseil génétique des hétérozygotes pour une maladie récessive ou conductrice pour une maladie liée au chromosome X « porteurs sains ».
- Chez des malades :
 - Dans le cadre de démarche diagnostique, pour des maladies rares en errance diagnostique ou étudier le génome tumoral (somatique) ;
 - Pour recherche l'efficacité de certains traitements (pharmacogénétique) ;
 - Pour recherche des variants dans des gènes de prédisposition (oncogénétique par exemple) ;
 - Pour la prévention et l'adaptation des traitements dans les maladies courantes (à venir).
- En médecine fœtale / prénatal :
 - En cas de signes d'appel à l'échographie ;
 - En cas de maladie connue dans la famille.
- En diagnostic préimplantatoire.

2. Le bouleversement induit par la place croissante de la génétique implique d'anticiper dès à présent des changements de plusieurs natures dans le système de santé aujourd'hui partiellement adapté à l'ampleur de ces changements à venir

La place croissante de la génétique va avoir des impacts multiples, en termes d'information, de formation, d'organisation des parcours, de ressources humaines, de modèles de financement et de gouvernance qui sont détaillés ci-après.

Le cadre juridique devra sans doute également être ajusté pour garantir un accès à l'innovation tout en protégeant les libertés individuelles et les principes éthiques.

a. Information et éducation du grand public

Une éducation et information du grand public sera nécessaire pour **expliquer et démystifier** les examens génétiques, mais également pour **prévenir un mésusage de tests en ligne** dont la qualité de l'interprétation et la protection des données ne sont pas garanties, sont à renforcer. Cela pourra par exemple passer par des sites internet d'information ou l'intégration de ce sujet dans les programmes scolaires.

b. Accompagnement des personnes concernées

L'information en lien avec ces techniques **et le conseil génétique qui en découle pour les résultats pour les patients et leurs familles** est à anticiper tant pour recueillir les consentements que pour accompagner la remise de résultats et accompagner les parcours.

⇒ ***Cela suppose d'anticiper, sanctuariser et recruter des ressources en conseil génétique en lien direct avec les prescripteurs, mais également former les prescripteurs.***

c. Pratiques professionnelles

Les pratiques professionnelles de **l'ensemble des spécialités médicales** vont être impactées, avec la nécessité de gérer l'incertitude de résultats génétiques, des connaissances évolutives qui peuvent conduire à revenir vers des patients *a posteriori*, et les questions éthiques afférentes pour accompagner les décisions (décision de recourir à un test, projet parental). La formation initiale et continue des **acteurs de première ligne**, notamment les médecins généralistes, à ces enjeux doit pouvoir être anticipée.

La mise à disposition d'outils pour accompagner les professionnels de santé non spécialistes en génétique doit être anticipée : intelligence artificielle, accès à des avis ou téléexpertise (cf. infra), structuration de l'expertise génétique en réseau, etc.

d. Organisation des parcours de soins

Si les parcours de soins seront impactés, notamment pour réorienter en cas de découverte incidente, ou pour adapter les traitements et le suivi selon les caractéristiques individuelles, il convient en premier lieu **d'anticiper l'accès à l'expertise et au conseil génétique** pour les personnes suivies dans des centres éloignés des centres spécialisés ou en médecine de ville.

⇒ ***Des organisations en réseau, des consultations délocalisées, l'accès facilité à des avis (téléexpertise, etc.) et consultations de génétique, des coopérations entre public et privé sont à anticiper pour répondre à la demande.***

⇒ ***La capacité des structures actuelles (centres de diagnostics préimplantatoires et centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal) sera à ajuster en conséquence au regard de l'augmentation des indications à venir.***

- ⇒ **La création de structures spécifiques, telles que des centres pluridisciplinaires c'est-à-dire des équipes dont les compétences sont définies et encadrées, travaillant en réseau, pour conseiller, et accompagner et suivre les personnes présymptomatiques pourrait être envisagée avec des capacités à anticiper** (découvertes de variants de signification inconnue/indéterminée ou de données incidentes) ; la capacité de prescription et de rendu des résultats par les conseillers en génétique, « sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique » impose de **repenser l'organisation des équipes pluridisciplinaires qui pourraient alors être multisites, dans un modèle de type « réseau de soins »**.

e. Adaptation des capacités d'analyse

Les capacités des laboratoires pour réaliser ces analyses génétiques sont à anticiper. Les laboratoires existants doivent également pouvoir disposer d'équipements ou compétences permettant de déployer des techniques en cours de développement (séquençage de 3^e générations, nouvelles techniques d'étude du génome, tests fonctionnels, transcriptomique, etc.).

Le niveau d'équipement optimal, possiblement entre plusieurs établissements, doit pouvoir être discuté au cas par cas selon les situations des territoires. **La place des laboratoires privés** deviendra probablement croissante.

Dans ce contexte de recours croissant, **la réduction des délais de rendu de résultat** va devenir un enjeu central, notamment dans certaines pathologies, ou temporalité (grossesse) où le facteur temps est prépondérant. Dans le même temps, un suivi de l'efficacité des prescriptions, et du recours au **juste test** pour réduire les données additionnelles devra être renforcé en procédant à des analyses nationales et territoriales.

L'Agence de la biomédecine pourra jouer un rôle, aux côtés d'autres acteurs que sont la banque nationale de données maladies rares, le collecteur analyseur de données du CAD et les sociétés savantes pour le suivi des pratiques en matière de prescriptions de tests génétiques, et conduire la réflexion autour de la juste prescription.

f. Ressources humaines

- **Pour disposer de ressources médicales spécialisées en clinique et en biologie :**

La démographie des généticiens est actuellement faible et cette profession fait face à des difficultés : postes non pérennes entravant l'attractivité de la spécialité, impossibilité de cumuler deux qualifications supposant de renoncer à une autre spécialité clinique dont les postes sont davantage pérennes et ciblés, délai de trois ans d'exercice nécessaires en biologie pour pouvoir obtenir le droit à un exercice limité de la biologie médicale puis être agréé par l'agence de la biomédecine (loi sur la biologie médicale).

- ⇒ Pour la clinique, il apparaît inévitable **de renforcer la place des autres spécialités médicales dans la prescription**, mais en définissant des garanties de qualité (formation, expérience) et en positionnant les généticiens en tant qu'experts de second recours. Pour les consultations de génétique, il est probable qu'il faille pouvoir les élargir au-delà des médecins disposant de la qualification en génétique, dans des conditions à définir (formation, etc.) et en lien avec des équipes de génétique ;
- ⇒ En biologie, aujourd'hui, pour l'interprétation des examens des caractéristiques constitutionnelles, **un agrément individuel**, délivré par l'Agence de la biomédecine, est nécessaire pour le post natal. Il est parfois difficile de savoir qui a le droit de signer ou non un examen en particulier sur les examens somatiques / constitutionnels (la loi de 2021 n'a volontairement pas fait converger génétiques « somatiques » et constitutionnelles). En revanche, elle a proposé un dispositif de « passerelle » avec l'anticipation lors d'un examen « somatique » d'une orientation possible lors du résultat vers une consultation. Le vivier de

professionnels est toutefois limité. L'évolution éventuelle de cet agrément et son élargissement à des non médecins ou pharmaciens, devra faire l'objet d'une analyse et d'un travail *ad hoc* ;

⇒ Il convient également de **faciliter l'accès au DES de génétique médicale** (places, visibilité sur les possibilités d'exercice en clinique ou en biologie) **et à la formation spécialisée transversale**, c'est-à-dire un DES de spécialité - gynéco, oncologie, cardiologie, néphrologie.

- **Pour disposer des ressources non médicales spécialisées en génétique indispensables aux parcours :**

La profession de **conseiller en génétique** est amenée à prendre de l'ampleur. Elle fait face actuellement à des difficultés : absence de statut et de cotation des actes rendant les postes précaires, manque de connaissance de la formation, insuffisance de formations spécialisées par exemple en oncogénétique. Dans le cadre du plan France médecine génomique, des postes **de chargés de parcours génomiques** ont été créés. Une réflexion conjointe sur ces deux métiers doit pouvoir être menée.

D'autres métiers, avec des expertises spécifiques, sont indispensables dans la chaîne d'analyse et pour l'interprétation des données, qui va devenir un enjeu prépondérant : les **bio-informaticiens, ingénieurs en génétique, data-scientists**.

L'intelligence artificielle occupe une place certaine dans l'aide à l'interprétation des examens de génétique mais ne saura remplacer les généticiens qui conserveront un rôle clef dans l'accompagnement des prescripteurs.

Les laboratoires d'analyse doivent structurer d'autres expertises et équipements spécifiques : structuration d'équipes de bio informaticiens, architecture de réseaux et équipements hardware [serveur HDS, capacité en serveur de calcul, avec un niveau de puissance conséquent et de sécurité à anticiper].

g. Stockage, de protection et de partage de ces données sensibles

Le stockage des données de génétique comporte des spécificités : à ce jour, les résultats de génétique ne peuvent pas être transmis via mon espace santé car **ils ne peuvent être remis au patient que par le prescripteur**.

En termes de stockage, les données de génomique nécessitent des **capacités de stockage considérables** et ne peuvent être transmises via les canaux de communication habituels.

⇒ **Des entrepôts de santé spécifiques doivent être anticipés.** Des travaux de réflexion devront être menés nationalement pour préciser la durée de conservation et le contenu de données à conserver (données brutes, seulement les variants recherchés, etc.).

h. Modèles de financement, avec une place du secteur privé à définir

Le modèle de financement comporte à ce jour plusieurs limites et **devra être adapté** pour être en cohérence avec un recours de plus en plus courant :

- La plupart des actes sont hors nomenclatures ;
- Les consultations de conseillers en génétique ne sont pas cotées ;
- Pour la médecine génomique, les financements s'effectuent via le plan France médecine génomique, et ne sont donc pas pérennes.

La place du secteur privé doit également être anticipée. A ce stade, le champ de l'oncologie est investi par le privé, c'est peu le cas pour les maladies rares. La difficulté pour le financement des actes de biologie, qui relèvent de RIHN et sont donc refacturés ensuite aux établissements prescripteurs, pose des difficultés. Il nous est rapporté que des établissements limitent le recours à certains tests du fait de leur coût.

Deux conditions doivent pouvoir être remplies pour garantir une qualité des pratiques :

- Un cadre garantissant la justesse de l'interprétation médicale y compris en permettant le recours à un deuxième avis pour l'interprétation. La pertinence de créer un acte d'interprétation pour une analyse génétique pourrait être évaluée ;
- Le juste accompagnement des patients lors d'un diagnostic.

i. Gouvernance et de pilotage

Une vision d'ensemble des sujets actuellement structurés autour du pilotage du plan maladies rares, et donc des filières maladies rares, du plan France médecine génomique et de l'INCa dans le champ de la cancérologie (oncogénétique, génétique tumorale, pharmacogénétique) supposent d'unir le pilotage pour approcher globalement ces enjeux qui emportent tous une forte dimension de génétique.

La plupart des enjeux ne concernant pas exclusivement la génomique, **il serait souhaitable de prôner le déploiement d'une feuille de route concernant la génétique dans son ensemble.**

A niveau régional, la structuration d'une vision consolidée de ces différents domaines d'action constitue un véritable enjeu pour anticiper les impacts sur l'ensemble des parcours de soins et les ajuster aux besoins territoriaux.

Pr Stanislas Lyonnet

Président du Conseil d'orientation

Pr Damien Sanlaville

Membre du Conseil d'orientation

Marine Jeantet

Directrice générale

Annexe 1 – Glossaire

Exome

Partie du génome constituée de l'ensemble des exons, c'est-à-dire des segments codants des gènes. Il représente environ 1 à 2 % du génome mais contient la majorité des variants responsables de maladies génétiques connues.

Génome

Ensemble du matériel génétique d'un organisme. Il comprend l'intégralité de l'ADN, y compris les séquences codantes (exons) et non codantes (introns, régions régulatrices, etc.).

Hétérozygotie

Présence de deux allèles (version alternative d'un même gène située au même locus sur un chromosome. Un individu hérite d'un allèle paternel et d'un allèle maternel) différents pour un même gène sur une paire de chromosomes homologues.

Pénétrance (d'un gène ou d'un variant)

Probabilité qu'un individu porteur d'un génotype particulier exprime le phénotype associé. Elle peut être complète (100 %) ou incomplète.

Variant (génétique)

Modification d'une séquence d'ADN par rapport à la séquence de référence. Un variant peut être bénin, pathogène ou de signification incertaine, et peut affecter la fonction d'un gène selon sa nature (substitution, délétion, insertion, etc.) et sa localisation (exonique, intronique, régulatrice, etc.).

Conductrice (ou porteuse saine)

Terme désignant une femme porteuse d'un variant pathogène sur un gène localisé sur le chromosome X, sans exprimer nécessairement de symptômes. Elle peut transmettre ce variant à ses enfants. Ce terme est notamment utilisé dans les maladies récessives liées à l'X, comme la myopathie de Duchenne.

Annexe 2 : Exemples de parcours -types

Diagnostic prénatal

Dans le cadre du parcours de soin des patientes, il peut être identifié à l'échographie une agénésie du corps calleux. Le pronostic de cette malformation cérébrale est difficile à évaluer avec une incertitude sur le pronostic. Il peut être proposé au couple la réalisation d'un panel de gènes. L'identification d'un variant génétique permet soit de rassurer le couple (variant dans des gènes avec un bon pronostic), soit de faire le diagnostic d'un syndrome malformatif de mauvais pronostic. Par ailleurs l'absence de variants pathogène identifiée sur le panel permet de donner un bon pronostic dans 95 % des cas. Ainsi l'étude moléculaire face à cette situation clinique permet d'affiner le pronostic et aider les parents à prendre une décision avec une information plus complète. En cas d'anomalie conduisant à un syndrome malformatif, l'évolution clinique peut être expliquée plus précisément et prendre en charge rapidement l'enfant si les parents souhaitent poursuivre la grossesse. Il existe donc un parcours impliquant, gynéco-obstétricien, échographistes, neuropédiatre, néonatalogie généticien dans le cadre des CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal)

Diagnostic présymptomatique

Le cas emblématique est la maladie de Huntington. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative dont les premiers signes apparaissent généralement vers 45-50 ans. Si un parent développe la maladie, ses enfants ont un risque sur deux de développer aux mêmes la pathologie. Les personnes concernées peuvent alors rentrer dans le parcours du diagnostic présymptomatique proposant une consultation avec un neurologue, psychiatre et/ou psychologue, généticien. À la suite de ce parcours, la personne peut demander la réalisation d'un test génétique présymptomatique qui leur permettra de connaître son statut et ainsi soit être rassurés soit de savoir qu'elle développera la maladie lui permettant en toute autonomie de faire des choix de vie. De plus si un traitement devenait disponible, il pourrait en bénéficier potentiellement avant les premiers symptômes.

Une autre maladie avec possibilité de traitement peut être citée : l'amyotrophie spinale infantile, (ASI) maladie de la corne antérieure de la moelle épinière, qui dans sa forme la plus grave est responsable d'un décès au cours des premières années de vie. Suite au succès du programme DEPISMA, la HAS a autorisé le dépistage génétique néonatal de l'ASI. Si le nouveau-né est dépisté positif pour cette maladie, un traitement peut être administré. S'il est donné rapidement, le nouveau-né ne développera pas ou peu de symptômes.

Diagnostic

La déficience intellectuelle concernant environ 3 % de la population. Les étiologies sont multifactorielles, mais la part génétique reste importante. Le projet Défidiag, réalisé dans le cadre du Plan France Médecine Génomique a permis de montrer que de nombreuses causes génétiques sont identifiées. Le parcours vise d'une part à limiter l'errance diagnostique en orientant rapidement vers les généticiens et proposant la prescription du test génétique le plus adapté et d'autre part permettre de faire un diagnostic dans 40 à 50 % des cas. Suite à ce diagnostic, trois parcours sont proposés

- Parcours de soin pour le patient afin d'optimiser sa prise en charge en fonction de la pathologie identifiée impliquant différents spécialistes selon les recommandations des PNDS (Protocole de Diagnostic et de Soins) voir pour certaines pathologies proposer un traitement ou une adaptation thérapeutique.
- Parcours de soin pour le couple : explication des symptômes de leur enfant ; orientation vers des associations de familles, conseil génétique fiable, possibilité de diagnostic prénatal...
- Parcours de soin pour la famille : proposition de tester des apparentés afin d'identifier les risques de récurrence

Impact thérapeutique

Pour de plus en plus de maladies génétiques, outre le versant diagnostique et le conseil génétique, un diagnostic peut donner accès à un traitement. Par exemple, le principe actif de LUXTURNA, le

Voretigène néparvovec ~~Néparvovec~~ Néparvovec, est un vecteur viral adéno-associé destiné au transfert de matériel génétique au niveau de la rétine. Après injection sous-rétinienne, ce vecteur permet le transport du gène RPE65 dans les cellules rétinienne afin de relancer la production de l'enzyme manquante et de restaurer le cycle visuel. Des patients bénéficiaires de ce traitement ont été présentés au grand public avec un bénéfice visuel.

Conseil génétique

Si suite à un cancer du sein chez une femme est identifié une prédisposition génétique constitutionnelle, la patiente peut informer ses apparentés à risque comme par exemple sa sœur de bénéficier d'un conseil génétique. Ce conseil génétique peut aboutir à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne afin de connaître le statut de cette personne. En termes de parcours de soin, si la personne n'a pas de prédisposition, elle bénéficiera du dépistage proposé en population générale. En revanche, si elle est porteuse, un dépistage