

**FICHE COMPLETEE A JOINDRE OBLIGATOIREMENT AU BON DE DEMANDE D'EXAMEN POUR
ANALYSE DE GENETIQUE MOLECULAIRE (TLF069) DES "LAMINOPATHIES ET VIEILLISSEMENT PREMATURE" PAR NGS POUR L'INDICATION "SYNDROME D'EHLERS-DANLOS (EDS)".**

Le diagnostic clinique de l'un des sous-types d'EDS décrits ci-dessous est nécessaire et doit être argumenté (cases à cocher) afin que la demande soit considérée par le laboratoire. Base classification : *Malfait et al., American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 175C:8–26 (2017)*

PATIENT nom : prénom : date de naissance :	PRESCRIPTEUR nom : prénom : service :	DATE : commentaire éventuel:
--	---	---

Classical EDS (cEDS) (major COL5A1, rare COL1A1)

Autosomal dominant

• **Major criteria**

- 1. Skin hyperextensibility 1 and atrophic scarring
- 2. Generalized joint hypermobility (GJH*)

• **Minor criteria**

- 1. Easy bruising
- 2. Soft, doughy skin
- 3. Skin fragility (or traumatic splitting)
- 4. Molluscoid pseudotumors
- 5. Subcutaneous spheroids
- 6. Hernia (or history thereof)
- 7. Epicanthal folds
- 8. Complications of joint hypermobility (e.g., sprains, luxation/subluxation, pain, flexible flatfoot)
- 9. Family history of a first degree relative who meets clinical criteria

• **Minimal criteria suggestive for cEDS:**

- Major criterion (1): skin hyperextensibility and atrophic scarring
- Plus
- Either major criterion (2): GJH
- And/or: at least three minor criteria

GJH = Generalized joint hypermobility

Classical-Like EDS (clEDS) (TNXB)

Autosomal Recessive

• **Major criteria**

- 1. Skin hyperextensibility, 9 with velvety skin texture and absence of atrophic scarring
- 2. GJH with or without recurrent dislocations (most commonly shoulder and ankle)
- 3. Easy bruisable skin/spontaneous ecchymoses

• **Minor criteria**

- 1. Foot deformities: broad/plump forefoot, brachydactyly with excessive skin; pes planus; hallux valgus; piezogenic papules
- 2. Edema in the legs in absence of cardiac failure
- 3. Mild proximal and distal muscle weakness
- 4. Axonal polyneuropathy
- 5. Atrophy of muscles in hands and feet
- 6. Acrogeric hands, mallet finger(s), clinodactyly, brachydactyly
- 7. Vaginal/uterus/rectal prolapse

• **Minimal criteria suggestive for clEDS:**

- All three major criteria AND a family history compatible with autosomal recessive transmission.

Cardiac-Valvular EDS (cvEDS) (COL1A2 biallelic null)

Autosomal recessive

• **Major criteria**

- 1. Severe progressive cardiac-valvular problems (aortic valve, mitral valve)
- 2. Skin involvement: skin hyperextensibility, 11 atrophic scars, thin skin, easy bruising
- 3. Joint hypermobility (generalized or restricted to small joints)

• **Minor criteria**

- 1. Inguinal hernia
- 2. Pectus deformity (especially excavatum)
- 3. Joint dislocations
- 4. Foot deformities: pes planus, pes planovalgus, hallux valgus

• **Minimal criteria suggestive for cvEDS:**

- Major Criterion (1): severe progressive cardiac-valvular problems
- AND a family history compatible with autosomal recessive inheritance
- Plus
- Either: one other major criterion
- And/or: at least two minor criteria

Vascular EDS (vEDS) (major COL3A1, rare COL1A1)

Autosomal dominant

• **Major criteria**

- 1. Family history of vEDS with documented causative variant in COL3A1
- 2. Arterial rupture at a young age
- 3. Spontaneous sigmoid colon perforation in the absence of known diverticular disease or other bowel pathology
- 4. Uterine rupture during the third trimester in the absence of previous C-section and/or severe peripartum perineum tears
- 5. Carotid-cavernous sinus fistula (CCSF) formation in the absence of trauma

• **Minor criteria**

- 1. Bruising unrelated to identified trauma and/or in unusual sites such as cheeks and back
- 2. Thin, translucent skin with increased venous visibility
- 3. Characteristic facial appearance
- 4. Spontaneous pneumothorax
- 5. Acrogeria
- 6. Talipes equinovarus
- 7. Congenital hip dislocation
- 8. Hypermobility of small joints
- 9. Tendon and muscle rupture
- 10. Keratoconus
- 11. Gingival recession and gingival fragility
- 12. Early onset varicose veins (under age 30 and nulliparous if female)

• **Minimal criteria suggestive for vEDS:**

A family history of the disorder, arterial rupture or dissection in individuals

less than 40 years of age, unexplained sigmoid colon rupture, or spontaneous pneumothorax in the presence of other features consistent with vEDS should all lead to diagnostic studies to determine if the individual has vEDS. Testing for vEDS should also be considered in the presence of a combination of the other "minor" clinical features listed above.

Arthrochalasia EDS (aEDS) (COL1A1, COL1A2)

Autosomal dominant

• **Major criteria**

- 1. Congenital bilateral hip dislocation
 - 2. Severe GJH, with multiple dislocations/subluxations
 - 3. Skin hyperextensibility
- **Minor criteria**
- 1. Muscle hypotonia
 - 2. Kyphoscoliosis
 - 3. Radiologically mild osteopenia
 - 4. Tissue fragility, including atrophic scars
 - 5. Easy bruisable skin

• **Minimal criteria suggestive for aEDS:**

- Major criterion (1): Congenital bilateral hip dislocation
- Plus
- Either major criterion (3): skin hyperextensibility
- Or major criterion (2): severe GJH with multiple dislocations/subluxations and at least two other minor criteria

Dermatosparaxis EDS (dEDS) (ADAMTS2)

Autosomal recessive

• **Major criteria:**

- 1. Extreme skin fragility with congenital or postnatal skin tears
- 2. Characteristic craniofacial features, which are evident at birth or early infancy, or evolve later in childhood
- 3. Redundant, almost lax skin, with excessive skin folds at the wrists and ankles
- 4. Increased palmar wrinkling
- 5. Severe bruisability with a risk of subcutaneous hematomas and haemorrhage
- 6. Umbilical hernia
- 7. Postnatal growth retardation
- 8. Short limbs, hand and feet
- 9. Perinatal complications due to connective tissue fragility

• **Minor criteria**

- 1. Soft and doughy skin texture
- 2. Skin hyperextensibility
- 3. Atrophic scars
- 4. GJH
- 5. Complications of visceral fragility (e.g., bladder rupture, diaphragmatic rupture, rectal prolapse)
- 6. Delayed motor development
- 7. Osteopenia
- 8. Hirsutism
- 9. Tooth abnormalities
- 10. Refractive errors (myopia, astigmatism)
- 11. Strabismus

• **Minimal criteria suggestive for dEDS:**

- Major criterion (1): extreme skin fragility
- AND major criterion (2): characteristic craniofacial features
- Plus
- Either: one other major criterion
- And/or: three minor criteria

Kyphoscoliotic (kEDS) (PLOD1, FKBP14)

Autosomal recessive

• **Major criteria**

1. Congenital muscle hypotonia
2. Congenital or early onset kyphoscoliosis (progressive or non-progressive)
3. GJH with dislocations/subluxations (shoulders, hips, and knees in particular)

• **Minor criteria:**

1. Skin hyperextensibility
2. Easy bruisable skin
3. Rupture/aneurysm of a medium-sized artery
4. Osteopenia/osteoporosis
5. Blue sclerae
6. Hernia (umbilical or inguinal)
7. Pectus deformity
8. Marfanoid habitus
9. Talipes equinovarus
10. Refractive errors (myopia, hypermetropia)

• **Gene-specific minor criteria****1. PLOD1**

1. Skin fragility (easy bruising, friable skin, poor wound healing, widened atrophic scarring)
2. Scleral and ocular fragility/rupture
3. Microcornea
4. Facial dysmorphism

2. FKBP14

1. Congenital hearing impairment (sensorineural, conductive, or mixed)
2. Follicular hyperkeratosis
3. Muscle atrophy
4. Bladder diverticula

• **Minimal criteria suggestive for kEDS:**

- Major criterion (1): congenital muscle hypotonia
- AND major criterion (2): congenital or early-onset kyphoscoliosis

Plus

- Either major criterion (3): GJH
- And/or three minor criteria (either general or gene-specific criteria)

Brittle Cornea Syndrome (BCS) (ZNF469, PRDM5)

Autosomal recessive

• **Major criteria**

1. Thin cornea, with or without rupture (central corneal thickness often <400 mm)
2. Early onset progressive keratoconus
3. Early onset progressive keratoglobus
4. Blue sclerae

• **Minor criteria**

1. Enucleation or corneal scarring as a result of previous rupture
2. Progressive loss of corneal stromal depth, especially in central cornea
3. High myopia, with normal or moderately increased axial length
4. Retinal detachment
5. Deafness, often with mixed conductive and sensorineural components, progressive, higher frequencies often more severely affected (“sloping” pure tone audiogram),
6. Hypercompliant tympanic membranes
7. Developmental dysplasia of the hip
8. Hypotonia in infancy, usually mild if present
9. Scoliosis
10. Arachnodactyly
11. Hypermobility of distal joints
12. Pes planus, hallux valgus
13. Mild contractures of fingers (especially 5th)
14. Soft, velvety skin, translucent skin

• **Minimal criteria suggestive for kEDS:**

- Major criterion (1): thin cornea, with or without rupture (central corneal thickness often <100 micrometer)

Plus

- Either: at least one other major criterion
- And/or three other minor criteria

Musculocontractural EDS (CHST14, DSE)

(mcEDS)

• **Major criteria**

1. Congenital multiple contractures, characteristically adduction-flexion contractures and/or talipes equinovarus (clubfoot)
2. Characteristic craniofacial features, evident at birth or in early infancy
3. Characteristic cutaneous features including skin hyperextensibility easy bruisability, skin fragility with atrophic scars, increased palmar wrinkling

• **Minor criteria**

1. Recurrent/chronic dislocations
2. Pectus deformities (flat, excavated)
3. Spinal deformities (scoliosis, kyphoscoliosis)
4. Peculiar fingers (tapering, slender, cylindrical)
5. Progressive talipes deformities (valgus, planus, cavum)
6. Large subcutaneous hematomas
7. Chronic constipation
8. Colonic diverticula
9. Pneumothorax/pneumohemothorax
10. Nephrolithiasis/cystolithiasis
11. Hydronephrosis
12. Cryptorchidism in males
13. Strabismus
14. Refractive errors (myopia, astigmatism)
15. Glaucoma/elevated intraocular pressure

• **Minimal criteria suggestive for mcEDS:**

- At birth or in early childhood: Major criterion (1): Congenital multiple contractures AND (2) characteristic craniofacial features

– In adolescence and in adulthood:

- Major criterion (1): Congenital multiple contractures AND (3) characteristic cutaneous features

Periodontal EDS (pEDS) (C1R, C1S)

Autosomal dominant

• **Major criteria**

– Severe and intractable periodontitis of early onset (childhood or adolescence)

– Lack of attached gingiva

– Pretibial plaques

– Family history of a first-degree relative who meets clinical criteria

• **Minor criteria**

– Easy bruising

– Joint hypermobility, mostly distal joints

– Skin hyperextensibility and fragility, abnormal scarring (wide or atrophic)

– Increased rate of infections

– Hernias

– Marfanoid facial features

– Acrogeria

– Prominent vasculature

• **Minimal criteria suggestive for pEDS:**

– Major criterion (1): severe and intractable periodontitis of early onset (childhood or adolescence)

– OR major criterion (2): lack of attached gingiva

Plus

– At least two other major criteria and one minor criterion

Spondylodysplastic EDS (spEDS) (B4GALT7, B3GALT6, SLC39A13)

Autosomal recessive

• **Major criteria**

1. Short stature (progressive in childhood)

2. Muscle hypotonia (ranging from severe congenital, to mild later-onset)

3. Bowing of limbs

• **Minor criteria**

1. Skin hyperextensibility, soft, doughy skin, thin translucent skin

2. Pes planus

3. Delayed motor development

4. Osteopenia

5. Delayed cognitive development

• **Gene-specific minor criteria**

– **B4GALT7**

– Radioulnar synostosis

– Bilateral elbow contractures or limited elbow movement

– GJH

– Single transverse palmar crease

– Characteristic craniofacial features

– Characteristic radiographic findings

– Severe hypermetropia

– Clouded cornea

– **B3GALT6**

– Kyphoscoliosis (congenital or early onset, progressive)

– Joint hypermobility, generalized or restricted to distal joints, with joint dislocations

– Joint contractures (congenital or progressive) (especially hands)

– Peculiar fingers (slender, tapered, arachnodactyly, spatulate, with broad distal phalanges)

– Talipes equinovarus

– Characteristic craniofacial features

– Tooth discoloration, dysplastic teeth

– Characteristic radiographic findings

– Osteoporosis with multiple spontaneous fractures

– Ascending aortic aneurysm

– Lung hypoplasia, restrictive lung disease

– **SLC39A13:**

– Protuberant eyes with bluish sclerae

– Hands with finely wrinkled palms

– Atrophy of the thenar muscles, and tapering fingers

– Hypermobility of distal joints

– Characteristic radiologic findings

• **Minimal criteria suggestive for spEDS:**

– Major criterion (1): short stature
– AND major criterion (2): muscle hypotonia

Plus

– Characteristic radiographic abnormalities and at least three other minor criteria (general or type-specific)

Myopathic EDS (mEDS) (COL12A1)

Autosomal dominant or recessive

• **Major criteria**

1. Congenital muscle hypotonia, and/or muscle atrophy, that improves with age

2. Proximal joint contractures (knee, hip, and elbow)

3. Hypermobility of distal joints

• **Minor criteria**

1. Soft, doughy skin

2. Atrophic scarring

3. Motor developmental delay

4. Myopathy on muscle biopsy

• **Minimal clinical criteria suggestive for mEDS:**

– Major criterion (1): congenital muscle hypotonia that improves with age

Plus

– Either: one other major criterion

– And/or: three minor criteria

Confirmatory molecular testing is obligatory to reach a final diagnosis. 09PREP01E505 Version : 1
Date d'application : 2020-01-08



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille
— REF : TLF069 —

DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE
HOPITAL D'ENFANTS LA TIMONE - 264 rue Saint Pierre - 13385 MARSEILLE CEDEX 5

**Bon de demande d'examen pour
ANALYSE DE GENETIQUE MOLECULAIRE**

Service Prescripteur

Intitulé du service (UF)

Adresse

N° Tél du service

IDENTITÉ DU PATIENT

NOM

NOM JEUNE FILLE

PRENOM

DATE de NAISSANCE

SEXE : **M** ... **F**

Laboratoire Destinataire

Laboratoire de
GENETIQUE MOLECULAIRE

Dr C. BADENS

HOPITAL TIMONE
8^{EME} ETAGE

Tél. 04 91 38 77 87 / 38 66 27

**JOINDRE OBLIGATOIREMENT
L'ATTESTATION DE CONSULTATION SIGNEE**

PRESCRIPTEUR (Nom, qualité)

.....

DATE

Signature :

PRELEVEUR (Nom, qualité)

.....

DATE

Heure h

Signature :

NATURE DU PRELEVEMENT

Sang sur EDTA (bouchon violet)

Liquide amniotique cultivé

Trophoblaste, Villosités choriales

ADN

Liquide amniotique direct

Autres (à préciser) :

DATE de Début de Grossesse si DPN

ANALYSE MOLECULAIRE DEMANDEE :

.....

Cas index

Etude familiale – Préciser dans ce cas le nom du cas index :

Prélèvement pour contrôle d'un précédent résultat

Prélèvement pour analyse(s) complémentaire(s)

JOINDRE OBLIGATOIREMENT LE BON DE PRISE EN CHARGE SI HORS AP-HM

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES – PARACLIQUES :

.....

Diagnostic pré-symptomatique

**JOINDRE OBLIGATOIREMENT UN COURRIER PRECISANT LES DONNEES CLINIQUES PERTINENTES ET/OU LA FICHE CLINIQUE
PATHOLOGIE SPECIFIQUE PREVUE DANS CERTAINS CAS
ET UN ARBRE GENEALOGIQUE AVEC INDICATION DE LA POSITION DU PATIENT**

RESERVE AU LABORATOIRE DESTINATAIRE

Numéro de DNAtèque : DATE de Réception

Numéro d'Analyse : Heure h



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

REF : APF122

SERVICE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES CRB

Laboratoire de Biologie Médicale - HOPITAL D'ENFANTS LA TIMONE
264 rue Saint Pierre - 13385 MARSEILLE CEDEX 5

CONSENTEMENT POUR L'EXAMEN DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES D'UNE PERSONNE ET LA CONSERVATION D'ÉCHANTILLONS DANS UN CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

IDENTIFICATION DU PATIENT

(étiquette ou nom, prénom)

Date de naissance :

IDENTITE DU REPRESENTANT LEGAL

(si patient mineur ou majeur sous tutelle)

Nom : Prénom :

Lien avec le patient :

Je soussigné(e) reconnais avoir été informé(e) par le :

- Dr.....
 Conseiller en génétique sous la responsabilité du Dr.....

et par délégation de celui-ci quant à l'examen des caractéristiques génétiques qui sera réalisé à partir du (des) prélèvement(s) pratiqué(s):

- Sur moi-même
 Sur mon enfant mineur ou sur la personne majeure placée sous tutelle

Pour : (préciser obligatoirement le nom de la pathologie ou l'indication de l'examen réalisé, et sa nature)

Je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cet examen et sa finalité.

Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué en l'état actuel des connaissances par le médecin qui me l'a prescrit.

Ce dernier m'expliquera les moyens de prise en charge nécessaires le cas échéant.

* **Je souhaite être informé(e) du résultat de l'examen réalisé :**

oui non

* **J'autorise, dans le respect du secret médical :**

- La transmission des informations de mon/son dossier médical nécessaires aux médecins concernés par cet examen des caractéristiques génétiques. oui non
- La conservation d'un échantillon de matériel biologique issu de mes/ses prélèvements et son utilisation ultérieure pour poursuivre les investigations dans le cadre de cette même démarche diagnostique, en fonction de l'évolution des connaissances. oui non
- La conservation des données utiles à la gestion de la démarche diagnostique et de mon/son dossier dans des bases de données informatiques déclarées à la CNIL. oui non

J'ai compris que si une anomalie génétique pouvant être responsable d'une prédisposition ou d'une affection grave était mise en évidence, je devrai permettre la transmission de cette information au reste de ma/sa famille. J'ai été averti que mon silence pouvait leur faire courir des risques ainsi qu'à leur descendance, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, peuvent être proposées. Ainsi, lors du rendu des résultats, je devrai choisir entre :

- Assurer moi-même cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille.
- Autoriser le médecin prescripteur à cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille.

D'ores-et-déjà, j'autorise, dans le respect du secret médical, l'utilisation des résultats par le médecin prescripteur au profit des membres de ma/sa famille si ces résultats apparaissent médicalement utiles pour eux.

oui non

Des informations génétiques sans lien direct avec ma/sa pathologie mais pouvant avoir un impact sur ma/sa santé ou celle de mes apparentés peuvent être révélées.

Je souhaite que mon/son médecin me tienne informé(e)

oui non

Dans le cadre de la démarche diagnostique, une partie des échantillons issus de mon/son prélèvement peut ne pas être utilisée. Elle peut être importante pour la recherche scientifique. Ainsi, sans que l'on n'ait à me recontacter :

* **J'autorise le stockage d'échantillons issus de mon/son prélèvement et leur utilisation pour la recherche** oui non

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'opposition, d'accès et de rectification par l'intermédiaire du Dr.....

Les items comportant un astérisque (*) doivent être obligatoirement renseignés

TOUT CONSENTEMENT NON SIGNÉ EMPÊCHE LA RÉALISATION DE L'EXAMEN

<p>Nom, prénom et signature du patient ou de son représentant légal :</p> <p>Fait à : Le : Signature :</p>	<p>Signature du patient mineur ou majeur sous tutelle (si possible) :</p> <p>Fait à : Le : Signature :</p>	<p>Signature et cachet du médecin ou du conseiller en génétique :</p> <p>Fait à : Le : Signature :</p>
--	--	--



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

**SERVICE DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE
CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES CRB**

**ATTESTATION DE CONSULTATION
du médecin prescripteur ou du conseiller en génétique (#)**

IDENTIFICATION DU PATIENT

(étiquette ou nom, prénom)

Date de naissance :

IDENTITE DU REPRESENTANT LEGAL

(si patient mineur ou majeur sous tutelle)

Nom : **Prénom :**

Lien avec le patient :

Je certifie avoir informé le (ou la) patient(e) sus nommé(e) ou son représentant légal sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la diagnostiquer, les possibilités de prévention et de traitement, le stockage de son prélèvement, et avoir recueilli le consentement du (ou de la) patient(e) ou de sa tutelle dans les conditions prévues par le code de la santé publique (articles R1131-4 et 5)

Date :

Signature et cachet du médecin ou du conseiller en génétique sous la responsabilité du Dr..... et par délégation de celui-ci :

Signature :

RAPPEL CONCERNANT LA LEGISLATION

- Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique, modifiée par la loi du 7 juillet 2011 (Conformément à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne) :
- Le médecin prescripteur doit conserver :
 - le consentement écrit
 - les doubles de la prescription et de l'attestation
 - les comptes-rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés (Art. R1131-5).
- Le laboratoire autorisé réalisant les examens doit :
 - disposer de la prescription et de l'attestation du prescripteur (Décret n°2008-321 du 4 avril 2008)
 - adresser, au médecin prescripteur, seul habilité à communiquer les résultats à la personne concernée (article L1131-1-3), le compte-rendu d'analyse de biologie médicale commenté et signé par un praticien responsable agréé
 - adresser, le cas échéant, au laboratoire qui a transmis l'échantillon et participé à l'analyse (article L. 6311-19), le compte-rendu d'analyse de biologie médicale commenté et signé par un praticien responsable agréé
- Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique
- Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales
- Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale
- Décret n° 2007-1429 du 3 octobre 2007 relatif à la profession de conseiller en génétique et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)

EN PRATIQUE :

- Originaux du Consentement et Attestation de consultation à garder dans le dossier médical du patient
- Copie du Consentement et Attestation de consultation à transmettre au laboratoire destinataire
- Copie du Consentement et Attestation de consultation à remettre au patient



NOTICE D'INFORMATION

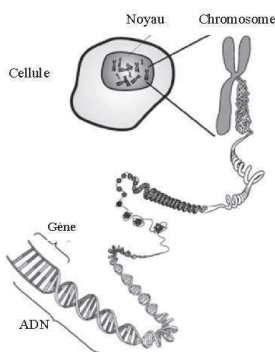
du Consentement pour l'examen des **CARACTERISTIQUES GENETIQUES** d'une personne et la conservation d'échantillons dans un Centre de Ressources Biologiques

Votre médecin vous a proposé un examen des caractéristiques génétiques. Cette notice d'information a pour objet de vous expliquer les enjeux associés à cet examen. N'hésitez pas à poser toute question à votre médecin.

Pourquoi cet examen vous a-t-il été proposé ?

L'étude des caractéristiques génétiques concerne différentes situations, l'une d'entre elles vous correspond et vous sera expliquée par votre médecin :

- 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, soit sur la prise en charge thérapeutique de la personne ;
- l'identification de variations génétiques ou de réarrangements chromosomiques chez des personnes non malades dans le cadre du conseil génétique sur les risques de transmission à la descendance.



Localisés à l'intérieur des noyaux des cellules, les chromosomes portent l'information génétique propre à chaque individu.

Chaque cellule contient normalement 46 chromosomes, et environ 20 000 gènes, dont la plupart code pour une protéine.

L'ensemble des gènes d'un individu est appelé génome. Les parties du génome qui contiennent l'information génétique sont appelées exons. On parle d'exome pour désigner l'ensemble des exons du génome.

Le rôle de chaque gène n'est pas encore connu, mais une variation de la séquence ou de la cartographie d'un ou plusieurs de ces gènes peut être à l'origine d'une maladie génétique.

Cette variation génétique peut survenir pour la première fois chez une personne ou être héritée d'un parent ou des deux.

Que sont les chromosomes et les gènes ?

L'analyse de la séquence des gènes (séquençage d'exome ou de génome) permet donc de révéler des variations qui pourraient expliquer une maladie.

D'autres techniques, telles que les puces à ADN permettent de rechercher des anomalies chromosomiques de petite taille.

Quels sont les avantages et les limites d'un examen des caractéristiques génétiques ?

On distingue un examen des caractéristiques génétiques orienté sur un ou quelques gènes d'un examen visant à analyser une grande partie du patrimoine génétique.

Ces techniques d'étude d'une grande partie du patrimoine génétique (puce à ADN, exome, génome par exemple) permettent de gagner en résolution et en rapidité. Cependant :

- *Il n'est pas encore possible de tout détecter*

Certaines anomalies ne sont pas détectables du fait de leur nature ou de leur localisation. Leur recherche par une autre technique peut s'avérer nécessaire mais pas toujours suffisante.

- *L'interprétation des résultats n'est pas toujours possible en l'état des connaissances*

Il peut arriver qu'il soit difficile de conclure avec certitude sur le caractère pathogène (associé à une maladie) ou non d'une variation détectée. Des examens complémentaires ou l'analyse d'autres membres de la famille peuvent être nécessaires, sans assurance d'aboutir à une conclusion. Votre médecin pourra éventuellement reprendre contact avec vous après le rendu de résultats si de nouvelles informations sont disponibles.

- *Des découvertes fortuites peuvent survenir*

Des informations génétiques sans lien direct avec l'objet de l'examen et non recherchées, mais qui peuvent avoir un impact sur votre santé ou celle de membres de votre famille, peuvent être mises en évidence. Si vous souhaitez en être informé, votre médecin vous expliquera les implications, vous aidera à décider de la suite à donner, et recueillera votre choix.

Comment cela se passe-t-il en pratique?

L'examen sera fait habituellement à partir d'un échantillon de sang, ou dans certains cas d'un prélèvement d'une autre nature, qui le cas échéant vous sera précisée par votre médecin. Il peut parfois être nécessaire de tester également des échantillons des parents.

Avant tout examen des caractéristiques génétiques, et après diffusion de cette information, le recueil de votre consentement écrit et signé est indispensable. **Il est indispensable que le document de consentement soit intégralement complété et qu'il soit signé, sans quoi l'examen ne pourra être réalisé.**

Vous pourrez à tout moment revenir sur les choix que vous aurez faits à la signature en recontactant votre médecin.

Quand et comment me seront communiqués les résultats ?

Vous avez la possibilité d'exprimer par écrit votre volonté d'être tenu dans l'ignorance d'un éventuel diagnostic. Dans le cas contraire, votre médecin vous communiquera et vous expliquera les résultats de l'examen pratiqué.

Le temps nécessaire à la réalisation des examens au laboratoire et à l'interprétation des données par les biologistes et cliniciens peut être long. Les résultats sont disponibles et communiqués à l'issue d'un délai pouvant être de plusieurs mois. Le partage du résultat et des éléments de votre dossier médical peut être utile à d'autres médecins dans le cadre de votre prise en charge ou au profit des membres de votre famille. Si vous y consentez, cette transmission d'information se fera bien sûr dans le respect du secret médical.

Comment informer mes apparentés ?

Si le diagnostic d'une anomalie devait être confirmé, vous êtes tenu d'informer les membres de votre famille potentiellement concernés. Votre médecin déterminera, avec votre aide, les membres de votre famille à prévenir, ainsi que les modalités pratiques de cette information.

Si vous exprimez par écrit votre volonté d'être tenu dans l'ignorance d'un diagnostic ou si vous ne souhaitez pas transmettre vous-même à vos apparentés potentiellement concernés cette information, vous devez autoriser votre médecin à communiquer cette information. Vous devrez alors lui fournir les coordonnées des membres de votre famille à contacter.

Si vous refusez toute transmission du résultat de l'examen pratiqué, le médecin est tenu de mentionner par écrit votre refus dans votre dossier médical.

Quel que soit votre choix, il sera formalisé lors du rendu de résultats et sera modifiable à tout moment en vous rapprochant de votre médecin.

Que deviendra mon prélèvement ?

Dans le cadre de cette même démarche diagnostique, pour identifier d'autres anomalies non encore connues le jour du prélèvement, il vous sera proposé que soit conservée une partie non utilisée des échantillons dérivés de votre prélèvement. Cette conservation se fait au sein d'une collection de ressources biologiques gérée par une Biobanque (ou Centre de Ressources Biologiques CRB), dans le respect des bonnes pratiques et de la réglementation en vigueur.

Puis-je aider la recherche, en quoi est-ce important ?

Une partie de ces échantillons peut ne pas être utilisée dans le cadre de la démarche diagnostique et représenter un grand intérêt pour la mise en œuvre de programmes de recherche scientifique. Ces études peuvent viser à comprendre les mécanismes des maladies, à faciliter leur diagnostic ou encore à mettre au point de nouveaux traitements.

Votre accord est nécessaire pour cette utilisation qui se fera dans un objet de recherche scientifique plus large et sans que l'on ait à vous recontacter. Les échantillons sont gérés de manière anonyme par le CRB à l'aide d'un système informatique spécialisé agréé par la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté).

Une fois rentré à la maison ?

A tout moment, vous pouvez demander des informations supplémentaires au CRB et si vous avez des questions ou que vous souhaitez modifier les choix faits lors du recueil de votre consentement, vous pouvez à tout moment contacter le service de Génétique Médicale.