



Diagnostic prénatal (DPN) et Génétique

Ce livret du PRS fait partie de la collection de documents constitutifs du Projet Régional de santé 2018-2022 (PRS).
Il constitue l'un des documents d'évaluation des besoins de santé du PRS.
Il complète l'analyse des besoins qui figure dans chacune des fiches du schéma régional de santé dans sa partie consacrée aux implantations des Activités Soumises à Autorisation.
Il reflète les travaux conduits en 2016 et 2017 par l'Agence Régionale de Santé avec ses partenaires pour l'évaluation des besoins sanitaires de la région.
Il trace les perspectives d'évolution dans une vision prospective à 10 ans et sa traduction opérationnelle à cinq ans.

I. Présentation générale

Les activités de diagnostic prénatal (DPN) et d'« examens des caractéristiques génétiques d'une personne... » (Génétique constitutionnelle post natale), activités soumises à autorisation de l'ARS, ont en commun deux modalités d'exercice (la cytogénétique et la génétique moléculaire),

- La cytogénétique a pour objet **l'étude de la structure et du fonctionnement normal et pathologique des chromosomes** (cytogénétique, FISH, CGH array,...)
- la génétique moléculaire repose sur des techniques basées sur la biologie moléculaire c'est à dire sur l'étude des processus de réplication, de transcription et de traduction du matériel génétique (séquençage du génome, d'un exome, d'un transcriptome, protéome...). D'autres disciplines (infectiologie, hématologie...) utilisent ces techniques et mutualisent parfois les équipements autour de plateformes uniques avec le DPN et la génétique constitutionnelle postnatale.

Pour le DPN, Il existe d'autres modalités de réalisation de cette activité, soumises à autorisation, ne relevant pas de la cytogénétique ou de la génétique moléculaire (biochimie avec notamment les marqueurs sériques maternels, infectieux, hématologie...).

Ces deux activités (DPN et génétique constitutionnelle post-natale) font partie intégrante d'une discipline en plein essor et aux enjeux essentiels pour les prochaines années : la « médecine génomique ». Cette dernière peut se définir comme l'ensemble des prises en charge

basées sur l'exploitation du génome humain à des fins de diagnostic ou thérapeutiques (la thérapie génique cellulaire ou germinale, dont les différents aspects de l'ingénierie moléculaire ne seront pas abordés dans ce document).

Le champ de ces deux activités est le suivant :

Le diagnostic de maladies génétiques

Sont concernées essentiellement les maladies rares (pathologies touchant moins de 1/2 000 personnes ; 80 % des maladies rares sont d'origine génétique. On connaît actuellement plus de 4 000 maladies génétiques différentes ; 65 % des maladies rares sont graves et invalidantes.

Plusieurs situations différentes peuvent être distinguées en fonction du contexte :

Constitutionnel Post natal (Examens des caractéristiques génétiques d'une personne)

Un test diagnostique existe en France pour un peu plus de 1 500 maladies différentes. Seul le médecin prescripteur de l'examen est habilité à communiquer les résultats à la personne concernée ou/et, le cas échéant aux membres de la famille concernés. Deux cas de figure différents peuvent de présenter :

- Cas des **patients symptomatiques** : la prescription peut être faite par n'importe quel médecin ;
- Cas des **personnes asymptomatiques** (porteurs sains, phase présymptomatique...) : la prescription ne peut se faire que dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire de génétique médicale.

L'organisation de cette activité repose sur :

- **la génétique médicale et les consultations de génétiques** : elles sont centrées sur les deux centres de génétiques médicales portés par les deux CHU. Des consultations avancées sont réalisées sur Saint-Nazaire, Cholet, la Roche-sur-Yon, Le Mans. Elles permettent d'établir une prescription plus appropriée d'analyses (en évitant les examens inutiles), une interprétation pertinente des résultats, une information, notamment sur les risques sur la descendance (conseil génétique) et une bonne orientation du patient. Le champ de compétence va du fœtus à l'adulte.
- **Les filières de prises en charge des maladies rares**, reposant sur les centres de référence et des centres de compétences des maladies rares, labellisés.
- **Les laboratoires d'analyses médicales autorisés par l'ARS pour l'activité de soins** « examen des caractéristiques génétiques d'une personne ... » (deux modalités cytogénétique et/ou génétique moléculaire). Les professionnels biologistes sont agréés par l'Agence de BioMédecine. L'offre est située sur Nantes, Angers, Le Mans.

Pré natal (DPN)

Selon les rapports d'activité de l'ABM (année 2014), 260 maladies sont concernées par le DPN.

L'organisation du diagnostic prénatal repose sur :

- **Les centres de génétique médicale (voir ci-dessus)**
- **Les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN)**, autorisés par l'Agence de BioMédecine. Leur mission principale consiste à la participation au dispositif d'encadrement des activités de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire. Ils aident les équipes médicales, la femme et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsque le risque de transmission d'une maladie génétique amène à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Lorsqu'une anomalie fœtale est détectée, les CPDPN délivrent les attestations quand il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic. Cette attestation permet, si la femme enceinte le décide, de réaliser une interruption volontaire de la grossesse pour motif médical (IMG).

- **Les laboratoires d'analyses médicales autorisés par l'ARS pour l'activité de soins de DPN.**

Cette dernière diffère de celle de la génétique constitutionnelle postnatale par le contexte, la nature des échantillons (liquide amniotique, villosités chorales, sang fœtal), et par les délais plus rapides de rendu des résultats (compte tenu des conséquences éventuelles sur le déroulement de la grossesse). L'offre de laboratoires de DPN (cytogénétique et génétique moléculaire) a été développée sur Nantes, Angers, Le Mans.

- **Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI)**

Il s'agit d'une activité soumise à autorisation de l'Agence de BioMédecine. Elle associe des techniques de DPN et d'AMP. Il s'agit d'une méthode diagnostique qui permet après une fécondation in vitro de sélectionner un embryon exempt d'une maladie génétique, d'une anomalie chromosomique ou d'une maladie liée au sexe chez un couple à risque. Le DPI, en France, concerne un très large éventail de maladies génétiques (près de 180 anomalies ou pathologies différentes).

Le CHU de Nantes est le cinquième centre de DPI en France.

La Recherche de prédispositions génétiques : vers une médecine prédictive et personnalisée

Elles concernent essentiellement la génétique constitutionnelle post-natale.

En constitutionnelle post-natale

- **L'Oncogénétique**

Dans le cadre de l'activité autorisée par l'ARS de génétique constitutionnelle, l'oncogénétique permet le repérage, le diagnostic et le suivi des personnes porteuses de prédispositions génétiques à l'origine de formes héréditaires et familiales de certains cancers (comme par exemple les gènes BRCA1 et BRCA2, dans les cancers du sein et de l'ovaire).

Par contre, les examens de génétique moléculaire sur les cellules cancéreuses (génétique somatique non constitutionnelle) ne relèvent pas de l'activité de soins « examens des caractéristiques génétiques d'une personne... » et ne sont pas soumis à l'autorisation de l'ARS. Ces examens permettent de caractériser le cancer, évaluer le pronostic et choisir la thérapeutique la plus adaptée.

- La pharmaco-génétique

En utilisant des techniques de génétique moléculaire, la pharmacogénétique permet de prévoir l'efficacité d'un médicament (sujets répondeurs ou non-répondeurs), sa toxicité (sujets à risque de survenue d'un événement indésirable), et par là, adapter la thérapeutique. Par exemple : la recherche d'une susceptibilité à la toxicité au 5-fluorouracil 5-FU, chimiothérapie prescrite dans les cancers du sein et du colon. La recherche de ces mutations (3 % de la population pour les mutations hétérozygotes et 1/1000 pour les mutations homozygotes) permet d'adapter les posologies (diminution) pour les hétérozygotes et de proscrire le traitement pour les homozygotes. Les malades qui présentent une DPD de faible activité, peuvent présenter des phénomènes toxiques graves, pouvant dans certains cas conduire au décès.

- Le cas particulier de la recherche des susceptibilités

Les tests de recherche de susceptibilité individuelle (polymorphisme), ou de calcul de risque de survenue d'une pathologie sont en plein essor et défrayent régulièrement la chronique (offre internet). La validité clinique de ces tests n'est pas toujours solidement étayée.

- En Diagnostic Pré Natal

L'activité de DPN pour certaines recherches comme la trisomie 21, s'inscrit dans une stratégie de dépistage national (Marqueurs sériques maternels et ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel – recommandations HAS). Depuis 2009, cette stratégie est basée sur la détermination de la clarté nucale à l'échographie et sur l'analyse des marqueurs sériques maternels. Elle permet le calcul du risque, pour l'enfant à naître, d'être porteur de trisomie 21, mais ne permet pas d'établir le diagnostic de trisomie 21. Ce dernier ne peut être réalisé avec certitude que par prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse) ou de villosités du placenta (biopsie chorale). Les laboratoires autorisés pour ce dépistage (marqueurs sériques maternels) sont situés sur Nantes, Angers, Le Mans et la Roche-sur-Yon.

Depuis quelques années, se sont développés les tests « ADN fœtal libre circulant de la trisomie 21 » (diagnostic prénatal non invasif DPNI). Le décret du 5 mai 2017, introduit dans la liste des examens de diagnostic prénatal ces « examens de génétique portant sur l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel ». L'HAS a publié les recommandations sur la place des tests ADN dans le dépistage de la trisomie 21 (mai 2017). Un arrêté est prévu pour fixer les conditions de leur prescription et de leur réalisation.

II. Enjeux et évolution du contexte par rapport au PRS 1

Les enjeux

Enjeux de santé publique

Dans les prochaines années, l'enjeu principal est de pouvoir répondre aux besoins des patients et aux attentes des familles, dont un des membres est porteur d'une maladie d'origine génétique, notamment en ce qui concerne :

- L'accès aux méthodes de diagnostic les plus innovantes pour permettre l'identification de nouvelles pathologies (pouvoir nommer la maladie).
- L'amélioration des possibilités thérapeutiques.

L'essor de la « médecine prédictive » (recherche de gènes de prédispositions notamment en oncologie) et de la « médecine personnalisée » (adaptation des thérapeutiques et des posologies en fonction du profil génétique du patient) représentent un autre enjeu pour les prochaines années.

Enjeux technologiques

Depuis ces dernières années, des évolutions technologiques spectaculaires ont été réalisées et ont modifiées en profondeur l'exercice des deux activités suivantes :

- La cytogénétique est amenée à évoluer de plus en plus vers des techniques de biologie moléculaire comme l'analyse chromosomique sur puce à ADN, CGH array (déployée depuis 2007).
- La génétique moléculaire s'ouvre de nouveaux horizons avec le développement du séquençage très haut débit (déploiement depuis 2012 lors du second plan national cancer); depuis peu, l'arrivée de nouvelle génération de séquenceurs offre des possibilités de séquençage plus global (génomome entier, d'exomes,...), plus rapides, moins coûteuses (donc plus accessibles) et générant des masses de données bio-informatiques encore plus importantes (posant problème pour leur interprétation et leur stockage).

Plusieurs conséquences sont à noter :

- La réorganisation de l'accès aux diagnostics moléculaires, avec une mise en réseau des laboratoires et des services cliniques.
- La mutualisation des équipements d'acquisition coûteuse (notamment séquenceurs et serveurs pour le stockage des données bio-informatiques), sous la forme de plateforme.

- L'acquisition de nouvelles compétences dans les laboratoires en lien avec ces nouvelles technologies et nouveaux outils pour l'interprétation de variations.

Le plan « France Médecine Génomique 2025 » (PFMG 2025) est une première réponse. Il prévoit trois mesures principales :

- la nécessité de structurer l'accès des patients aux techniques de séquençage très haut débit du génome humain et d'organiser la mise en place des futures plateformes génomiques. Dans ce cadre, la DGOS a lancé un appel à projets national pour la mise en œuvre et l'évaluation de projets pilote de plateformes de séquençage très haut débit (objectif de 12 plateformes nationales à l'horizon 2020).
- la mise en place d'un collecteur analyseur de données (CAD), capable de stocker et d'exploiter le volume considérable de données générées ;
- la création d'un centre de référence technologique, d'innovation, et de transfert (CrefIX) à vocation nationale, en charge de la mise en œuvre et de l'harmonisation des protocoles, déployés ensuite et mis en production au niveau des plateformes de séquençage à visée sanitaire.

Enjeux Ethiques

La rapidité d'évolution de ces disciplines génétiques entraînent de nombreuses questions éthiques concernant :

- L'information au patient et son consentement à la réalisation d'un test génétique
- Le rendu des résultats : annonces des anomalies génétiques recherchées, des anomalies de découverte fortuite (rendu possible par une évaluation plus large du génome), des nouveaux variants jamais décrits pour lesquels l'implication dans la maladie génétique n'est pas encore prouvée...)
- L'information aux membres de la famille tout en garantissant le secret médical, la volonté du patient ou du membre de la famille de ne pas savoir...

Enjeux financiers

Ils sont de deux ordres :

- le financement des organisations mises en place, des équipements et des ressources humaines nécessaires qui en découlent...
- la facturation des actes (la majorité des examens de génétique post natale est hors-nomenclature).

Des modifications règlementaires à venir...

Selon l'article 204 de la LMSS, des mesures sous la forme d'ordonnances pourront être prises, visant à simplifier et à moderniser les différents régimes d'autorisation des activités de soins. Elles viseront deux aspects :

- la simplification des procédures d'autorisation
- la modernisation des conditions d'implantation et des conditions techniques de fonctionnement des activités de soins autorisées, comme le diagnostic prénatal ou la génétique constitutionnelle post natale.

En fonction de la date de parution de ces ordonnances, le PRS2 sera revu ou révisé si cette date est postérieure à la publication du PRS.

Par ailleurs, sont attendus également les recommandations de l'Agence de biomédecine et les textes règlementaires concernant les conditions de prescription et de réalisation des tests ADN dans le dépistage de la trisomie 21.

III. Problématiques actuelles et émergentes, et constats

Des difficultés rencontrées dans la région dans l'exercice des activités de DPN ou de génétique

Plusieurs difficultés ont été soulevées :

La cytogénétique au Mans et Angers

Il existe sur ces deux secteurs, une insuffisance de cytogénéticien, susceptible de compromettre la pérennité de ces deux structures.

Il est rappelé que pour l'activité de DPN, il existe des impératifs de délai de réponse ; l'insuffisance de praticiens peut poser problème dans le respect de ces délais notamment pendant les congés des professionnels.

Des rencontres entre les deux établissements (CH du Mans et CHU d'Angers) sont en cours actuellement pour trouver une solution commune et pérenne.

Les consultations cliniques de génétique médicale

Non soumise à autorisation au titre des activités de soins, les consultations de génétique sont un secteur d'activité essentiel (prescription, interprétation des résultats, conseils...).

L'insuffisance des postes de généticiens ne permet plus de répondre à l'augmentation des demandes (maladies rares, oncogénétique,...). Les nouveaux métiers comme les conseillers en génétique ou les ingénieurs en bio-informatique, sont insuffisamment développés.

Certains équipements de biologie moléculaire ont été mutualisés pour les différentes disciplines biologiques au sein d'une plate-forme unique. La répartition des plages d'utilisation de cette plateforme entre les spécialités biologiques pose parfois des difficultés d'accès pour une discipline comme le DPN, et ne permet pas de garantir le rendu des résultats dans des délais acceptables (CHU d'Angers).

Des objectifs du PRS précédent non atteints

L'objectif du PRS1 et du SIOS de mettre en place pour la génétique constitutionnelle post-natale, une offre graduée n'a pas été atteint. Cette dernière comprenait d'une part, les analyses courantes de niveau 1 et d'autre part, les analyses hyper spécialisées de niveau 2. L'objectif du SIOS était également de veiller à l'articulation entre ces deux types d'activité, d'organiser la coopération des laboratoires dans le cadre d'un parcours diagnostique adapté, et éviter les redondances.

DPN et génétique : une problématique complexe touchant des activités partagées par d'autres thématiques et du domaine de compétence d'autres institutions

Le diagnostic prénatal et/ou la génétique constitutionnelle post-natale touchent des disciplines partagées avec d'autres thématiques, comme :

- L'Assistance Médicalement Assistée au travers du diagnostic préimplantatoire (DPI) qui relève de l'autorité de l'Agence de biomédecine ;
- Les consultations pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) qui relèvent également de l'autorité de l'Agence de biomédecine ;
- Les maladies rares pour lesquels deux plans nationaux ont été réalisés
- La cancérologie pour ce qui concerne l'oncogénétique et la pharmacogénétique (plan cancer 2014-2019)

Par ailleurs, la génétique a fait l'objet d'un volet non opposable dans le SIOS inter-région Ouest (2013-2018). L'activité correspondante d'examen des caractéristiques génétiques relève de la compétence de l'ARS (activité de soins) et de l'ABM (agrément des professionnels).

IV. Problématiques liées aux parcours

Voir ci-dessus problématiques liées au parcours des patients recours à la conservation à usage autologue des gamètes

V. Propositions d'évolutions à conduire dans le prochain PRS

Conforter l'offre existante dans la région, pour en assurer la qualité et en garantir sa pérennité

Les objectifs

Ils sont au nombre de deux principaux :

- Pérenniser l'offre en laboratoire sur la région,
- Contribuer à l'amélioration de la qualité des examens.

Les actions :

- **Dans le domaine de l'activité de soins « diagnostic prénatal » (DPN)**
 - maintenir à l'identique le nombre de structures de DPN pour chaque activité. Pour assurer la pérennité des structures, le regroupement des activités de DPN (cytogénétique) des deux laboratoires du Mans et d'Angers, sur un seul site, est souhaitable.
 - prévoir l'intégration dans le PRS2, des implantations pour la nouvelle modalité de DPN « examens de génétique portant sur l'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel » (en attente de la publication des recommandations de l'ABM, et de l'arrêté)

Au Total

- Analyses de cytogénétique y compris les analyses cytogénétiques moléculaires				
Territoire de santé	Implantations autorisées	Implantations prévues par le SROS	Implantations à prévoir dans le SRS	bilan
Au total	4	4	4	0

- Analyses de génétique moléculaire - Analyses de biochimie, y compris les analyses portant sur les marqueurs sériques maternels - Analyses en vue du diagnostic de maladies infectieuses y compris les analyses de biologie moléculaire				
Territoire de santé	Implantations autorisées	Implantations prévues par le SROS	Implantations à prévoir dans le SRS	bilan
Au total	2	2	2	0

- Analyses portant sur les marqueurs sériques maternels				
Territoire de santé	Implantations autorisées	Implantations prévues par le SROS	Implantations à prévoir dans le SRS	Bilan
Au total	3	3	3	0

– Analyses de biochimie à l'exclusion des analyses portant sur les marqueurs sériques maternels				
Territoire de santé	Implantations autorisées	Implantations prévues par le SROS	Implantations à prévoir dans le SRS	Bilan
Au total	1	1	0	-1 (arrêt activité)

– examens de génétique portant sur l'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel				
Territoire de santé	Implantations autorisées	Implantations prévues par le SROS	Implantations à prévoir dans le SRS	Bilan
Au total	0	0	En attente de la parution des textes réglementaires	

- **Dans le domaine de l'activité de soins « examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales »**

Maintenir à l'identique l'offre en laboratoires de génétique post-constitutionnelle.

Au Total

– Analyses de cytogénétique y compris les analyses cytogénétiques moléculaires				
Territoire de santé	Implantations autorisées	Implantations prévues par le SROS	Implantations à prévoir dans le SRS	bilan
Au total	4	4	4	0

– Analyses de génétique moléculaire				
Territoire de santé	Implantations autorisées	Implantations prévues par le SROS	Implantations à prévoir dans le SRS	bilan
Au total	7	7	7	0

- **Renforcer la qualité et la lisibilité de l'offre**

- structurer l'offre entre les laboratoires afin de favoriser la coopération en réseau et de garantir la mise en œuvre d'un lien étroit avec les centres de génétique clinique d'une part et une articulation avec les filières de prise en charge des maladies rares (filière de santé maladies rares FSMR) d'autre part.
- dans le cadre de plate-forme mutualisée (CGH array, séquençage haut débit), recommander la mise en place d'une charte définissant précisément les modalités de cette mutualisation (plages d'utilisation, ...) et garantissant pour le DPN des délais acceptables de rendu des résultats.

Contrairement aux préconisations du SROS et du SIOS, le classement des laboratoires de génétique selon deux niveaux d'expertise graduée, tant en cytogénétique qu'en génétique moléculaire n'a pas pu se mettre en place. Il a été rendu très difficile dans la mesure où le niveau d'expertise ne peut s'apprécier que par type d'examen (ou de maladie) et pas par type de laboratoire (un même laboratoire pouvant réaliser un dépistage courant portant sur une ou deux mutations fréquentes d'un même gène pour une pathologie donnée et une analyse exhaustive d'un ou plusieurs gènes à la recherche de mutations rares pour une autre pathologie polygénique).

Les indicateurs

Données annuelles d'activité des laboratoires (transmises à l'ABM).

Conforter l'offre existante en génétique médicale

Les objectifs

L'objectif est de garantir à l'ensemble des patients de la région un accès à une consultation de génétique clinique :

- améliorer la lisibilité de l'offre disponible sur les Pays de la Loire
- assurer un maillage territorial suffisant
- identifier et de formaliser les circuits de prise en charge des patients, entre les centres de génétique clinique et les laboratoires autorisés pour les examens des caractéristiques cliniques.

Les actions :

- Améliorer la lisibilité de l'offre en génétique clinique et biologique, en lien avec les centres de références ou de compétences « maladies rares »
- Maintenir et renforcer le maillage territorial en consultation clinique de génétique, avec au moins une offre par territoire de santé, éventuellement sous la forme de consultations avancées.

Pour cela, les actions suivantes du SIOS génétique pourraient être reprises :

- accompagner en poste de personnel médical l'augmentation d'activité des services de génétiques cliniques (notamment sur le CHU de Nantes)
- développer de nouveaux métiers comme celui de conseiller en génétique et intégrer, dans les équipes, de nouvelles compétences comme celles d'ingénieur en bio-informatique

Les indicateurs

Nombre de centres de génétique clinique structurés et de sites de consultations avancées et pour chacun nombre de consultations réalisées

Apporter les conditions de développement de la pharmacogénétique et de l'oncogénétique vers une médecine personnalisée

Il s'agit d'une priorité inscrite dans le plan cancer « Permettre un accès large au diagnostic individualisé ». Les recommandations de ce plan peuvent être reprises au niveau du PRS2

Les objectifs

- Conforter le dispositif existant d'oncogénétique (consultations et laboratoire) pour en améliorer l'accès et pour une plus grande réactivité et un rendu de résultat plus rapide ;
- Permettre aux malades d'accéder aux tests réalisés par les plateformes hospitalières de biologie moléculaire

Les actions :

Elles sont reprises des actions 6.1 et 6.2 du plan cancer 2014-2019 :

- Conforter ou améliorer le maillage territorial des consultations d'oncogénétique afin de développer des consultations de proximité et faciliter l'accès de tous à ce dispositif.
- Favoriser l'introduction, dans le dispositif d'oncogénétique, des nouveaux tests génétiques (nouveaux gènes de prédisposition), issus des avancées technologiques (séquençage de nouvelle génération)
- Permettre à l'ensemble des patients d'avoir effectivement accès aux tests moléculaires de génétique constitutionnelle (et de génétique tumorale), quels que soient les praticiens et établissements qui les prennent en charge.
- Faciliter le développement de la pharmacogénétique dans les plateformes de génétique moléculaire.

Méthodologie des travaux

La réflexion sur le PRS2 s'est faite autour de :

- La réalisation d'un bilan territorial de l'offre réalisé à partir d'ARHGOS, des dossiers de demande d'autorisation, des rapports de visites de conformité ou d'inspection.
- Un état des lieux sur les besoins, les problématiques rencontrées, les perspectives d'évolution, ...

Sources bibliographiques

- Rapports d'activité annuels publiés par l'Agence de BioMédecine (ABM)
- 1^{er} et 2^{ème} Plan national maladies rares (2011-2016)
- Plan cancer (2014-2019)
- Plan « France Médecine Génomique 2025 »
- SIOS 2013 -2018 : volet génétique

Les livrets du PRS

