

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

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

NOR : AFSP1313547A

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment l'article L. 1131-2 ;

Vu la proposition conjointe de l'Agence de la biomédecine et de la Haute Autorité de santé en date du 22 janvier 2013 et l'avis de l'Agence de la biomédecine en date du 19 mars 2013,

Arrête :

Art. 1^{er}. – Les règles de bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 1131-2 du code de la santé publique sont annexées au présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 27 mai 2013.

Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
J.-Y. GRALL

A N N E X E

RÈGLES DE BONNES PRATIQUES APPLICABLES À L'EXAMEN DES CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES D'UNE PERSONNE À DES FINS MÉDICALES

Introduction

Avertissement : dans la suite du texte, les termes : « examen de génétique constitutionnelle », voire : « examen de génétique » désignent l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

Les caractéristiques de génétique constitutionnelle ont la particularité d'être définitives. Les résultats des examens de génétique ont des conséquences non seulement pour la personne testée mais 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 examens de génétique 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 présymptomatique 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 « porteurs sains ») dans le cadre du conseil génétique sur les risques de transmission à la descendance.

Les examens de génétique constitutionnelle postnatale sont ainsi réalisés dans deux contextes différents : pour des patients symptomatiques et chez des personnes asymptomatiques.

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

Sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires, et notamment de 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 la phase analytique et à la communication du résultat d'examens de génétique, quelle que soit la technique employée (génétique moléculaire ou cytogénétique). Les recommandations spécifiques au pré et au post analytique portent également sur les autres examens de biologie médicale prescrits dans l'intention d'obtenir des informations pour la détermination des caractéristiques génétiques d'une personne équivalentes à celles obtenues par les examens 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 recommandations de bonnes pratiques professionnelles des sociétés savantes.

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 examens de génétique ne doivent être prescrits que lorsqu'ils ont une utilité clinique et qu'ils sont souhaités par la personne. Le seul fait qu'un examen soit disponible et réalisable ne justifie ni de sa prescription ni de sa réalisation.

(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 n° 203.

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 de l'examen 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 de l'examen ;
- 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.

Si, au regard notamment de ces critères, l'utilité de la prescription 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 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. point 3.1 « Information »).

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

2.3. A qui est prescrit un examen de génétique ?

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

2.4. Les différents contextes de prescription

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 individuelle adaptée.

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

- pour certains médicaments, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (5) indique la nécessité de réaliser un examen de pharmacogénétique. En fonction du résultat, la posologie pourra être adaptée ou le traitement contre-indiqué ;
- lorsque la prescription et la réalisation d'un examen de pharmacogénétique n'est pas recommandée dans les RCP, la validité et l'utilité clinique de l'examen doivent avoir fait l'objet d'études et être reconnues par au moins plusieurs publications dans des revues à comité de lecture ou par des recommandations professionnelles.

(5) Ensemble d'informations plus particulièrement destiné au professionnel de santé et constituant une des annexes de la décision d'AMM.

Nota. – Un examen des caractéristiques génétiques *post mortem* ne peut être réalisé qu'avec le consentement du patient donné de son vivant. Le cas échéant, conformément à l'article L. 1211-2 du code de la santé publique, l'examen ne peut être réalisé qu'« à titre exceptionnel », « en cas de nécessité impérieuse pour la santé publique et en l'absence d'autres procédés permettant d'obtenir une certitude diagnostique sur les causes de la mort ».

b) Prescription chez un sujet asymptomatique :

Une personne est dite asymptomatique lorsqu'elle ne présente 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 rassemblant des compétences cliniques et génétiques (6).

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 aux possibilités techniques.

Examens présymptomatiques et de prédispositions :

- un individu est dit présymptomatique lorsqu'il ne présente pas encore les symptômes de la maladie mais a un risque proche de 100 % de la développer dans le futur lorsque l'examen montre la présence de 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 la présence de 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 bénéfique risque étant souvent défavorable à leur utilisation ;
- la validité et l'utilité cliniques de l'examen doivent avoir fait l'objet d'études et être reconnues par au moins 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 ou un majeur sous tutelle qu'à condition que celui-ci ou sa famille puissent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates ;
- le cas échéant, l'examen pourra être proposé dès que le mineur aura atteint sa majorité (7).

(6) Article R. 1131-5 du code de la santé publique.

(7) Article R. 1131-5 du code de la santé publique.

3. Information et consentement

3.1. L'information

Lorsqu'un examen 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 médicale individuelle (8) 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.

L'information doit notamment porter sur :

- le cadre de l'examen (visée diagnostique, étude familiale, thérapeutique, conseil génétique) ;
- les spécificités de la maladie recherchée (caractéristiques, variabilité d'expression, évolution) ;
- les possibilités de prévention, de traitement, de diagnostic prénatal ;
- les limites des examens 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 le droit de chacun de recourir ou non à l'examen et d'en connaître ou non les résultats (9) ;
- les modalités de communication du résultat, y compris les délais probables, qui doivent être en conformité avec l'état de l'art (10) ;
- les conséquences familiales du résultat de l'examen génétique et l'information de la parentèle.

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 notamment informée des conséquences en cas de réalisation ou de non-réalisation de l'examen pour elle et pour sa famille.

Une information particulière doit être donnée sur le caractère familial des maladies génétiques et des risques pour la famille si le patient garde le silence sur ses propres résultats.

Le médecin consulté délivre une attestation certifiant qu'il a apporté à la personne concernée ces informations, une copie est conservée dans le dossier médical (11).

(8) Article L. 1111-2 du code de la santé publique.

(9) Article L. 1131-1-2 du code de la santé publique.

(10) Article L. 6211-2 du code de la santé publique.

(11) Article R. 1131-5 du code de la santé publique.

3.2. Le consentement

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

a) Contenu du consentement :

Conformément à l'article R. 1131-4 du code de la santé publique, le consentement doit notamment préciser :

- la nature de l'examen ;
- l'indication de l'examen ;

Le cas échéant, le patient doit également consentir à la conservation d'un échantillon de matériel génétique afin, en fonction des nouvelles connaissances, de poursuivre la phase analytique de l'examen pour lequel son consentement a été recueilli. Il est également informé des conditions dans lesquelles il sera fait recours à cet échantillon.

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

- de rester au niveau de la maladie ou du groupe de maladies en évitant de préciser les gènes concernés ;
- de n'indiquer une technique particulière qu'en cas de certitude ;

b) Qui signe le consentement ?

La personne exprime par écrit son consentement à l'examen des caractéristiques génétiques.

Cas des personnes mineures et des personnes majeures sous tutelle (12) :

- lorsque la personne concernée 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.

(12) Article R. 1131-4 du code de la santé publique.

Nota.— En matière de fœtopathologie, conformément à l'article L. 1241-5 du code de la santé publique, c'est la femme qui a subi l'interruption de grossesse qui donne son consentement au prélèvement, à la conservation et à l'utilisation des tissus embryonnaires ou fœtaux à des fins diagnostiques, thérapeutiques ou scientifiques.

c) Modification de la prescription et consentement :

Lorsque le biologiste médical 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 (13).

(13) Article L. 6211-8 du code de la santé publique.

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 de biologie médicale mais par le prescripteur. Il s'agit d'une dérogation à l'article L. 6211-2 du code de la santé publique.

Les modalités de communication de ce résultat doivent être préalablement définies, notamment au cours de la consultation qui a donné lieu à la prescription.

La personne peut exprimer, par écrit, sa volonté d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic (14).

(14) Article L. 1131-1-2 du code de la santé publique.

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 de l'examen (complète les informations données en amont) ;
- les modalités d'information de la parentèle (complète les informations données en amont) ;
- 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 ou appartient à un couple dont les embryons ont été destinés à être accueillis ;
- une copie du résultat du laboratoire de biologie médicale 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 examen de prédisposition 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 doit être envisagé dans tous les cas.

5. *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...

B. – Les examens du prélèvement au compte rendu

L'organisation des soins doit permettre un lien étroit entre les prescripteurs et les laboratoires de biologie médicale qui réalisent les examens.

Il est fréquent qu'un examen nécessite l'expertise de différents laboratoires de biologie médicale, l'organisation en réseau de ceux-ci est alors fondamentale.

En ce qui concerne les bonnes pratiques propres au laboratoire :

- soit le laboratoire de biologie médicale (LBM) n'est pas accrédité : le GBEA est alors le référentiel en vigueur ;
- soit le LBM est accrédité sur des examens de génétique, la norme NF EN ISO 15189 est alors le référentiel en vigueur ;
- soit le LBM est accrédité sur une portée différente de la génétique, alors le GBEA demeure opposable pour la réalisation des examens de génétique.

1. *Réalisation*

1.1. Laboratoires de biologie médicale et praticiens

a) Les laboratoires de biologie médicale (LBM) autorisés :

Le LBM doit être autorisé par l'ARS compétente. L'accréditation du LBM va devenir obligatoire sur toutes ses activités. En attendant, le LBM doit avoir fait la preuve de son entrée effective dans l'accréditation d'ici à octobre 2013. Le nombre de praticiens et de techniciens doit être suffisant pour garantir la qualité de la prise en charge des examens 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 examens génétiques moléculaires existants (15). Ainsi, un LBM devrait réaliser les examens de génétique 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 d'examens 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 (16).

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 examen peut être réalisé dans un LBM ou peut être transmis pour analyse et interprétation dans un LBM plus spécialisé si nécessaire. Le recours à ce second LBM doit être significatif au médecin prescripteur.

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

Les LBM autorisés sont tenus de transmettre un rapport annuel d'activité à l'Agence de la biomédecine ainsi qu'à leur ARS (17).

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

(16) Second plan national maladies rares 2010-2014.

(17) Article R. 1131-18 du code de la santé publique.

b) Les praticiens agréés :

Le praticien qui valide le résultat doit être, d'une part, porteur du titre de biologiste médicale, d'autre part, agréé par l'Agence de la biomédecine, il doit maintenir un niveau d'activité suffisant pour justifier d'une expertise. Cet agrément est à renouveler tous les cinq ans.

La génétique est un domaine qui évolue particulièrement rapidement. Les praticiens agréés doivent maintenir leurs connaissances à jour dans le cadre des examens 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 relatives à la formation continue.

1.2. Les réactifs

Les dispositifs de diagnostic *in vitro* marqués CE sont rares pour les examens de génétique. Les LBM sont très fréquemment amenés à utiliser des réactifs non marqués, ils doivent alors les valider, c'est-à-dire s'assurer de leurs performances analytiques. Pour aider les LBM inscrits dans une démarche d'accréditation, le Comité français d'accréditation (COFRAC) propose des documents explicitant les étapes conduisant à la validation d'une méthode analytique.

1.3. Les contrôles de qualité

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 biologique :

Un contrôle des résultats sur un second échantillon biologique est préconisé pour certains examens par les recommandations professionnelles publiées ;

c) Evaluation externe de qualité (EEQ) :

L'objectif de l'EEQ est de contrôler la justesse de la méthode.

Lorsqu'un système de contrôle de qualité externe est disponible pour un examen donné, il doit être utilisé. Ces EEQ peuvent être celles proposées par des organismes nationaux ou internationaux (18).

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

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

(18) Article L. 6221-9 du code de la santé publique.

2. Le prélèvement

Les laboratoires de biologie médicale réalisant des examens de génétique ont des contraintes propres à cette spécialité, en particulier celles :

- de s'assurer de la présence de l'attestation d'information donnée à la personne et du consentement écrit de celle-ci ;
- de rendre le résultat au prescripteur (et non directement à la personne) ;
- de travailler en réseau dans la grande majorité des cas.

Comme pour tout examen de biologie médicale, lorsqu'un laboratoire prélève un patient mais n'exécute pas les examens prescrits, 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 préanalytique et le transport sont de la responsabilité du laboratoire qui réalise le prélèvement (19). Ce dernier doit être en mesure de transmettre les informations cliniques, familiales et biologiques, ainsi que les documents spécifiques à associer (20) (attestation d'information, consentement...).

Un examen peut être réalisé dans un LBM ou peut être transmis pour analyse et interprétation dans un LBM plus spécialisé, si nécessaire. Le recours à ce second LBM doit être signifié au médecin prescripteur.

Lorsque les examens des différentes personnes d'une même famille ne sont pas réalisés dans le même laboratoire, celui qui a réalisé l'examen du cas index doit fournir sur demande le résultat aux laboratoires qui ont en charge les examens des apparentés. Lorsque cela est possible et nécessaire, il doit également fournir un ADN contrôle positif anonymisé 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, du consentement de la personne et des informations relatives (21) :

- 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 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).

(19) Les « bonnes pratiques » pré et postanalytiques. *Annales de biologie clinique* 2002.

(20) Article L. 6211-8, premier alinéa, du code de la santé publique.

(21) Guide des bonnes pratiques ACLF.

3. *La phase analytique des examens de génétique*

Le choix des techniques utilisées repose sur des données de la littérature ou des publications des sociétés savantes. Les techniques sont ensuite à vérifier au laboratoire de biologie médicale.

Les examens de génétique sont en constante évolution, aussi bien au niveau des diagnostics proposés qu'au niveau des techniques utilisées (22). 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 méthodes analytiques 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'un examen a été réalisé dans le cadre de la recherche, il doit être validé par un laboratoire autorisé et un praticien agréé pour être rendu au prescripteur, dans la mesure du possible sur nouveau prélèvement.

(22) 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 examen doit faire l'objet d'une discussion avec le prescripteur (23).

(23) Article L. 6211-8 du code de la santé publique.

5.1. Non-conformité du prélèvement

Tout prélèvement non conforme aux exigences de l'examen prescrit 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 en vigueur 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 manquants.

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 de l'examen génétique*

L'interprétation de l'examen est faite par le praticien agréé. Elle s'appuie sur la mise en relation des résultats de l'examen génétique et les informations cliniques recueillies dans le cadre de la prescription.

7. *Résultat et compte rendu*

7.1. Le résultat

La question du rendu des résultats au patient se pose lorsque l'examen génétique conduit à révéler fortuitement d'autres informations que celles recherchées. Le droit en vigueur (art. 16-10 du code civil et

art. R. 1131-4 du code de la santé publique), pour protéger le patient d'informations inutiles, angoissantes ou dont la révélation n'est pas désirée, n'est pas en faveur de la transmission d'informations autres que celle initialement recherchée et pour laquelle le patient a consenti à la réalisation de l'examen.

Dans ces conditions, il appartient au médecin de déterminer au cas par cas et dans le cadre du colloque singulier avec son patient la conduite à tenir. Il lui est conseillé de prendre l'attache d'un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques telle que mentionnée à l'article R. 1131-5 du code de la santé publique.

Le médecin pourrait être amené à informer le patient des résultats ayant une conséquence clinique connue et en rapport avec l'indication de la prescription. Il pourrait également informer le patient des résultats ayant une conséquence clinique connue, sans rapport avec l'indication de la prescription, en cas d'identification d'une anomalie génétique dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins. En tout état de cause, la délivrance d'une telle information ne pourra se faire qu'avec le consentement exprès du patient.

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 des examens génétiques (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). C'est le LBM qui a réalisé le prélèvement qui demeure responsable de l'examen et doit communiquer le compte rendu au prescripteur.

Pour interpréter 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 et doit indiquer « résultat partiel » ;

b) Le compte rendu :

Pour chaque examen prescrit un compte rendu doit être émis.

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

Le compte rendu est envoyé au médecin ayant effectué la prescription de l'examen.

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

- l'indication de l'examen ;
- le(s) résultat(s) 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'examen 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, s'il y a lieu, et pour les apparentés (examen génétique possible, recommandé, conseil génétique) ;
- les limites de l'interprétation ;
- le compte rendu peut recommander la prescription d'autres examens (24) ;
- si d'autres examens sont en cours ou complètent celui qui a fait l'objet du compte rendu pour la même indication, ce dernier doit le préciser ;
- le compte rendu peut s'accompagner d'une lettre à destination du prescripteur notamment pour :
 - décrire le contexte familial (nom du *propositus*, liens 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.

(24) 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.

Présymptomatique :

Un individu est dit présymptomatique lorsqu'il ne présente pas encore les symptômes de la maladie, mais a un risque proche de 100 % de la 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.

Nota. – 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.