Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal)

Sommaire

Introduction 3
A - Prise en charge des personnes 5
1- Préambule 5
2- La prescription 5
2.1 - Quand prescrire ? 5
2.2 - Le prescripteur 5
2.3 - A qui est prescrit un test génétique ? 6
2.4 - Les différents cadres 6
a. Prescription à visée diagnostique ou d'adaptation thérapeutique chez une personne malade 6
b. Prescription chez un sujet asymptomatique 6
3- Information et consentement 7
3.1 - L'information 7
3.2 - Le consentement 8
a. Contenu du consentement 8
b. Qui signe le consentement ? 9
c. Modification de la prescription et consentement 9
4- Communication du résultat 9
4.1 - Modalités de communication du résultat au patient 9
4.2 - Information sur le résultat 9
5- Modalité d'information de la parentèle 10
6- Suivi médical de la personne 10
B - Prise en charge des analyses 11
1- Réalisation 11
1.1 - Laboratoires et praticiens 11
a. Les laboratoires autorisés 11
b. Les praticiens agréés 12
1.2 - Les réactifs 12
1.3 - Les contrôles de qualités 12
a. Contrôle de qualité interne 12
b. Contrôle des résultats sur un second échantillon 12
c. Contrôle de qualité externe 12
2- Le prélèvement 12
3- Les analyses 13
4- Condition de modification de la prescription 14
5- Conditions de refus d'exécution d'une analyse prescrite 14
5.1 - Non-conformité du prélèvement 14
5.2 - Non-respect du cadre réglementaire 14

5.3 - Non pertinence de la prescription 14
6- L'interprétation du test génétique 14
7- Résultat et compte rendu 14
7.1 - Le résultat 14
a. Variant ayant une conséquence clinique connue 14
b. Variant n'ayant pas de conséquence clinique 15
c. Variant dont la conséquence clinique est inconnue 15
d. Réinterprétation d'un examen 15
7.2 - Le compte rendu 15
a. Préambule 15
b. Le compte rendu 15
C - Petit glossaire 17

Introduction

Les caractéristiques de génétique constitutionnelle ont la particularité d'être définitives. Les résultats des tests génétiques ont des conséquences non seulement pour la personne testée mais souvent aussi pour sa famille.

Les connaissances dans le domaine de la génétique évoluent de manière continue et par conséquent, l'interprétation du résultat peut évoluer dans le temps.

L'objet de ces bonnes pratiques n'est pas de définir des recommandations techniques comme les sociétés savantes peuvent en proposer, mais de définir le cadre permettant de garantir des soins de qualité. Un des rôles importants de l'organisation de la prise en charge en génétique est de limiter l'errance diagnostique.

Le domaine des tests génétiques est large. Ces bonnes pratiques concernent la génétique constitutionnelle du fait de la notion intrinsèque de retentissement familial et exclut la génétique somatique. Néanmoins certains principes issus de ce texte peuvent être appliqués à la génétique somatique.

La génétique constitutionnelle concerne différentes situations :

- le diagnostic de maladies génétiques ;
- la situation particulière de diagnostic pré-symptomatique de maladies génétiques ;
- l'identification de facteurs de risque génétique ayant un impact soit sur la santé (facteurs de prédisposition, voire de susceptibilité) soit sur la prise en charge thérapeutique de la personne (pharmacogénétique) ;
- l'identification de mutation ou de réarrangement chromosomique chez des personnes non malades (improprement appelées porteur sain) dans le cadre du conseil génétique sur les risques de transmission à la descendance.

Les tests génétiques constitutionnels postnatals sont ainsi réalisés dans deux contextes différents : pour des patients symptomatiques et chez des personnes asymptomatiques.

Le diagnostic prénatal ne fait pas directement l'objet de ces bonnes pratiques. De même les considérations concernant la recherche ne sont pas abordées dans ce document.

Sans préjudice des dispositions légales et réglementaires et notamment celles relatives à la biologie médicale[1] qu'elles cherchent à compléter, ces recommandations de bonnes pratiques s'intéressent aux consultations, à la prescription, à la réalisation, à l'analyse et au rendu du résultat de tests génétiques, quelle que soit la technique employée (génétique moléculaire ou cytogénétique). Les recommandations spécifiques au pré et au post analytique portent également sur les autres analyses de biologie médicale prescrites dans l'intention d'obtenir des informations pour la détermination des caractéristiques génétiques d'une personne équivalentes à celles obtenues par les analyses de biologie moléculaire ou de cytogénétique[2].

Ces bonnes pratiques viennent donc compléter l'ensemble du dispositif juridique existant et s'appuient sur d'autres recommandations d'experts telles que celles de l'OCDE[3], d'Eurogentest, le protocole additionnel sur les tests génétiques de la convention d'Oviedo[4] ou encore les bonnes pratiques professionnelles.

[1] Ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale

[2] Article R. 1131-2 du code de la santé publique

[3] Lignes directrices de l'OCDE sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire (OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing)

[4] Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine relatif aux tests génétiques à des fins médicales STCE no. : 203

L’individu doit rester au centre des préoccupations des acteurs du diagnostic des maladies génétiques. C’est pourquoi, l’information, le consentement, et les modalités de rendu d’un résultat doivent tenir une place centrale dans la conduite de l’étude génétique.

Les tests génétiques ne doivent être prescrits que lorsqu’ils ont une utilité clinique, et qu’ils sont souhaités par la personne. Le seul fait qu’un test soit disponible et réalisable, ne justifie ni de sa prescription ni de sa réalisation.

A - Prise en charge des personnes

1- Préambule

Article 16-10 du code civil : « *L'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique.*

Le consentement exprès de la personne doit être recueilli par écrit préalablement à la réalisation de l'examen, après qu'elle a été dûment informée de sa nature et de sa finalité. Le consentement mentionne la finalité de l'examen. Il est révocable sans forme et à tout moment »

2- La prescription

2.1 - Quand prescrire ?

L'individu doit rester au centre des préoccupations et son autonomie doit être respectée. Il appartient au médecin prescripteur de juger de l'opportunité clinique de proposer la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques. Les critères qui participent à cette évaluation comprennent notamment :

- Les conséquences du résultat du test pour la prise en charge médicale (mesures de soins et de prévention) de la personne et pour ses choix de vie ;
- Les conséquences psychologiques de la réalisation ou de l'absence de réalisation du test ;
- Le contexte familial ;
- L'existence ou non d'un projet parental ;
- La possibilité de réaliser d'autres examens clinico-biologiques moins onéreux aboutissant au même diagnostic.

Le fait qu'un test soit disponible et réalisable ne doit pas justifier à lui seul sa prescription.

Si, au regard notamment de ces critères, l'utilité est jugée pertinente par le professionnel de santé, un délai raisonnable de réflexion est alors proposé à la personne.

2.2 - Le prescripteur

En fonction de la situation, le prescripteur d'un examen de génétique peut être :

- Un médecin généticien ;
- Un conseiller en génétique exerçant sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique[1] ;
- Un médecin non généticien connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge thérapeutique) et les conséquences familiales et capable d'en interpréter le résultat. Ce médecin doit travailler en relation avec une équipe de génétique clinique.

Dans tous les cas, le prescripteur doit être capable de délivrer au demandeur une information préalable, complète et compréhensible. Il vérifie notamment que la personne a compris les conséquences potentielles des résultats à la fois pour lui-même et pour sa famille (cf. paragraphe information).

La prescription doit respecter les protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS), arbres décisionnels et les recommandations professionnelles en vigueur.

[1] Article L. 1132-1 du code de la santé publique

2.3 - A qui est prescrit un test génétique ?

Des tests génétiques peuvent être prescrits à une personne symptomatique, asymptomatique qu'il s'agisse d'une personne majeure, majeure sous protection juridique ou mineure. Dans ces deux derniers cas, il y a des dispositions particulières. Les consultations doivent être adaptées à la personne et au contexte.

2.4 - Les différents cadres

a. Prescription à visée diagnostique ou d'adaptation thérapeutique chez une personne malade

- *Prescription à visée diagnostique chez une personne malade*

La prescription d'examens génétiques à visée diagnostique chez une personne malade doit se faire dans le cadre d'une consultation médicale adaptée.

- *Prescription à visée d'adaptation thérapeutique chez une personne malade (pharmacogénétique)*

Pour certains médicaments le résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)[1] indique la nécessité de réaliser une analyse de pharmacogénétique. En fonction du résultat, la posologie pourra être adaptée, le traitement contre-indiqué.

Lorsque la prescription et la réalisation d'un test de pharmacogénétique n'est pas recommandée dans les RCP, la validité et l'utilité clinique doivent avoir fait l'objet d'études et être reconnues au moins par plusieurs publications dans des revues à comité de lecture ou par des recommandations professionnelles.

- *Situation particulière des personnes décédées*

Un test génétique post-mortem peut être réalisé dans le cadre d'une autopsie médicale[2] dans le but d'obtenir un diagnostic sur les causes du décès.

b. Prescription chez un sujet asymptomatique

Une personne est dite asymptomatique lorsqu'elle n'a aucun signe clinique permettant d'évoquer la maladie recherchée.

La prescription d'un examen génétique chez un sujet asymptomatique doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients asymptomatiques[3].

Différentes situations existent :

- *Identification de porteur sain*

Cette situation se rencontre notamment dans le contexte de l'identification d'une mutation à l'état hétérozygote pour les maladies récessives, les maladies liées à l'X ou les réarrangements chromosomiques. Il s'agit : dans le cadre d'un conseil génétique d'évaluer le risque pour un individu ou un couple d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique, et d'adapter la prescription à la situation des personnes et des possibilités techniques.

[1] Ensemble d'informations plus particulièrement destiné au professionnel de santé et constituant une des annexes de la décision d'AMM

[2] Article L. 1211-2 du code de la santé publique

[3] Article R. 1131-5 du code de la santé publique

- *Examens pré-symptomatiques et de prédispositions*

Un individu est dit pré-symptomatique lorsqu'il ne présente pas encore les symptômes de la maladie, mais a un risque proche de 100% de les développer dans le futur lorsque l'examen montre l'anomalie génétique.

Un examen de prédisposition génétique à une maladie identifie un risque élevé de développer la maladie dans le futur sans que ce risque soit de 100%, car l'anomalie génétique à l'origine de la maladie est nécessaire mais pas suffisante pour développer la maladie.

La prescription d'un examen génétique susceptible d'annoncer la survenue d'une maladie grave chez un sujet asymptomatique, sans option de traitement ou de prévention ou avec des possibilités de traitement et prévention limitées doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire de prise en charge des patients asymptomatiques en raison des conséquences potentiellement délétères d'une information incomplète ou mal comprise. Cette équipe doit valider la bonne préparation de la personne à la réalisation du test.

- *Examens de susceptibilité*

De nombreux variants génétiques (polymorphismes) sont actuellement identifiés comme ne contribuant à modifier que faiblement un risque de maladie. Le risque de développer la maladie est bien inférieur à celui de la prédisposition. L'anomalie génétique n'est ni nécessaire ni suffisante pour développer la maladie. L'information sur la nature et la modification du risque absolu doit être rapporté à celui de la population générale (différence entre le risque de la personne *versus* le risque de la population générale).

Cette contribution est variable et généralement mineure et ne contribue donc pas à la prise en charge de la personne. C'est pourquoi la prescription de ce type de test doit faire l'objet d'une attention particulière, la balance bénéfice risque étant souvent défavorable à leur utilisation.

La validité et l'utilité cliniques du test doivent avoir fait l'objet d'études et être reconnues au moins par plusieurs publications dans des revues à comité de lecture ou des recommandations professionnelles. Le bénéfice individuel doit montrer un impact significatif. L'évaluation de l'utilité et du risque prennent notamment en compte l'existence ou non d'une prévention ou d'un traitement pour la maladie, les conséquences de la réalisation ou de l'absence de réalisation du test ainsi que le contexte familial.

- *Situation particulière des personnes mineures*

Un examen génétique n'est prescrit chez un mineur que lorsque le bénéfice (pour lui ou sa famille) est évident et indispensable immédiatement sinon il sera recommandé de le lui proposer à partir de sa majorité[1].

3- Information et consentement

3.1 - L'information

Lorsqu'un test génétique est envisagé, la personne concernée doit bénéficier au préalable d'une information appropriée, adaptée à son degré de maturité et à son niveau de compréhension. L'information doit être délivrée lors d'une consultation individuelle[2] par un praticien connaissant la maladie et ses aspects génétiques afin que la personne soit en mesure de prendre une décision éclairée. Si toutes ces conditions ne sont pas réunies, le prescripteur doit adresser la personne au spécialiste compétent.

[1] Article R. 1131-5 du code de la santé publique

[2] Article L. 1111-2 du code de la santé publique

L'information doit notamment porter sur :

- La finalité ou les finalités du test (visée diagnostique, étude familiale, thérapeutique, conseil génétique) ;
- Les spécificités de la maladie (caractéristiques, variabilité d'expression, évolution) ;
- Les possibilités de prévention, de traitement, de diagnostic prénatal ;
- Les conséquences familiales du résultat du test génétique ;
- Les limites des tests génétiques (limite des techniques, des connaissances, et risque de n'obtenir aucun résultat) ;
- Le risque éventuel d'identification de caractéristiques génétiques sans relation directe avec la prescription ;
- La liberté et l'indépendance de chacun de recourir ou non au test et d'en connaître ou non les résultats[1] ;
- Les modalités de communication du résultat, y compris les délais probables ;
- L'information de la parentèle[2].

La nature et la hauteur du risque absolu doivent être rapportées à ceux de la population générale.

Au cours de ce colloque singulier, la personne est informée des conséquences en cas de réalisation ou de non réalisation du test pour lui et pour sa famille.

Une information particulière doit être donnée sur le caractère familial des maladies génétiques et des risques pour la famille en cas de silence sur ses propres résultats, ainsi que la mise en œuvre du dispositif d'information de la parentèle prévue par le législateur[3].

Le médecin consulté délivre une attestation certifiant qu'il a apporté à la personne concernée ces informations, une copie sera conservée dans le dossier médical.

3.2 - Le consentement

Le consentement écrit doit être préalable à l'examen génétique, libre, éclairé, spécial et révocable à tout moment.

a. Contenu du consentement

Le consentement doit préciser :

- La nature du test ;
- L'indication du test ;
- L'attitude en cas de résultats autres que ceux recherchés dans le cadre de la prescription initiale ;
- En cas de conservation du matériel génétique, préciser l'accord du patient pour une conservation au long terme et les conditions dans lesquelles il y sera fait recours : la conservation d'un échantillon afin de pouvoir dans l'avenir et en fonction des nouvelles connaissances continuer l'analyse ; l'utilisation sous le secret professionnel pour tester des apparentés.

Afin de permettre des analyses complémentaires en cas d'échec ou d'évolution technologique, il est recommandé de :

- Ne pas préciser les gènes mais de rester au niveau de la maladie ou du groupe de maladie (exemple retard mental) ;

[1] Article L. 1131-1-2 du code de la santé publique

[2] En attente de la publication de la publication du décret pour les modalités de mise en œuvre du dispositif

[3] Article L. 1131-1-2 du code de la santé publique

- Ne pas indiquer une technique particulière.

b. Qui signe le consentement ?

Le consentement doit être consigné par écrit par la personne pour qui sera réalisé l'examen des caractéristiques génétiques.

- *Cas des personnes mineures, et des personnes majeures sous tutelle*[1]

Lorsque la personne intéressée est un mineur ou un majeur sous tutelle, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale ou par le tuteur.

En outre, le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle est systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision. Une information claire et adaptée à son degré de maturité s'agissant d'un mineur, ou à ses facultés de discernement s'agissant d'un majeur sous tutelle, doit lui être délivrée à cette fin.

- *Cas des fœtus morts (hors DPN)*

Pour pratiquer un examen de génétique dans le cadre de la fœtopathologie, le consentement après information doit être signé au moins de la mère[2].

c. Modification de la prescription et consentement

Lorsque le biologiste estime devoir modifier la prescription, il le fait dans la mesure du possible en concertation avec le prescripteur initial. Si nécessaire une information préalable et un consentement écrit complémentaire du patient seront demandés.

4- Communication du résultat

4.1 - Modalités de communication du résultat au patient

Le résultat d'un examen génétique ne doit pas être directement communiqué au patient par le laboratoire mais par le prescripteur.

Les modalités de rendu de ce résultat doivent être préalablement définies notamment au cours de la consultation qui a donné lieu à la prescription (médecin ou conseiller en génétique sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique).

La personne peut exprimer, par écrit, sa volonté d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic (article L. 1131-1-2 csp)

4.2 - Information sur le résultat

La communication du résultat par le prescripteur est résumée dans un document rédigé de manière loyale, claire et appropriée. Elle doit s'accompagner d'information sur :

- Les conséquences pour l'individu ;
- Les conséquences familiales du résultat du test ;
- Les modalités d'information de la parentèle

[1] R. 1131-4 du code de la santé publique

[2] Article L1241-5 du code de la santé publique

- le cas échéant la transmission du résultat au responsable du centre d'assistance médicale à la procréation si la personne a fait don de ses gamètes ;
- Une copie du résultat du laboratoire doit être donnée au patient.

Si nécessaire, la personne doit être orientée vers une consultation de conseil génétique complémentaire ou vers un praticien spécialiste de la maladie considérée en particulier lorsqu'une prise en charge médicale spécifique est nécessaire. Lorsqu'il s'agit du résultat d'un test de susceptibilité génétique, l'information sur la nature et la hauteur du risque absolu doit être rapportée à celui de la population générale (différence entre le risque de personne *versus* le risque de la population générale).

Le recours à un accompagnement psychologique devrait pouvoir être envisagé dans tous les cas.

5- Modalité d'information de la parentèle

Lorsqu'une anomalie génétique grave recherchée est identifiée chez une personne et que l'information de la parentèle peut permettre des mesures de prévention ou de soins, le prescripteur doit vérifier dans son dossier quel avait été le choix de la personne quant aux modalités d'information de sa parentèle[1].

6- Suivi médical de la personne

Le rôle du médecin qui rend le résultat est d'orienter la personne vers la ou les structures les mieux à même de participer à la prise en charge et au suivi médical de cette dernière. En fonction de la pathologie, différents acteurs peuvent être sollicités : des médecins spécialistes, des médecins généralistes, des kinésithérapeutes, des psychologues, des assistants de service social…

[1] En attente de la publication de la publication du décret pour les modalités de mise en œuvre du dispositif

B - Prise en charge des analyses

Dans le domaine de la génétique médicale, l'organisation des soins doit permettre un lien étroit entre les prescripteurs et les laboratoires qui réalisent les analyses.

Il est fréquent qu'une analyse nécessite l'expertise de différents laboratoires, l'organisation en réseau de ceux- ci est fondamentale.

1- Réalisation

1.1 - Laboratoires et praticiens

a. Les laboratoires autorisés

Le laboratoire doit être autorisé par l'ARS compétente en plus de l'accréditation nécessaire à tous les laboratoires de biologie[1] pour tout examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou son identification par empreintes génétiques à des fins médicales.

Le nombre de praticiens et de techniciens doit être suffisant pour garantir la qualité de la prise en charge des analyses et la continuité des soins.

La plupart des pathologies génétiques sont très rares. Compte-tenu du grand nombre de maladies génétiques et de la nécessité de concevoir et de valider un ensemble de méthodes diagnostiques spécifiques à chacune d'entre elles, aucun pays ne peut proposer à lui seul tous les tests génétiques moléculaires existants.[2] Ainsi, un laboratoire devrait réaliser les examens de génétique uniquement pour les tests pour lesquels il aura acquis une expertise suffisante. Il faut privilégier la qualité de l'offre à la quantité de l'offre (en termes de panel de tests proposés).

C'est pourquoi une organisation en réseau est indispensable pour garantir une offre de soin de qualité en France. Cette organisation en réseau doit se faire un niveau national, voire européen et international.[3]

L'outil technique doit présenter les garanties de fiabilité et de qualité décrites dans le référentiel d'accréditation. Il doit être adapté aux objectifs espérés. Ainsi, il faut tenir compte de l'incidence de la maladie et de l'engagement technologique nécessaire à la bonne conduite de l'analyse.

Un test peut être réalisé dans sa totalité dans un même laboratoire, ou peut être adressé pour analyse complémentaire dans un laboratoire plus spécialisé, si nécessaire. Le recours à ce second laboratoire doit être signifié au médecin prescripteur.

Lorsque le laboratoire qui a analysé un cas index ne réalise pas les analyses des apparentés, il doit être en mesure de travailler en réseau avec les laboratoires qui les prendront en charge.

Les laboratoires autorisés sont tenus de transmettre un rapport annuel d'activité à l'Agence de la biomédecine ainsi qu'à leur ARS[4].

[1] Article L. 1131-2-1 du code de la santé publique

[2] Lignes directrices de l'OCDE sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire (*OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing*)

[3] Second plan national maladies rares 2010-14

[4] Article R. 1131-18 du code de la santé publique

b. Les praticiens agréés

Le praticien qui valide le résultat doit être agréé par l'Agence de la biomédecine, il doit maintenir un niveau d'activité suffisant pour justifier d'une expertise. Cet agrément doit être renouvelé tous les 5 ans.

La génétique est un domaine qui évolue particulièrement rapidement. Les praticiens agréés doivent maintenir leurs connaissances à jour dans le cadre des analyses qu'ils pratiquent. Différents moyens sont à leur disposition, parmi lesquels la participation à des congrès, à des réunions de sociétés savantes ou à des réseaux. L'accréditation fait obligation de tenir à jour les données concernant la formation continue.

1.2 - Les réactifs

Les dispositifs de diagnostic *in vitro* marqués CE sont rares pour les analyses de génétique. Les laboratoires sont très fréquemment amenés à utiliser des réactifs non marqués, ils doivent alors les valider tels que demandé pour l'accréditation ou recommandé par les bonnes pratiques professionnelles.

1.3 - Les contrôles de qualités

a. Contrôle de qualité interne

Pour savoir quel contrôle de qualité interne utiliser, le praticien agréé se réfère aux recommandations professionnelles publiées et aux normes en vigueur.

b. Contrôle des résultats sur un second échantillon

Un contrôle des résultats sur un second échantillon est préconisé pour certaines analyses par les recommandations professionnelles publiées.

c. Contrôle de qualité externe

Lorsqu'un système de contrôle de qualité externe est disponible pour une analyse donnée, il doit être utilisé. Ces contrôles de qualité peuvent être ceux proposés par des organismes nationaux ou internationaux.

Lorsqu'il n'existe pas de système de contrôle de qualité externe, le rôle des laboratoires est de s'organiser en réseau pour mettre en place le contrôle de qualité rétrospectif ou prospectif notamment en fournissant des échantillons à tester. Les échantillons utilisés doivent être alors anonymisés.

L'objectif du contrôle de qualité externe est d'améliorer la qualité des pratiques en mettant en place des mesures préventives ou correctives lorsque cela est nécessaire.

Le contrôle de qualité porte à la fois sur la réalisation de l'examen prescrit et sur la qualité du compte-rendu accompagnant le résultat.

2- Le prélèvement

Les laboratoires de génétique ont des contraintes propres à cette spécialité en particulier celles :

- De s'assurer de la présence de l'attestation d'informations et de consentement ;
- De rendre le résultat au prescripteur (et non directement à la personne testée) ;
- De travailler en réseau dans la grande majorité des cas.

Lorsqu'un laboratoire prélève un patient mais n'exécute pas les analyses prescrites, il doit savoir à

quel laboratoire autorisé confier le prélèvement et dans la mesure du possible obtenir l'accord de ce dernier avant de lui adresser le prélèvement.

L'organisation de la phase pré-analytique et le transport sont de la responsabilité du laboratoire qui réalise le prélèvement.[1]Ce dernier doit être en mesure de transmettre les informations cliniques, familiales, et biologiques, ainsi que les documents spécifiques à associer (attestation d'information, consentement…)

Un test peut être réalisé dans sa totalité dans un même laboratoire, ou peut être envoyé pour analyse complémentaire dans un laboratoire de référence. Le recours à ce second laboratoire doit être signifié au médecin prescripteur.

Lorsque les analyses des différentes personnes d'une même famille ne sont pas réalisées dans le même laboratoire, Le laboratoire qui a réalisé l'analyse du cas index doit fournir sur demande le résultat aux laboratoires qui ont en charge les examens sur les apparentés. Lorsque cela est possible et nécessaire, il doit aussi fournir un ADN contrôle positif anonyme accompagné de la description précise de la mutation familiale mentionnant la séquence de référence.

Si nécessaire, les laboratoires peuvent se transmettre les échantillons de prélèvement entre eux.

Les échantillons seront accompagnés de l'attestation d'information et consentement de la personne et des informations relatives[2] :

- À la prescription ;
- À l'identification du médecin prescripteur ;
- Au motif de la demande et du diagnostic suspecté ;
- Aux renseignements cliniques spécifiques susceptibles de déterminer le choix du laboratoire des techniques à mettre en œuvre. Si ceux-ci ne peuvent pas être pas obtenus, le compte-rendu du résultat pourra le mentionner ;
- Aux traitements récents éventuels susceptibles d'affecter la qualité de l'examen (radio- ou chimiothérapie, par exemple).

3- Les analyses

L'examen ou les techniques utilisées par les praticiens agréés doivent être validés soit par la littérature, soit par des recommandations professionnelles et arbres décisionnels validés.

Les analyses de génétiques sont en constante évolution, aussi bien au niveau des diagnostics proposés qu'au niveau des techniques utilisées.[3] De nombreux laboratoires autorisés ont une double activité de recherche et de diagnostic. Il est important de respecter une frontière entre ces deux activités.

La recherche aboutissant à l'identification de gènes ou d'anomalies génétiques responsables d'une maladie et la mise en place de nouvelles techniques d'analyses doivent se faire dans le cadre de protocoles de recherche. Une étape de transfert des connaissances et de validation des techniques est nécessaire avant leur application médicale.

Lorsqu'une analyse a été réalisée dans le cadre de la recherche, l'analyse doit être validée par un laboratoire autorisé et un praticien agréé pour être rendu au prescripteur, dans la mesure du possible sur nouveau prélèvement.

[1] Les " bonnes pratiques " pré- et post- analytiques Annales de Biologie Clinique. 2002

[2] Guide des bonnes pratiques ACLF

[3] Livre blanc de l'ANPGM (1998)

4- Condition de modification de la prescription

Les modifications de la prescription par le praticien agréé du laboratoire doivent respecter les recommandations professionnelles et arbres décisionnels publiés et faire l'objet d'une discussion avec le prescripteur (cf. supra).

5- Conditions de refus d'exécution d'une analyse prescrite

Tout refus d'exécution d'un test doit faire l'objet d'une discussion avec le prescripteur[1].

5.1 - Non-conformité du prélèvement

Tout prélèvement non conforme aux exigences de l'analyse prescrite peut faire l'objet d'un refus du laboratoire. Le prescripteur doit alors en être averti.

5.2 - Non-respect du cadre réglementaire

Le non-respect du dispositif juridique justifie le refus de réalisation d'un test génétique notamment, l'absence de consentement, la prescription chez un mineur asymptomatique sans justification ou l'insuffisance d'élément permettant de juger de la pertinence de la prescription.

Avant le refus d'exécution de l'examen, le laboratoire doit avoir contacté le prescripteur pour obtenir les éléments manquant.

5.3 - Non pertinence de la prescription

La pertinence de la prescription peut être évaluée par rapport aux recommandations professionnelles. Elle se fonde sur l'utilité clinique appréciée dans le contexte de la prescription et dans certaines situations la balance coût-bénéfice.

6- L'interprétation du test génétique

L'interprétation du test est faite par le praticien agréé. Elle s'appuie sur l'analyse de l'examen génétique et les informations fournies dans le cadre de la prescription.

7- Résultat et compte rendu

7.1 - Le résultat

Un ou plusieurs résultat(s) de génétique non recherché peu(ven)t être obtenu lors d'un test pour une indication différente.

Le patient doit être informé de cette possibilité lors de l'information préalable à la prescription du test.

Il doit choisir de connaitre ou non ces résultats (cf. paragraphe information et consentement).

a. Variant ayant une conséquence clinique connue

- *Résultat en rapport avec l'indication de la prescription*

Ce résultat doit être rendu pour que la personne testée en soit informée par le médecin prescripteur au moment du rendu du résultat.

[1] Article L. 6211-8 du code de la santé publique

- *Résultat sans rapport avec l'indication de la prescription*

Si une anomalie génétique dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins est diagnostiquée, ce résultat sera mentionné dans le comte rendu si la personne testée l'a souhaité au moment de l'information et du consentement.

b. Variant n'ayant pas de conséquence clinique

Ces résultats ne sont pas mentionnés.

c. Variant dont la conséquence clinique est inconnue

Les connaissances dans le domaine de la génétique évoluent de manière continue et par conséquent, l'interprétation du résultat peut évoluer dans le temps.

Ce type de résultat doit être mentionné au compte-rendu en précisant qu'il ne devra pas être utilisé pour la prise en charge, en particulier en diagnostic prénatal et pour l'information de la parentèle.

d. Réinterprétation d'un examen

Les connaissances dans le domaine de la génétique évoluent de manière continue et par conséquent, l'interprétation du résultat peut évoluer dans le temps. La réinterprétation des données peut se faire à la demande du médecin prescripteur.

7.2 - Le compte rendu

a. Préambule

Le laboratoire qui réalise l'examen de génétique doit transmettre le résultat et le compte-rendu au prescripteur.

Dans la situation où plusieurs laboratoires interviennent pour la réalisation de l'examen génétique (travail en réseau), le laboratoire qui rédige le compte-rendu et rend le résultat au prescripteur en transmet une copie aux autres laboratoires impliqués (laboratoire ayant reçu initialement le prélèvement, ainsi que les laboratoires ayant participé au diagnostic)

Pour conclure l'examen, le praticien s'appuie sur les connaissances de la littérature, les arbres décisionnels ou les recommandations professionnelles si elles existent. Lorsqu'un résultat nécessite l'expertise d'un autre laboratoire ou une autre technique, un résultat est fourni au prescripteur en mentionnant que d'autres examens sont en cours.

b. Le compte rendu

Pour chaque test prescrit un compte rendu doit être émis.

Le compte rendu doit être individuel, explicite et ne doit pas contenir d'autre identité que la celle de la personne identifiée en en-tête, afin de pouvoir être remis au patient en mains propre.

Le compte rendu est envoyé au médecin ayant effectué la prescription de l'analyse. Une copie est adressée aux laboratoires de génétique ayant participé au diagnostic

En plus des éléments nécessaires à tout compte rendu de biologie, il mentionnera les éléments suivants :

- L'indication du test ;
- Le(s) résultat(s) de l'analyse décrivant clairement la ou les anomalies

retrouvée(s) en utilisant une nomenclature internationale ;

- L'interprétation des résultats qui permettent de répondre à la question posée par le prescripteur ;
- La conclusion de l'analyse pour le patient : un commentaire doit expliquer le plus précisément possible les conséquences des anomalies retrouvées. En cytogénétique, le niveau de résolution doit être précisé. En génétique moléculaire, le pourcentage de mutations détectées doit être mentionné s'il est connu. Le risque résiduel en cas de test négatif peut être précisé, si cela est possible et justifié ;
- Les conséquences pour le couple et les apparentés (test génétique possible/recommandé, conseil génétique) ;
- Les limites de l'interprétation ;
- Peut recommander la prescription d'autres analyses[1] ;
- Si d'autres analyses sont en cours ou complètent celle qui a fait l'objet du compte rendu pour la même indication, ce dernier doit le préciser.

Ce compte rendu peut s'accompagner d'une lettre à destination du prescripteur notamment pour :

- Décrire le contexte familial (nom du *propositus*, lien familiaux …) ;
- Compléter avec des données supplémentaires spécifiques telles que l'évaluation d'un risque résiduel pour un couple donné ou la possibilité ou non de réaliser un diagnostic prénatal ;
- Toute autre information permettant de compléter le dossier médical, en particulier la découverte fortuite de résultat non demandé mais ayant un impact possible sur la vie de l'individu ou sur ses apparentés.

[1] Lignes directrices de l'OCDE sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire (*OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing*)

C - Glossaire

- *Personne asymptomatique*

Une personne est dite asymptomatique lorsqu'elle n'a aucun signe clinique permettant d'évoquer la maladie recherchée.

- *Pré-symptomatique*

Un individu est dit pré-symptomatique lorsqu'il ne présente pas encore les symptômes de la maladie, mais a un risque proche de 100% de les développer dans le futur lorsque l'examen montre l'anomalie génétique.

- *Prédisposition génétique*

Un examen de prédisposition génétique à une maladie identifie un risque élevé de développer la maladie dans le futur sans que ce risque soit de 100%, car l'anomalie génétique à l'origine de la maladie est nécessaire mais pas suffisante pour développer la maladie.

- *Susceptibilité à une maladie génétique*

De nombreux variants génétiques (polymorphismes) sont actuellement identifiés comme ne modifiant que faiblement un risque de maladie. Le risque de développer la maladie est bien inférieur à celui de la prédisposition. L'anomalie génétique n'est ni nécessaire ni suffisante pour développer la maladie. L'utilité médicale des tests de susceptibilité n'est pas établie.

- *Pharmacogénétique*

Etude du lien entre certaines caractéristiques génétiques constitutionnelles d'un individu et la réponse de l'organisme à l'égard des médicaments

- *Porteur sain*

Le terme de porteur sain, (impropre mais couramment employé) désigne les personnes ayant une modification génétique sans aucun risque de développer la maladie mais avec un risque de la transmettre à la descendance.

Cette situation se rencontre notamment dans le contexte de l'identification d'une mutation à l'état hétérozygote pour les maladies autosomiques récessives, dans celui des maladies récessives liées à l'X ou lors de réarrangements chromosomiques. Il convient alors d'informer sur le risque pour la personne concernée d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique ou chromosomique, et d'adapter la prescription d'investigation supplémentaire à d'autres apparentés en fonction des possibilités techniques.

- *Génétique constitutionnelle*

L'anomalie génétique est présente dans l'ensemble des cellules de l'organisme, y compris les gamètes. La maladie génétique constitutionnelle est donc transmissible à la descendance et a pu être transmise par un ou des ascendants mais pas systématiquement car il peut s'agir d'une mutation survenue à cette génération (On parle alors de mutation *de novo*).

- *Génétique somatique*

L'anomalie génétique concerne une population de cellules au sein de l'organisme (excepté les gamètes). Une mutation somatique est acquise, elle n'est pas transmissible et n'a pas été transmise.

NB : Suite à une mutation somatique, un individu est alors constitué de deux populations cellulaires : une population contenant l'information génétique constitutionnelle initiale, et l'autre portant la mutation somatique.