

Document d'information
en vue d'un examen génétique
à visée diagnostique



Au cours d'une consultation, et en fonction de votre histoire familiale, médicale et de vos antécédents, votre médecin a prescrit le séquençage de votre génome ou de votre exome.

Ce document d'information a pour objet de vous expliquer la nature de cet examen génétique ainsi que ses conséquences possibles pour vous et, dans certaines situations, votre famille, en apportant une réponse aux questions suivantes :

1	En quoi consiste l'examen des caractéristiques génétiques ?	1
2	Qu'est-ce que l'ADN, un gène, un génome, un exome ?	2
3	En quoi consiste une maladie génétique ?	3
4	Comment survient une maladie génétique ?	3
5	Qu'est-ce que le séquençage du génome / exome ?	4
6	Quels sont les types de résultats possibles d'un examen génétique ?	5
7	Dois-je informer ma famille et comment ?	6
8	Quelles sont les possibles utilisations ultérieures des échantillons biologiques et des données issues de cet examen ?	7

Ce document complète les explications fournies par votre médecin ou conseiller en génétique qui reste votre interlocuteur privilégié pour poser toutes les questions qui vous aideront à prendre votre décision. Si vous souhaitez bénéficier de cet examen, le médecin vous fera alors signer un formulaire de consentement.

Vous pouvez également consulter le site www.genetique-medicale.fr, conçu par l'Agence de la biomédecine, pour des informations très complètes sur le sujet.

1 En quoi consiste l'examen des caractéristiques génétiques ?

Un examen génétique est un examen de biologie médicale. Son objectif est d'établir le diagnostic d'une maladie génétique, ou de savoir, dans un contexte particulier, si une personne à risque peut transmettre cette maladie à ses enfants.

L'examen génétique qui vous est proposé et qui fait l'objet de ce document d'information consiste à séquencer (c'est-à-dire décoder) l'ADN - acide désoxyribonucléique - qui se trouve dans vos cellules.

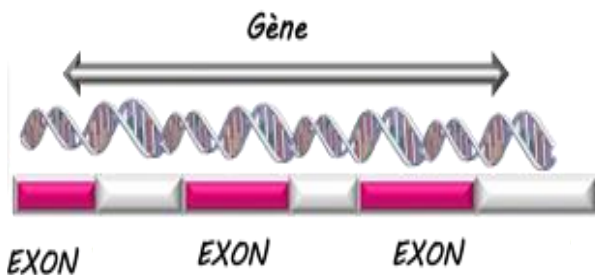
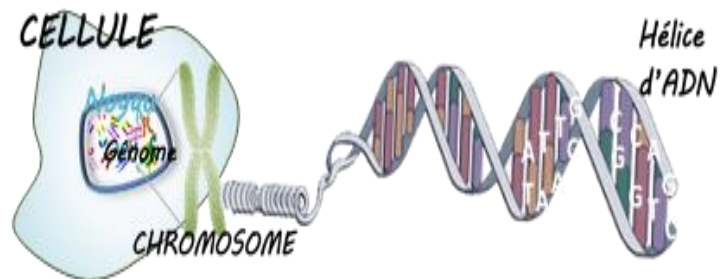
Le plus souvent l'analyse est réalisée à partir d'une prise de sang. Certaines situations particulières nécessitent un autre type de prélèvement comme par exemple de salive, de cellules de la peau ou de cellules musculaires.

2 Qu'est-ce que l'ADN, un gène, un génome, un exome ?

Une infographie, intégrée en fin de document, illustre les éléments décrits ci-dessous.

Le corps humain est composé de milliards de cellules. Tout le matériel génétique d'un individu constitue son génome. Le génome, localisé dans le noyau de la plupart des cellules du corps humain est totalement spécifique à chaque individu. Personne dans le monde n'a un génome identique au vôtre (sauf si vous avez un frère ou une sœur jumeau véritable).

Le génome est l'ensemble de l'ADN qui constitue nos chromosomes. L'ADN s'écrit à l'aide d'un alphabet de quatre lettres A T G C (A pour Adénine, C pour cytosine, T pour thymine et G pour guanine). La séquence d'ADN, ou séquence génétique, forme « le plan détaillé » contenant toutes les informations nécessaires au développement et au fonctionnement du corps.



Composé de plus de 3 milliards de lettres, le génome d'une personne remplirait l'équivalent de 400 dictionnaires.

Un gène est un fragment de ce génome. Il correspond à une information génétique particulière qui aboutit à la production dans la cellule d'un composant nécessaire à son fonctionnement : une protéine. On dénombre environ 20 000 gènes codant des protéines. Chaque protéine a une fonction différente. Par exemple,

l'hémoglobine est la protéine qui sert à transporter l'oxygène dans le sang. D'autres protéines encore interviennent pour définir la couleur des yeux.

Les gènes eux-mêmes sont notamment composés par les exons qui sont le véritable « plan de construction » de la protéine pour laquelle code le gène. L'ensemble des exons du génome est appelé exome. Bien qu'il représente moins de 1 % du génome, c'est dans l'exome que se retrouve la majorité des variations connues pour être responsables des maladies rares. Le reste du génome est dit non codant.

3 En quoi consiste une maladie génétique ?

Le génome de deux personnes est en moyenne identique à 99%. Il y a donc 1% de différences entre elles, appelées variations. Ces variations ainsi que l'interaction de la personne avec son environnement de vie sont à l'origine du caractère unique de chaque être humain. Elles peuvent être fréquentes ou rares, allant du changement d'une seule lettre de l'ADN jusqu'à l'ajout ou la suppression d'un chromosome.

Certaines variations génétiques (par exemple une mutation d'un gène ou une anomalie chromosomique) peuvent perturber la fabrication des protéines. Ces variations génétiques sont dites pathogènes.

Le « plan de construction » de la protéine est en quelque sorte faussé, avec pour conséquence l'absence ou l'excès de production de cette protéine ou une fabrication anormale. La protéine

ne peut donc plus jouer correctement son rôle, ce qui peut provoquer une maladie génétique.

Le caractère généralement rare des variations pathogènes explique pourquoi la plupart des maladies génétiques sont rares. Le grand nombre de gènes dans le génome (20 000) explique pourquoi le nombre de maladies est important (actuellement plus de 6 000 maladies rares d'origine génétique).

La présence de variations génétiques dans votre génome n'aboutit pas toujours à une maladie ; certaines peuvent passer totalement inaperçues ou ne s'exprimer qu'en fonction de votre environnement de vie. La présence d'une telle mutation est associée à un risque plus élevé de développer une maladie.

La maladie peut se déclarer à des âges différents.

4 Comment survient une maladie génétique ?

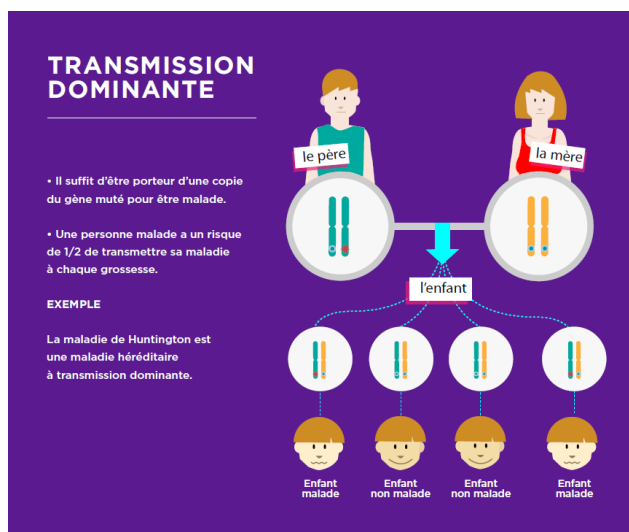
À quelques exceptions près, les gènes sont présents chez un individu en 2 copies, appelées allèles, le plus souvent différentes : un allèle issu de l'ovule et un allèle issu du spermatozoïde. Une variation génétique pathogène peut être transmise d'une génération à une autre et/ou être présente chez plusieurs membres d'une même famille de même génération. Les maladies correspondantes sont des maladies héréditaires.

En fonction du mécanisme génétique, la maladie ne se transmet pas selon le même mode.

Il existe deux principaux modes de transmission :

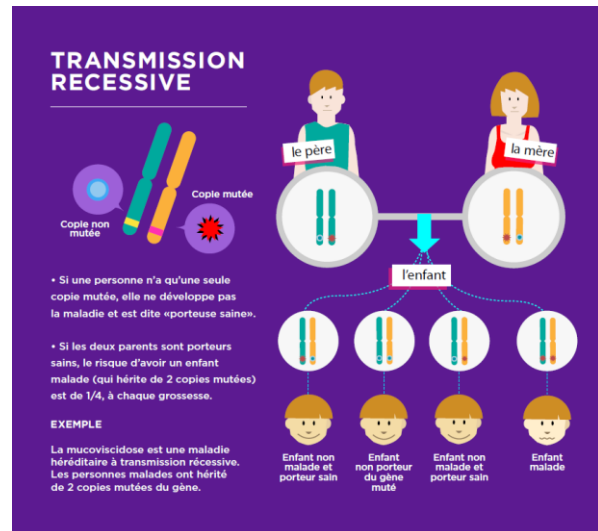
- Une copie (allèle), cause de la maladie, et héritée d'un des parents, suffit pour que la maladie se développe. On parle dans ce cas de transmission dominante.

Source : Agence de la biomédecine
www.genetique-medicale.fr



- Une copie (allèle) cause de la maladie, doit être héritée de chacun des parents pour que la maladie se développe. On parle dans ce cas de transmission récessive.

Source : Agence de la biomédecine
www.genetique-medicale.fr



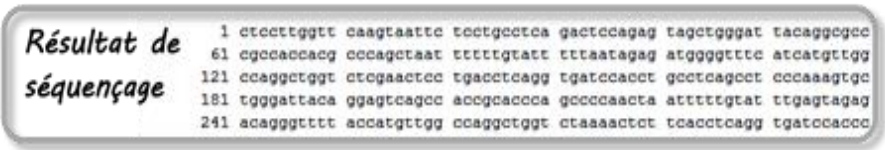
La variation génétique qui la provoquera peut survenir de façon accidentelle lors de la fabrication des gamètes (spermatozoïde, ovocyte), ou bien très tôt après la fécondation. Dans ce cas, la personne issue de ces gamètes ou de cette fécondation peut porter l'anomalie génétique dans toutes ses cellules (y compris dans ses cellules reproductrices) et la maladie pourra concerner ses éventuels descendants.

Votre médecin ou conseiller en génétique vous expliquera le mode de transmission qui vous concerne.

5 Qu'est-ce que le séquençage du génome / exome ?

L'examen génétique qui vous est proposé consiste à lire votre ADN : on parle de séquençage. Il peut porter sur l'ensemble des exons (exome complet) ou de l'ADN (génomome complet). L'objectif est de repérer les variations génétiques qui pourraient expliquer votre maladie.

Le résultat d'un séquençage se présente sous la forme d'une succession des quatre lettres constitutives de la molécule d'ADN, A T G et C (cf. chap. 2).



Bien que la lecture d'un exome ou d'un génome complet soit aujourd'hui possible, son interprétation reste difficile et limitée aux connaissances actuelles. Les grandes quantités de données produites par ces nouvelles technologies sont analysées grâce à des outils informatiques puissants, combinés à l'expertise de bio-informaticiens, de biologistes généticiens et de généticiens cliniciens. Étant donné le grand nombre de variations de chaque individu, le défi dans le cas d'une maladie génétique consiste à identifier la variation en cause de cette maladie, ce qui revient à chercher une aiguille dans une botte de foin. Afin de faciliter cette interprétation, il est souvent nécessaire d'étudier l'ADN des parents, et plus rarement celui d'autres membres de la famille.

6 Quels sont les types de résultats possibles d'un examen génétique ?

Il existe trois types de résultats possibles après un examen de génétique :

1

On identifie une ou plusieurs variations génétiques, dites pathogènes (communément appelées mutations), qui pourraient expliquer votre maladie.

2

On identifie une ou plusieurs variations génétiques mais l'impact de celles-ci sur votre santé n'est pas établi de façon certaine. Dans ce cas, il peut s'avérer utile de compléter votre analyse par d'autres examens de génétique, voire de les poursuivre chez d'autres membres de votre famille – ce qui implique leur accord.

3

Aucune modification ne pouvant expliquer votre maladie n'est décelée à ce jour.

Dans cette situation, si vous êtes d'accord, les données générées par l'examen seront conservées et pourront être réutilisées dans le cadre de la même démarche diagnostique, en fonction de l'évolution des connaissances. Auquel cas, votre médecin généticien vous en informera.

Dans tous les cas, le résultat vous sera communiqué par votre médecin. Votre médecin ou conseiller en génétique vous expliquera et commentera les résultats pour vous guider dans la suite de votre démarche médicale.

7 Dois-je informer ma famille et comment ?

Si l'on découvre que vous êtes porteur d'une anomalie génétique, d'autres membres de votre famille sont susceptibles de l'être également.

En effet, le patrimoine génétique, hérité des parents, est en partie partagé par différents membres d'une même famille (frère, sœur, cousin, cousine, oncle, tante...).

Si les conséquences de cette anomalie génétique peuvent être graves et sont susceptibles de mesures de prévention ou de soins, la loi impose d'informer les membres de votre famille, aussi appelés « la parentèle ».

Ils pourront alors rencontrer en consultation un médecin généticien qui les conseillera sur l'opportunité d'effectuer un examen génétique. Le résultat de l'examen conduira à adapter, au besoin, le suivi médical de cette personne.

C'est le rôle du médecin prescripteur ou du conseiller en génétique de définir qui, dans la famille, présente ou non un risque d'être porteur d'une anomalie génétique familiale. Ce risque est évalué en tenant compte de l'anomalie génétique et du degré de parenté.

Qui informe la famille ? Quels membres de la famille ?

Si on vous diagnostique une anomalie génétique héréditaire pouvant être la cause d'une affection grave (en lien ou non avec la maladie pour laquelle vous êtes venu(e) consulter), pour laquelle il existe des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, vous pourrez en informer directement les membres concernés de votre famille. Si vous ne souhaitez pas le faire, vous pouvez demander au médecin de les informer pour vous.

Ce choix est fait lors de la signature du formulaire de consentement.

Si vous choisissez de les informer vous-même, votre médecin ou votre conseiller en génétique peut vous aider, par exemple à l'aide d'un

document expliquant la maladie et son mode d'hérédité. Si vous en ressentez le besoin, un psychologue pourra aussi vous accompagner dans cette démarche. Enfin, les coordonnées d'associations de malades peuvent vous être utiles pour échanger et bénéficier de leur expérience. Votre médecin pourra vous orienter.

Si vous demandez à votre médecin de procéder à cette information, il enverra aux membres de votre famille une lettre qui ne mentionnera ni votre identité, ni le diagnostic de la maladie, mais qui recommandera de prendre rendez-vous pour une consultation de génétique.

Cette solution, qui permet d'aider certaines familles, n'est toutefois pas la plus appropriée, la communication familiale étant à favoriser.

Si vous refusez que l'information soit transmise par vous-même ou par votre médecin, votre responsabilité civile pourrait être engagée.

En effet, les membres de votre famille concernés, n'ayant pu prendre de dispositions pour bénéficier de soins appropriés, pourraient demander réparation du préjudice subi.

Il est par ailleurs prévu que :

- Vous puissiez demander à ne pas connaître les résultats de votre propre test et déléguer au médecin la transmission des informations aux autres membres de la famille (ce choix peut être fait lors de la signature du formulaire de consentement).
- Vous puissiez demander à ce que ces informations soient transmises anonymement.
- Dans le cas particulier où vous auriez fait un don de gamètes (spermatozoïdes ou ovules), le médecin, si vous l'y autorisez, transmettra ces informations au responsable du centre d'Assistance médicale à la procréation (qui a attribué vos gamètes à un ou des couple(s) infertile(s)), afin de prendre les mesures nécessaires pour les enfants qui seraient nés de ce don.

8 Quelles sont les possibles utilisations ultérieures des échantillons biologiques et des données issues de cet examen ?

Echantillons biologiques

Grâce à l'évolution des techniques de séquençage, la quantité de matériel biologique (nombre de cellules) nécessaire à la réalisation de l'examen est de plus en plus minime. Il se peut donc qu'une partie de l'échantillon prélevé (sang ou autre) soit encore disponible et puisse être réutilisée.

Vous pouvez, à travers le formulaire de consentement, accepter ou vous opposer à cette conservation.

Si vous acceptez, la loi prévoit que cet échantillon puisse être réutilisé :

- Soit dans le cadre de la même démarche de soin (utilisation d'une autre technique, confirmation des résultats) : aucun nouveau consentement ne vous sera demandé.
- Soit dans le cadre de projets de recherche. Ces recherches peuvent concerner directement la pathologie pour laquelle vous êtes venu consulter, une autre pathologie d'origine génétique ou une autre recherche. Dans ce cas, le chercheur a l'obligation de vous informer de son projet de recherche et de vérifier que vous ne vous opposez pas à l'utilisation de vos échantillons pour cette recherche.

Données

De même, les données issues de l'examen génétique (la séquence de votre exome ou de votre génome) sont des données sensibles pour lesquelles une législation particulière s'applique :

- Dans le cas où l'analyse de votre séquence ne livre pas d'informations sur votre maladie, les données seront conservées et pourront être

réanalysées au fur et à mesure de la découverte d'autres informations concernant des gènes potentiellement impliqués dans la maladie.

Aucun nouveau consentement ne vous sera demandé.

- Comme pour les échantillons biologiques, les données issues du séquençage peuvent permettre de faire avancer les connaissances au travers de protocoles de recherche, en particulier sur la génétique.

Si vous en acceptez le principe, vos données pourront être communiquées à d'autres équipes de recherche, privées ou publiques, nationales ou internationales dans le cadre de recherches préalablement autorisées et encadrées selon des garanties appropriées et adaptées assurant leur confidentialité et prévues dans un/une contrat/convention de partage entre l'Inserm et le(s) destinataire(s) des données.

Vous pouvez librement, et à tout moment, sans conséquence pour votre prise en charge médicale, vous opposer à cette utilisation ultérieure à but de recherche, en vous adressant à votre médecin.

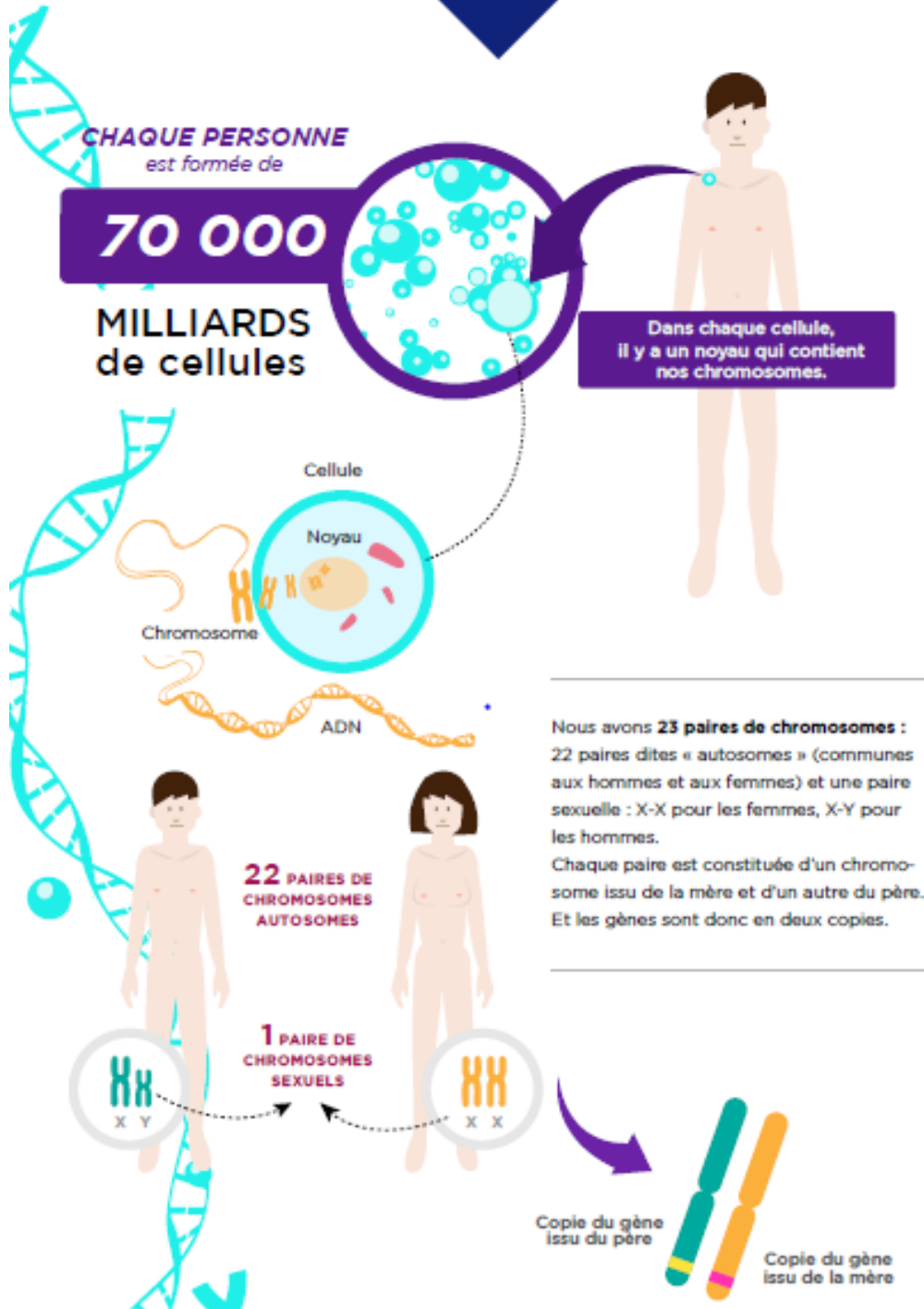
Vous trouverez l'ensemble des informations nécessaires, spécifiques à ces projets sur le site internet du Plan France Médecine Génomique 2025 (<https://pfm2025.aviesan.fr/projets-de-recherche/>). Vous disposez du droit d'obtenir une copie des documents liés au transfert de vos données et serez informé de la finalité de tout nouveau traitement au moment opportun sur le site internet (<https://pfm2025.aviesan.fr/projets-de-recherche/>).

→ Rappel de vos droits

- **Liberté de choix**
- **Droit à l'information** : si vous avez des difficultés pour comprendre les informations qui vont ont été transmises oralement ou par écrit et que vous avez des questions, n'hésitez pas à les poser. Les équipes médicales sont là pour y répondre.
- **Droit d'accès aux données personnelles** : vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.
- **Droit d'opposition à la transmission de vos données** : vous disposez d'un droit d'opposition à la transmission de vos données, y compris des données génétiques et des origines ethniques, couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre des programmes de recherche. Ces droits s'exercent auprès de votre médecin référent/généticien qui seul connaît votre identité.
- **Droit à l'effacement des données** : vous avez le droit, sauf dans un nombre limité de cas, de demander l'effacement de données à caractère personnel vous concernant. Sachez toutefois que les données utiles recueillies préalablement à l'exercice de votre droit d'opposition ou au retrait de votre consentement pourront continuer à être traitées de façon confidentielle pour répondre à une obligation légale et pour ne pas compromettre la réalisation des objectifs de la recherche.
- **Droit à la limitation du traitement des données** : Vous avez le droit de demander de geler temporairement l'utilisation de certaines de vos données. L'objectif de ce droit est d'éviter la diffusion d'informations devant faire l'objet de vérification, en suspendant provisoirement leur traitement pendant la durée nécessaire pour procéder aux analyses.
- **Droit à la pseudonymisation des données et à la confidentialité** : votre identité est protégée. Votre nom ne sera jamais divulgué. La règle du secret médical s'applique à toutes vos données.
- **Droit à la communication des informations relatives à votre santé** : avec votre accord, vous serez informé des éventuelles informations relatives à votre santé.
- **Droit de changer d'avis à tout moment** : sans avoir à vous justifier, sur l'utilisation de vos échantillons biologiques à des fins de recherche en contactant votre médecin référent/généticien.

Source : Agence de la biomédecine www.genetique.medicale.fr

LES NOTIONS POUR MIEUX COMPRENDRE LA GÉNÉTIQUE



Nos 23 paires de chromosomes sont composées par l'ADN : ce filament en forme de double hélice porte les gènes.
Un gène est donc une fraction de l'ADN.

L'ADN est composé de 4 éléments chimiques qui constituent le code de notre patrimoine génétique.
Ce code est composé des 4 éléments suivants :
A (adénine), T (thymine), C (cytosine), G (guanine).

A T C G

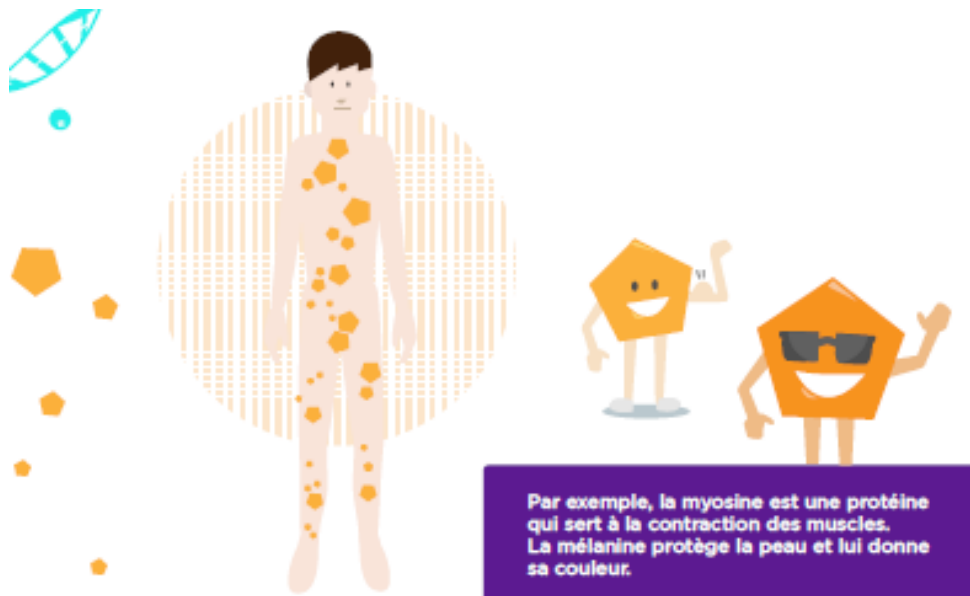
25 000 GÈNES

Sur cet ADN donc dans les chromosomes se trouvent nos gènes : ils forment notre patrimoine génétique, unique à chacun et transmis par nos parents.

C'est **LE MODE D'EMPLOI DE TOUT L'ORGANISME.**

Il dicte son fonctionnement et son apparence.
L'espèce humaine possède environ 25 000 gènes : c'est le génome.

Les gènes indiquent à chaque cellule son rôle dans l'organisme. A partir de l'information qu'ils contiennent, elles synthétisent des protéines indispensables à la vie :
c'est la traduction du code génétique.
Nous produisons des dizaines de protéines différentes. Le fonctionnement de notre corps repose sur ces protéines.



Quand un gène ou un chromosome est modifié ou supprimé : **les protéines concernées sont alors mal ou pas du tout produites.**



Par exemple, quand la myosine est mal produite à cause d'un gène muté, la personne développe une maladie génétique appelée une myopathie, qui entraîne un dysfonctionnement des muscles.



Quand le mode d'emploi de l'organisme (chromosome ou ADN) comporte des erreurs qui provoquent une mauvaise synthèse des protéines et donc des dysfonctionnements, **c'est une maladie génétique héréditaire.**

Source Agence de la biomédecine – www.genetique-medicale.fr



Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

8 rue de la Croix Jarry – 75013 Paris

www.aviesan.fr