

# WMDS 2259

## 1<sup>ier</sup> cours

**Anne De Leener**  
**Nicole Revencu**  
**Yves Sznajer**

**Bienvenue**

**Centre de Génétique Humaine**

Intitulé du Cours	Professeur	Date Q3 2025
Génétique médicale: formation, organisation en Belgique et en Europe Concepts fondamentaux - Introduction à la génétique médicale Spécificité de la consultation génétique : du diagnostic au conseil génétique anamnèse personnelle et familiale, arbre généalogique, symboles consentements éclairés Nomenclature INAMI incluant la prescription d'un test génétique	Yves Sznajer	08/04
Les modes de transmission : mendéliens conventionnels : AD, AR, X-lié, non conventionnel: mitochondrial, mécanismes épigénétiques ,empreinte génomique, expansion de triplets, multifactoriel Pénétrance et expressivité des maladies génétiques Principales techniques génétiques et leurs indications et limites : caryotype conventionnel, moléculaire, FISH, séquençage sanger, NGS ciblés (panels) et non ciblés: whole exome – whole génome	Anne De Leener	15/04
Diagnostic anténatal Principes éthiques	Yves Sznajer	22/04

## Programme – Cours II

Intitulé du Cours	Professeur	Date Q3 2025
Interprétation des résultats des analyses cytogénétiques et de génétique moléculaire; Connaître les types de variants: classification ACMG, outils bioinformatiques, bases de données CLINVAR, GnomAD, Varsome, Decipher Différencier variant germinale /en mosaïque Oncogénétique <b>Partie 1</b>	Anne De Leener	29/04
Oncogénétique <b>Partie 2</b>	Anne De Leener	06/05
Maladies génétiques fréquentes: dépistages: population générale et néonatal et présymptomatiques; <i>CFTR</i> , Drépanocytose (thalassémies), X fragile (et maladies à triplets), hémochromatose, hypercholestérolémie - DPI, préconceptionnel (BeGECS) Maladies rares : définition, plan belge, errance diagnostique, progrès techniques - amélioration diagnostique (nouvelles technologies), Associations de patients, aspects psycho sociaux, Réseau de référence (ERN)	Nicole Revencu, Anne De Leener	13/05
Cas cliniques : Approches cliniques et conseil génétiques cf : Connaître quand et comment prescrire un test génétique (consentement informé, test génétiques chez les mineurs, informations cliniques, etc) Estimer le risque de transmission d'une affection génétique pour le patient et ses apparentés - incluant les notions de base du conseil génétique et en intégrant les concepts de 'pénétrance' et 'd'expressivité'	Anne De Leener, Nicole Revencu	20/05
Préparation Evaluation Questions - réponses	Anne De Leener Yves Sznajder	27/05 - 1h

## ...Chapitres non couverts

- pharmacogénétique
- structure, rôles et fonction des microRNA
- définition et connaissances des région de 'désert génique'
- génétique des populations - isolats

# Pré ambule

Enseigner - Transmettre

- Acquisition des connaissances

  - connaître et comprendre davantage

  - mieux diagnostiquer, mieux soigner, mieux accompagner...éveiller la curiosité,

  - l'envie de découvrir et faire progresser

  - réussir le test d'évaluation

« Toute la suite des hommes pendant le cours de tant de siècles doit être considérée comme un même homme qui subsiste toujours et qui apprend continuellement »

*B. Pascal Préface pour le Traité du vide 1663*

## Extrait des fonctions du médecin

Master en sciences médicales conduit à former un médecin apte à acquérir une expertise particulière dans le dépistage, le diagnostic et le traitement des affections

responsabilités d'assumer les progrès physiques, mentaux et émotionnels jusqu'à maturité en intégrant le bien-être social et environnemental des enfants et de leur famille en connaissant les processus biologiques organiques et systémiques sous-jacents

**Objectifs** : mises en commun et communications des connaissances et compréhensions explorées et/ou obtenues pour

informer

expliquer

l'origine et les mécanismes d'apparition d'une maladie et les indications/recommandations de surveillance afin d'accompagner au mieux le patient, ses apparentés /les familles'

*Supports des Méthodes diagnostiques en fonction de l'âge (pré - /post natal)*

- Connaissances embryologiques
- Approche clinique spécifique: 'syndromologie' - 'dysmorphologie'

## Supports d'investigations

Connaissances cytogénétiques:

science de la génétique qui étudie les chromosomes

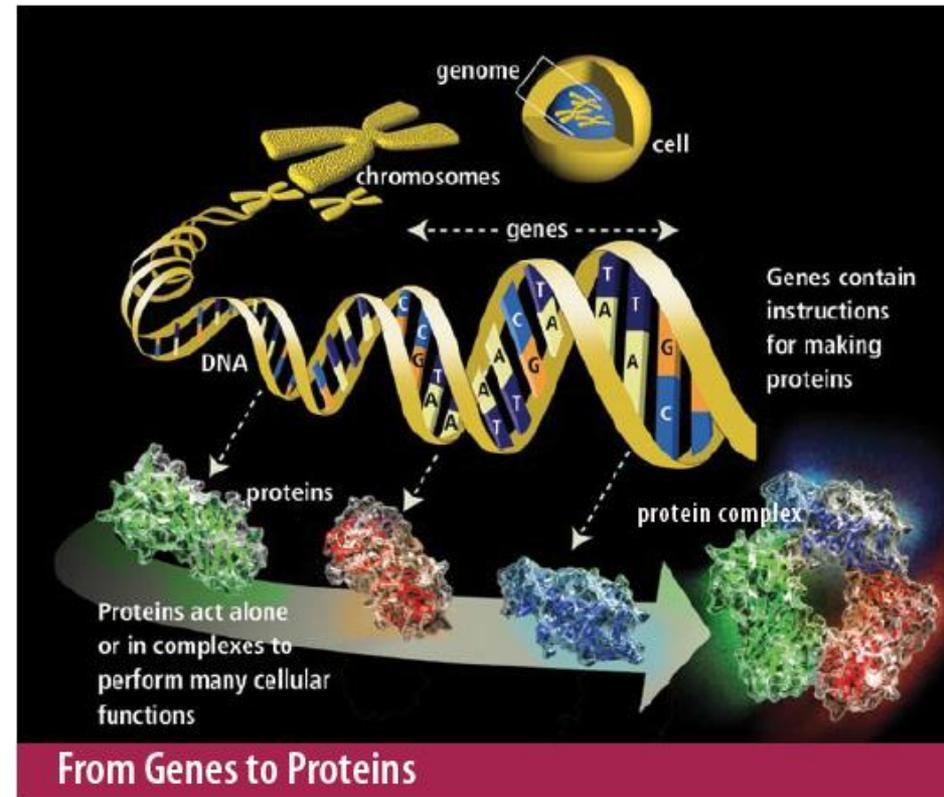
Connaissances génomiques: science de la génétique étudiant les gènes (génétique moléculaire)

structure, composition, expression

dérivant ainsi leur implication dans la survenue de maladies

Connaissances de la biologie cellulaire

voies de signalisation (séquençages ADN)



- Connaissances

biochimiques

protéomiques et transcriptomiques

- Modèles Animaux (orthologues)

- Génétiques des Populations

# Champs d'application de la Génétique médicale

1  
0



Gynécologie-obstétrique

Médecine interne

Prénatal

DPI - Fertilité

Pédiatrie

Adulte

- dépistage
- malformations
- croissance

- stérilités
- fausse-couche répétées

- retards
- malformations
- syndromes

Origine connue  
causes et conséquences

Anomalie chromosomique  
Origine génique

Non encore identifiée

Contribution à la recherche ?

## Médecine générale des « maladies rares » (*Cours 6*)

définition d'une maladie rare: affecte  $< 1/2.000$  individus

des maladies chromosomiques

des maladies héréditaires

des maladies moléculaires

## Population concernée par la génétique

- Troubles de fertilité 10 %
- Fausse-couche 1/8
- Suivi diagnostic anténatal - population générale: point d'appel échographique
- Parents d'enfant avec anomalie congénitale 3%
- Retard intellectuel: léger: 3% - modéré à sévère: 0.5%
- Adulte atteint d'une anomalie congénitale
- Antécédent de maladie héréditaire
- Consanguinité
- 'Risque' lié à l'origine ethnique / géographique

## Population concernée par la génétique

- Anomalie chromosomique 1/200
  - translocation équilibrée 1/250
  - T21

(f âge  
maternel)

**Table 2.1** – Risk of Down syndrome vs. maternal age

Age	20	30	34	36	38	40	42	45
Risk	1 in 1500	1 in 900	1 in 500	1 in 300	1 in 200	1 in 100	1 in 60	1 in 30

- Syndrome chromosomique lié à une micro délétion/duplication  
Ex: del(22q11.2) 1/3000
- Maladies monogéniques TRES variable
  - récessive: Mucoviscidose Htz 1/22
  - Surdité non syndromiques 'Connexines' 1/40
  - dominante: NF1, Rendu Osler 1/2500

## Population concernée par la génétique

- Incidence variable selon les populations
  - **origines ethniques « générales »**
    - Mucoviscidose : 1/22 caucasienne et < 1/50.000 africaine
  - **caractéristiques géographiques pan-ethniques**
    - Hémoglobinopathie & populations historiquement impaludées: Afrique subsaharienne, méditerranéen, Asie
  - **isolats géographiques spécifiques**
    - Maladies finlandaises: Tyrosinémie:1/1800 Lac St Jean: 1/100000
  - **sous-groupes - « isolats » culturels**
    - Juifs ashkénazes : maladie de Tay Sachs, de Gaucher, de Canavan 1/6000 mutations prévalentes - 1/1.000.000 caucasiens

## Population concernée par la génétique

- la demande de recherche de paternité ne se pratique pas en génétique

responsabilité de la médecine-légale

# Démarche

## **L'objectif premier de l'évaluation génétique** **établir un diagnostic étiologique (ou exclure) en l'état des connaissances**

Anamnèse systématique ... génétiquement orientée

Selon indication/contexte:

chaque système ou domaine doit avoir une 'anamnèse' appropriée

exemples: surdités; cardiomyopathies (dilatée, hypertrophique,...)

- Anamnèse individuelle **et familiale**
- Processus de communication visant à intégrer toutes les connaissances liées au diagnostic de la présence d'une maladie génétique ou portant sur le risque de la voir survenir
- Sous entend une mise au point du diagnostic d'une maladie génétique
- information: diagnostic, pronostic, prévention, traitement

## Modes d'hérédité

### Conventionnel

- Autosomique dominant AD
- Autosomique récessif AR
- Lié à l'X (récessif et dominant)

### 'Non conventionnel'

- Mosaïcisme germinale
- ADN mitochondrial
- « Epigénétique »
- Hérité di, poly-, multigénique

hérédité: mode de transmission

risque de récurrence 'a priori'

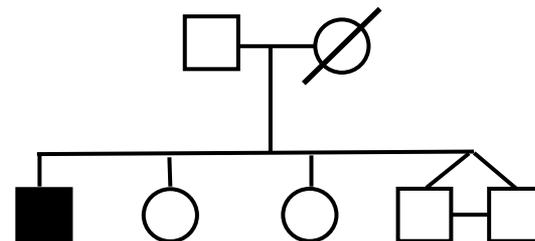
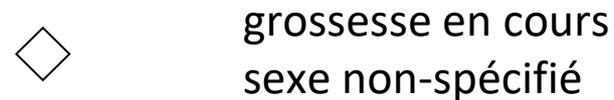
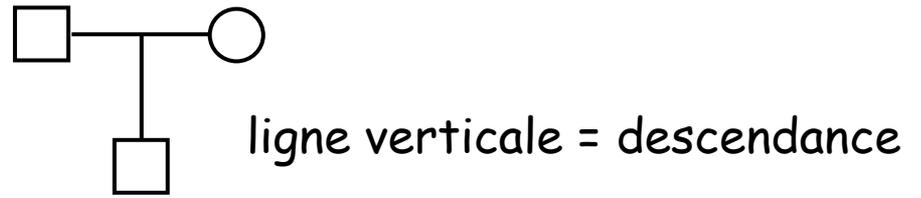
théorème de Bayes

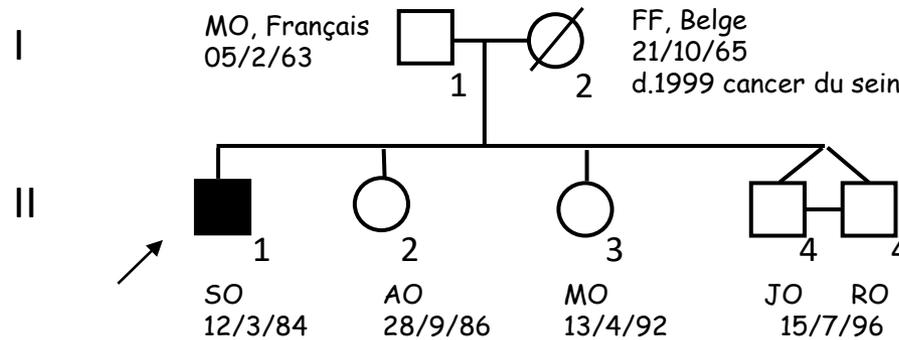
L'histoire doit comporter de manière systématique

1. partir du motif de référence en consultation : diagnostic Clinique posé/postulé, âge de début, progression, nature, obtenir les données médicales objectives
2. Argument en faveur d'une dysfonction particulière (imagerie,...)
3. Présentation isolée ou syndromique ?
4. présence de consanguinité, paternité(s), statut parental; fratrie
5. pays d'origine
6. mode probable d'hérédité conventionnelle : A.D, A.R, liée à X, mitochondrial
7. l'élaboration du pedigree sur au moins 3 générations ...

# Représentation du pedigree : arbre généalogique

- femme indemne
- femme atteinte
- ◐ femme hétérozygote
- ◑ femme conductrice
  
- homme indemne
- homme atteint
- ◑ homme hétérozygote
- 4 4 individus de sexe masculin
- ↖ : cas index, propositus
  
- mariage
- =○ mariage consanguin
  
- ⊘ décédé(e)





- facilite la communication
- nom, prénom, date de naissance, date de décès  
cause de décès, origine
- informations cliniques pertinentes
- les **deux branches de la famille**

## Supplément - Calcul de risque

Phénotype	<i>Non Atteint</i>	<i>Atteint</i>
Génotype	AA ou Aa	aa
Fréquence	$p^2$ ou $2pq$	$q^2 = 1/10.000$

- Affection autosomique récessive touche 1 nouveau-né/10.000
- Quel est le taux de portage dans la population générale ?

## Supplément - Calcul de risque

$$q = 1/100$$

$$\text{donc } p = 99/100$$

$$\text{taux de porteur : } 2pq$$

$$2 \times 99/100 \times 1/100 \approx 1.98\% \text{ (1/50)}$$

On peut calculer la probabilité à priori pour un couple - dont on ne connaît pas le génotype - d'avoir un enfant atteint (couple non consanguin, hors isolat,...)

Limite:            avantage du statut d'hétérozygote  
 (avantage reproductif)

### *Ce que les familles peuvent attendre de la consultation de génétique*

#### *Avant la visite (préparation)*

- demander de fournir toute donnée médicale et tout résultat d'analyse, d'imagerie, de bilan
- demander d'apporter des photographies de l'enfant et d'autres membres de la famille
- prévoir de connaître l'histoire familiale
- Informer de prévoir 1 heure

### Ce que les familles peuvent attendre de la consultation de génétique

#### Lors de la visite

- Préciser le sens de la consultation
- Passer en revue l'histoire médicale et les éléments du développement
- Reproduire le pedigree sur 3 générations
- Réaliser l'examen physique complet (points caractéristiques/typiques?)
- Après obtention du consentement: prendre des photographies

## Ce que les familles peuvent attendre de la consultation de génétique

### En fin de première visite

- faire la synthèse des connaissances disponibles
- expliquer la démarche de mise au point considérée
- préciser les premières conclusions de la consultation
  
- Mettre en place le plan de prescriptions d'analyse (génétique(s) et autres domaines), expliquer les objectifs, nature des investigations et temps nécessaire d'obtention de résultat(s) et le suivi planifié

## *Autoriser la prise de décision...*

- de connaître et mieux comprendre l'origine des problèmes et les rationnelles de prises en charge (et leur conséquence)
- d'orienter en meilleure connaissance de cause sa vie professionnelle (para professionnelle) - soutien de traitements, appui aux démarches de reconnaissance de pathologie
- d'avoir un enfant ou non
- d'interrompre la grossesse
- d'avoir recours à un diagnostic prénatal
- de recourir à la Procréation médicalement assistée ('DPI' - diagnostic pré implantatoire – 'PGD')
- ... avoir le droit de (refuser de) vouloir savoir

- diagnostic non confirmé /absent: fréquent
  - patient index* : trop jeune, atypique, inconnu...sans histoire familiale (sporadique)
  - ex. surdité: taux de détection d'un déterminant génétique: 60%
- pas de région chromosomique ou de chgt moléculaire connu à ce jour
- hétérogénéité génétique
- mode de transmission non conventionnels
- plusieurs modes de transmission (ex. rétinite pigmentaire)
- déterminants multifactoriels

# A quel moment a lieu une consultation de génétique?

- (idéalement) en pré-conceptionnel
- prénatal
- postnatal

- Médecins généticiens – 6 ans de formations post diplôme de médecine - standardisation au niveau européen
- Non obtenus à Chypre et en Espagne
  
- Conseillers en génétique: formation universitaire spécifique
  - validée en Amérique du Nord et au Royaume-Uni: 1992
  - en France depuis 2004
  - non encore reconnue en Belgique

# Organisation de la génétique en Belgique

## Structures - Institutions

- Niveaux d'autorité
  - **Faîtière : Ministère de la santé publique ayant l'art de guérir**  
dans ses attributions

### **Compétence fédérale - nationale**

Reconnaissance de 8 Centres de génétique agréés  
(habilité à réaliser des analyses génétiques dans un cadre  
diagnostic couverts par le système de Santé)

Remboursement INAMI / mutuelle

- UZ Leuven
- UZ Brussel
- UZ Gent
- UZ Antwerpen
- ULB
- ULiège
- IPGosselies
- UCLouvain

- **Ministère de la santé publique ayant l'art de guérir** dans ses attributions

## **II Collège National de génétique**

<https://www.college-genetics.be/fr>

- Autorité nationale définissant la pratique de la génétique médicale
  - organe coordonnateur et régulateur des activités de génétique
    - responsabilités médicales, stratégiques, financières
  - composition
    - chefs de service des 8 centres -1 suppléant/centre
    - représentants de l'INAMI - Comité d'accord

<https://www.college-genetics.be/fr/pour-les-professionnels/recommandations-et-bonnes-pratiques/guidelines.html>



## Guidelines

Home / Pour les professionnels de la santé / Recommandations & Bonnes pratiques / Guidelines

Show: 10

Search:

Fichier	Télécharger
<a href="#">BeSHG CFTR - 2012</a>	→
<a href="#">BeSHG FMR-1 - 2012</a>	→
<a href="#">BeSHG Postnatal Karyotype - 2012</a>	→
<a href="#">BeSHG prenatal consortium_guidelines for NIPT good clinical practice</a>	→
<a href="#">BeSHG prenatal consortium_guidelines for fetal genome-wide sequencing (NGS) in ongoing pregnancies</a>	→
<a href="#">BeSHG prenatal consortium_guidelines for prenatal rasopathy panel</a>	→
<a href="#">BeSHG prenatal consortium_guidelines managing incidental findings detected by NIPT</a>	→
<a href="#">BeSHG prenatal consortium_guidelines prenatal array</a>	→
<a href="#">BeSHG prenatal consortium_table susceptibility loci</a>	→
<a href="#">COVID19_WHO_Laboratory_biosafety</a>	→

### - Niveaux d'autorité/compétence

#### III Formation et certification en génétique

##### Enseignement

- **compétence régionale**: Flandre /Région Wallonie Bruxelles
  - Commission d'agrément de médecins spécialistes en génétique en francophonie (RWB)
  
- ARES (Autorité Régionale Enseignement Supérieur)
  - Facultés de médecine
    - Curriculum universitaire
    - Maître de stages: contrôle du respect des prescrits légaux et des plans de formation - génétique clinique
  - Programmes/contenu d'enseignement/acquis

- Niveaux d'autorité

### **IV « Généticien clinicien reconnu »**

Faîtière nationale - GBS- groupement belge des  
médecins spécialistes

Faîtière européenne - UEMS - section génétique

## 6 Comment peut-on devenir généticien en Belgique ?

- depuis 05 2017 **Arrêté Royal définissant la formation** - assistantat  
6 ans post diplôme de médecine - alignement au niveau européen

60386

MONITEUR BELGE — 31.05.2017 — BELGISCH STAATSBLAD

SERVICE PUBLIC FEDERAL SANTE PUBLIQUE,  
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE  
ET ENVIRONNEMENT

[C – 2017/12282]

23 MAI 2017. — Arrêté ministériel fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes, des maîtres de stage et des services de stage en génétique clinique

La Ministre de la Santé publique,

Vu la loi relative à l'exercice des professions des soins de santé, coordonnée le 10 mai 2015, l'article 88, alinéa 1<sup>er</sup> ;

Vu l'arrêté royal du 21 avril 1983 fixant les modalités de l'agrément des médecins spécialistes et des médecins généralistes, l'article 3, alinéa 2, modifié par l'arrêté royal du 10 février 2008;

Vu l'avis du Conseil supérieur des médecins spécialistes et des médecins généralistes, donné le 26 février 2015 ;

Vu l'avis de l'Inspecteur des Finances, donné le 24 août 2016;

Vu l'accord du Ministre du Budget, donné le 30 novembre 2016 ;

FEDERALE OVERHEIDSDIENST VOLKSGEZONDHEID,  
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN  
EN LEEFMILIEU

[C – 2017/12282]

23 MEI 2017. — Ministerieel besluit tot vaststelling van de bijzondere criteria voor de erkenning van arts-specialisten, stagemeesters en stagediensten klinische genetica

De Minister van Volksgezondheid,

Gelet op de wet betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gecoördineerd op 10 mei 2015, artikel 88, eerste lid;

Gelet op het koninklijk besluit van 21 april 1983 tot vaststelling van de nadere regelen voor erkenning van artsen-specialisten en van huisartsen, artikel 3, tweede lid;

Gelet op het advies van de Hoge Raad van artsen-specialisten en van huisartsen, gegeven op 26 februari 2015;

Gelet op het advies van de inspecteur van Financiën, gegeven op 24 augustus 2016;

Gelet op de akkoordbevinding van de Minister van Begroting van 30 november 2016;

Arrête :

CHAPITRE I<sup>er</sup>. — *Champ d'application et définitions*

**Article 1<sup>er</sup>.** Le présent article précise les critères d'agrément spéciaux pour :

1° les médecins qui souhaitent être agréés en tant que médecin spécialiste pour le titre professionnel particulier de niveau 2 de médecin spécialiste en génétique clinique, tel que visé à l'article 1<sup>er</sup> de l'arrêté royal du 25 novembre 1991 établissant la liste des titres professionnels particuliers réservés aux praticiens de l'art médical, en ce compris l'art dentaire ;

2° les médecins spécialistes qui souhaitent être agréés comme maître de stage en génétique clinique ;

3° l'agrément des services de stage en génétique clinique.

Pour être agréés, les médecins spécialisés en génétique clinique, les maîtres de stage et les services de stage en génétique clinique doivent satisfaire aux normes fixées dans le présent arrêté.

**Art. 2.** Pour l'application de cet arrêté, il faut entendre par:

1° arrêté sur les critères généraux : l'arrêté ministériel du 23 avril 2014 fixant les critères généraux d'agrément des médecins spécialistes, des maîtres de stage et des services de stage ;

2° centre de génétique humaine : un centre de génétique humaine agréé tel que visé à l'arrêté royal du 14 décembre 1987 fixant les normes auxquelles les centres de génétique humaine doivent répondre ;

3° spécialité clinique : soit la médecine interne, soit la neurologie, soit la pédiatrie, soit la gynécologie-obstétrique.

CHAPITRE 2. — *Critères d'agrément spéciaux*  *le médecin spécialiste en génétique clinique*

**Art. 3.** Le candidat spécialiste peut être reconnu comme médecin spécialiste en génétique clinique, soit après avoir suivi le stage tel que visé à l'article 5 si le candidat spécialiste a préalablement obtenu un titre de niveau 2 dans une spécialité clinique, soit après avoir cumulativement suivi les stages tels que visés à l'article 4 et à l'article 5 

#### **1.4. Aptitudes en laboratoire**

1° développer une connaissance approfondie des principes des techniques de laboratoire utilisées dans les tests génétiques;

2° être en mesure d'interpréter les résultats d'analyses cytogénomiques, génético-moléculaires et génético-biochimiques;

3° être en mesure d'interpréter les résultats d'analyses cytogénomiques et génético-moléculaires en génétique du cancer;

4° développer une connaissance approfondie des principes et de la pratique du contrôle de qualité et de l'accréditation du laboratoire.

#### **2. Autres aspects des objectifs finaux**

**2.1. Maintenir de bonnes pratiques médicales dans le domaine de la génétique clinique.**

1° s'engager à un apprentissage tout au long de la vie;

2° apprendre la gestion de la qualité clinique.

#### **2.2. Aptitudes informatico-techniques**

1° développer des aptitudes dans l'utilisation des technologies de l'information.

#### **2.3. Formation au management**

1° acquérir des connaissances dans le domaine des services génétiques;

2° acquérir des connaissances en logistique et en gestion de la qualité;

3° développer la capacité à travailler au sein d'une équipe disciplinaire et des capacités à diriger;

4° développer des qualités pédagogiques eu égard au personnel, aux autres dispensateurs de soins et aux patients.

Vu pour être annexé à l'arrêté du 23 mai 2017 fixant les critères spéciaux d'agrément des médecins spécialistes, des maîtres de stage et des services de stage en génétique clinique.

Bruxelles, le 23 mai 2017.

M. DE BLOCK

# Organisation de la génétique en Belgique

## Structures - Institutions

### Société savante nationale

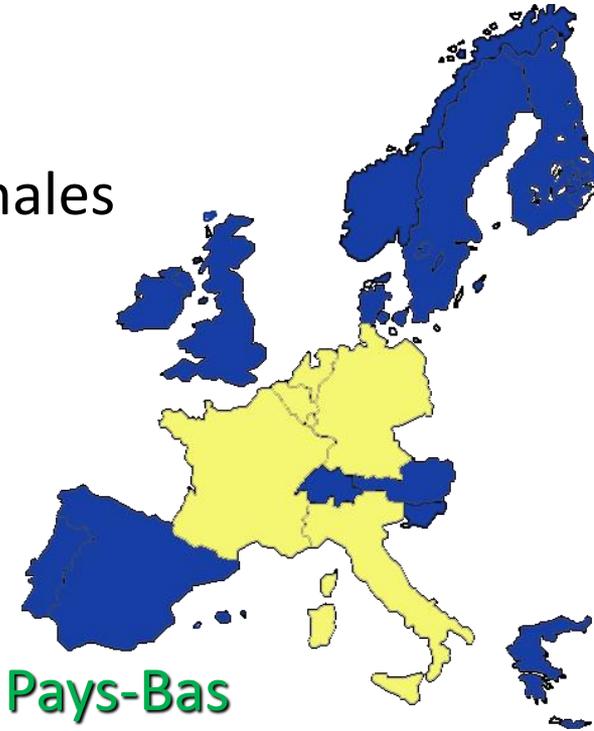
#### **BESHG**

La société scientifique de la génétique en Belgique [www.BESHG.be](http://www.BESHG.be)

- regroupe les représentants des 8 centres
- valide et encadre les reconnaissances/certifications des activités de laboratoires (technologues; responsables scientifiques)
- spontanément ou à la demande du collège national: définit, étudie ou émet des recommandations de mises à jour des pratiques en diagnostic
- Corps consultatif
- Organise la réunion annuelle de la société belge

### U. E. M. S.

- Union Européenne des Médecins Spécialistes
  - European Union of Medical Specialists
  - 'Organisation regroupant les associations nationales
  - des médecins spécialistes
  - siège à Bruxelles
- **1957 EEC Traité de Rome**  
**Fondée en 1958**  
**Belgique, France, Allemagne, Italie, Luxembourg, Pays-Bas**



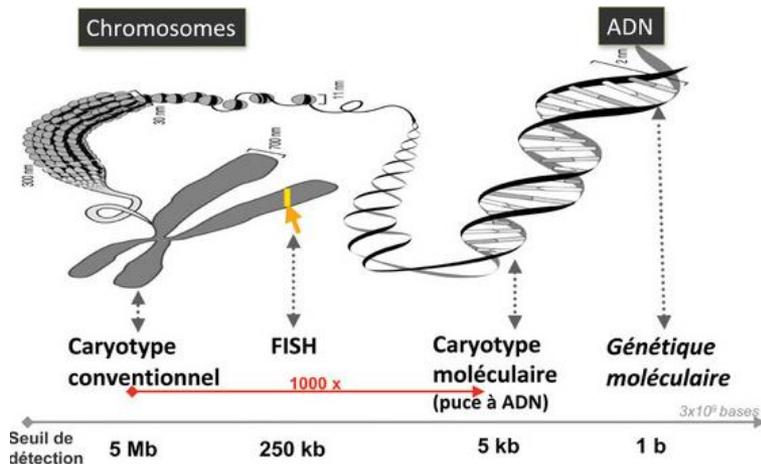
## Missions de l' UEMS

### *Corps professionnel*

- *garant de la promotion du plus haut niveau de formation des Médecins spécialistes médicaux, des programmes/de la pratique et des soins de santé*
- *Promotion/encadrement- 'surveillance' des déplacements des Médecins spécialistes*

*au sein de l'Union Européenne*

*Chaque spécialité médicale et chirurgicale dispose de sa Section correspondante*



## Indications

### caryotype conventionnel

- diagnostic clinique: T21, Turner (syndrome)
- réarrangement chromosomique équilibré
- anomalie chromosomique en mosaïque
- fausses couches à répétition
- hémopathies malignes

### Limites

CNV  
(del/dup)  
< 5Mbs

a	Light microscope	G-banded karyotype	Microarray
Appearance			
Resolution	Entire chromosome	5-10 Mb	50-100 Mb
Number of loci probed	N/A	~500	~0.05-2 million
Variants detected	Aneuploidy, polyploidy	Variants >5 Mb	Copy number variants
Variants per person	0 or 1	0 or 1	10-100s
Diagnostic yield	Low	High	High
Incidental findings	Low	High	High

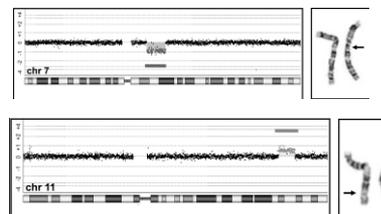
### caryotype moléculaire

(méthode quantitative)

- diagnostic clinique: déficit intellectuel (1<sup>ère</sup> ligne)
- malformations congénitales
- épilepsie
- antécédent connu de CNV
- hémopathies malignes

### Limites

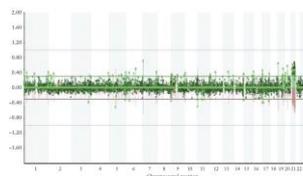
ré arrangement équilibré  
faible taux de mosaïcisme

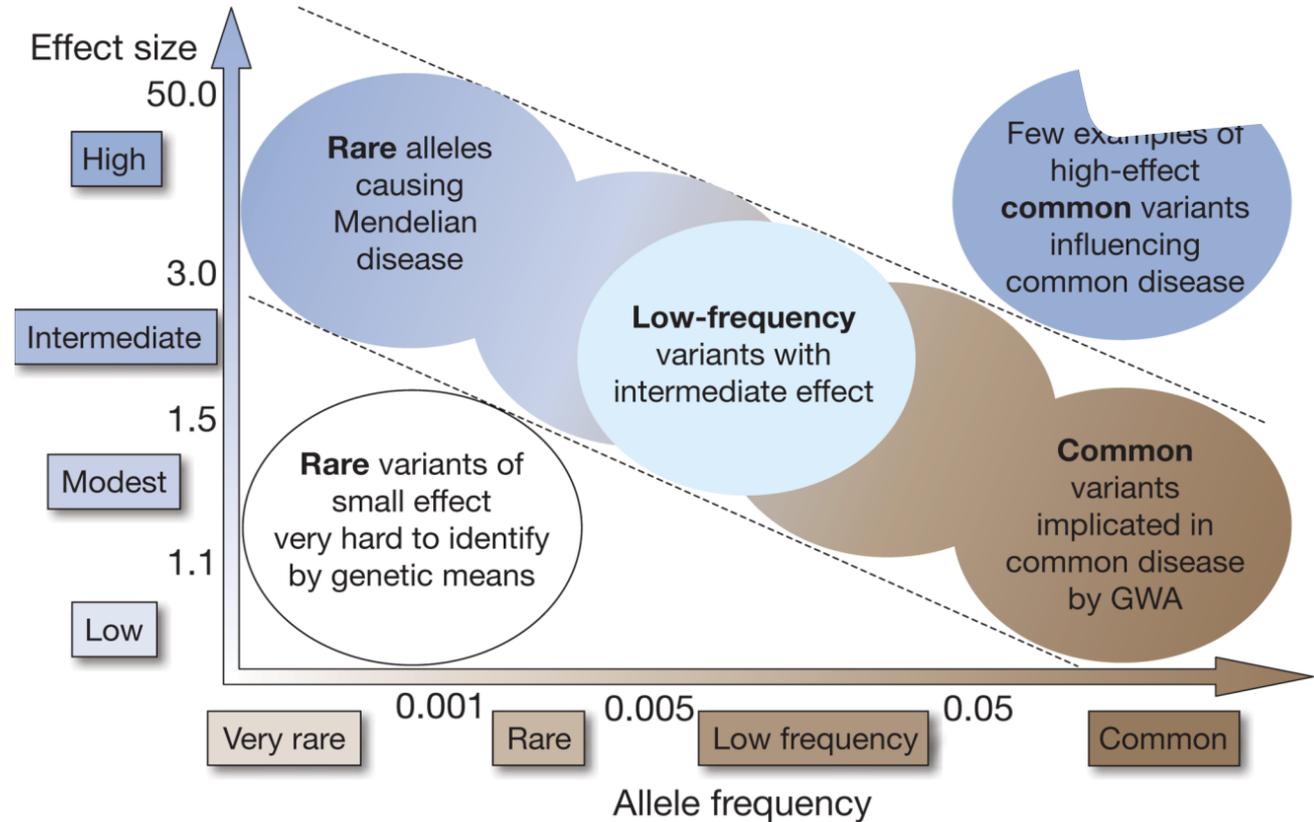
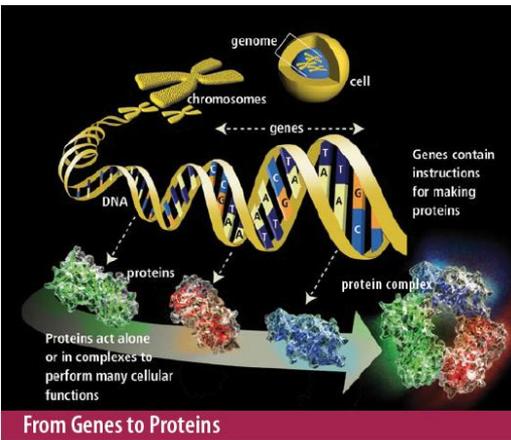


## Investigations cytogénétiques

« Diagnostic yield »

10 - 20%





**Figure 1. Feasibility of identifying genetic variants by risk allele frequency and strength of genetic effect (odds ratio)**

Most emphasis and interest lies in identifying associations with characteristics shown within

# Maladies génétiques $\neq$ Maladies complexes

## Maladie complexe

*Présence ou absence d'antécédents familiaux*

*Fréquence de la maladie*

*Etiologie – mécanisme génétique non connu à ce jour*

## Plusieurs schéma de modélisation d'approches

- étude de concordance(s phénotypique(s au sein de populations de jumeaux exposés (exemples) au même environnement pour permettre de considérer que un /des variant(s génique(s serait causal/distinctif

**Concept d'héritabilité** – donnée statistique permettant d'évaluer la part de la variabilité génétique pour expliquer la variance d'un trait clinique/phénotypique donné au sein d'une population donnée  
(ne définit pas la composante génétique dans le déterminisme du trait)

## Héritabilité n'est pas synonyme d'hérédité

'on parle de 'missing heritability' lorsque les études ne permettent pas de relier un déterminant à un trait phénotypique

## Maladie complexe

Maladie +/- fréquente ( $>1/2.000$ ) causée par un/des déterminants génétiques et non génétiques

Déterminisme multi factoriel : Facteurs génétique + environnemental

## Rationnelle

- Tentative de trouver la cause d'une affection particulière

## Outil

- analyses de larges cohortes de patients porteurs de la même maladie
- Technologie pan génomique – « Genome wide association studies » « **GWAS** »
  - Mise en évidence d'un nombre croissant de facteurs génétiques exerçant une influence sur le risque d'apparition d'une maladie

**Analyse statistique d'association entre un gène, une maladie au sein d'une population mais ne complète pas de données issues d'analyses, investigation(s) biologique(s)**

Exemples:

obésité, hypertension artérielle, diabète de type 2, maladie de Crohn, schizophrénie

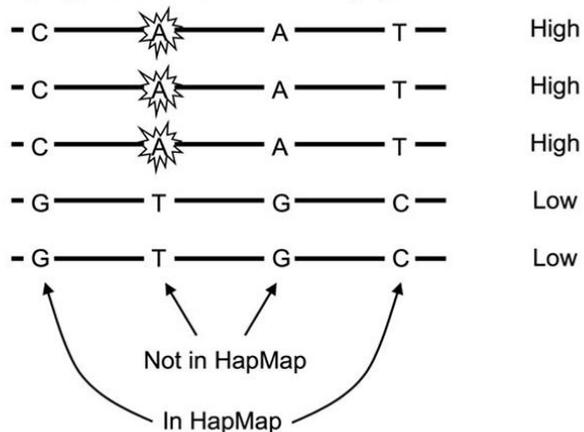
## Objectifs demeurent 'inchangés'

meilleures compréhension(s), connaissance(s) phyiso-pathologique(s) ?, ? ouverture d'études cliniques, thérapeutiques, espoir de prévention ?...

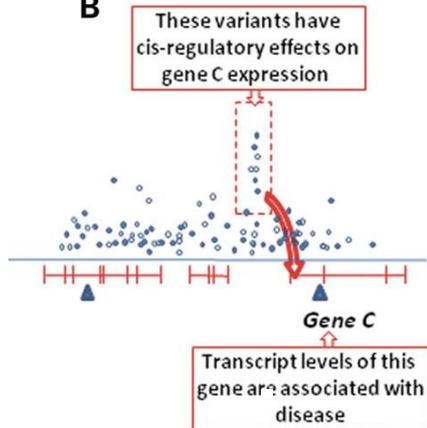
# Support

Genome-wide association studies: potential next steps on a genetic journey

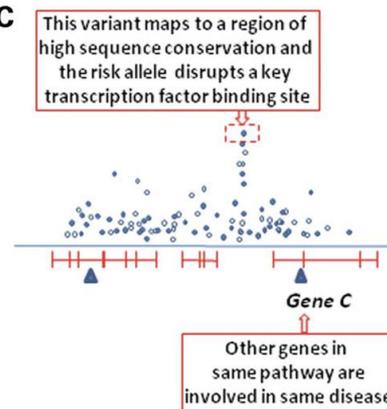
## A Haplotypes in European-derived population



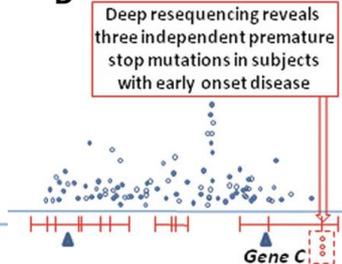
## B



## C

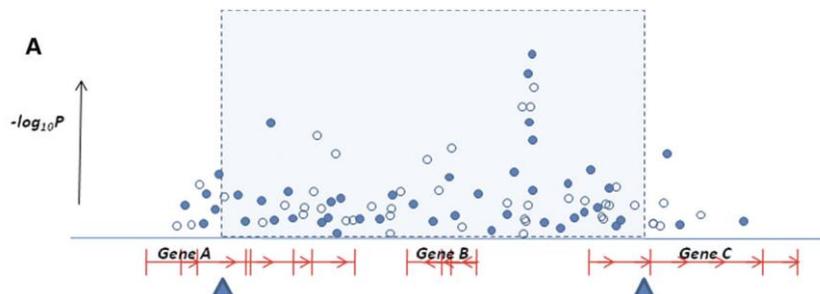


## D



Haplotype	Frequency	Risk
- C —  — G — T —	Rarer	High
- C — T —  — T —	Rarer	High
- G — T — G — T —	Common	Neutral/low
- G — T — G — C —	Common	Neutral/low
- G — T — G — T —	Common	Neutral/low

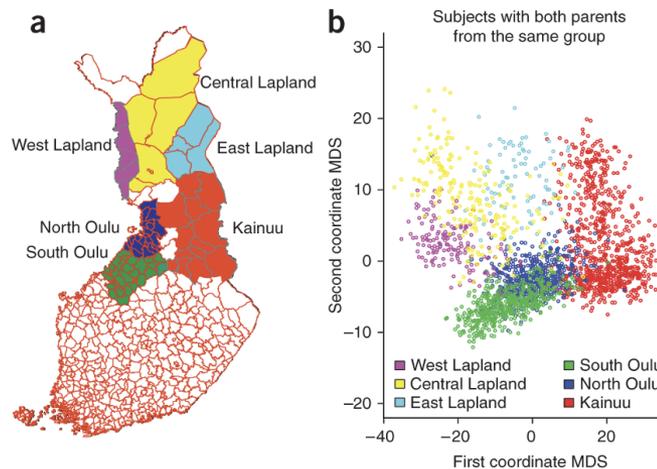
Not genotyped (for starburst haplotypes)  
Genotyped (for other haplotypes)



## Maladie complexe

dans le déterminisme d'une maladie complexe – la composante génétique peut être due à la combinaison de variations génétiques chromosomiques et/ou géniques

### *Etudes de populations*



**Figure 1.**

Linguistic/geographic groups of Northern Finland and their genetic signature. **(a)** Map of Finland with county boundaries. The subjects in NFBC1966 were all born in the two northern provinces. Counties in Northern Finland are color coded to correspond to the six linguistic/geographical groups that can be identified. **(b)** Scatterplot of the two first components identified by MDS on the matrix of genetic similarity between individuals. Only subjects with both parents born in the same population group are plotted, and they are color coded according to the group of origin.

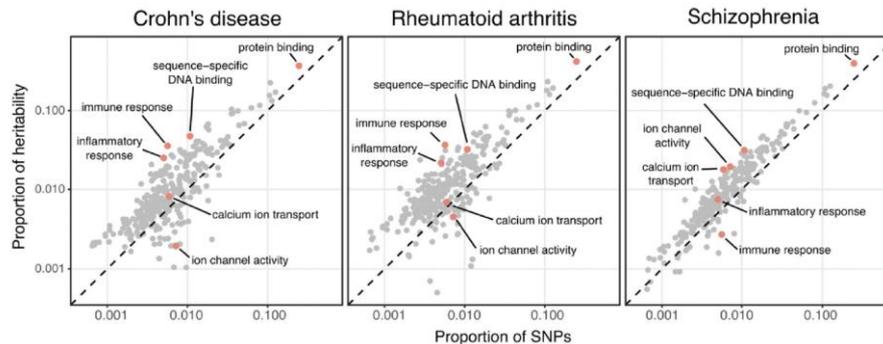
# Maladies génétiques $\neq$ Maladies complexes

## Maladie complexe

Dans le déterminisme d'une maladie complexe:

la composante génétique peut être due à la combinaison de variations génétiques chromosomiques et/ou géniques

*Certaines peuvent exercer un impact plus important que d'autre(s) (effet protecteur ou délétère)*



Estimates of heritability and number of loci for several complex traits

Disease	Number of loci	Proportion of heritability explained	Heritability measure
Age-related macular degeneration <sup>72</sup>	5	50%	Sibling recurrence risk
Crohn's disease <sup>21</sup>	32	20%	Genetic risk (liability)
Systemic lupus erythematosus <sup>73</sup>	6	15%	Sibling recurrence risk
Type 2 diabetes <sup>74</sup>	18	6%	Sibling recurrence risk
HDL cholesterol <sup>75</sup>	7	5.2%	Residual* phenotypic variance
Height <sup>15</sup>	40	5%	Phenotypic variance
Early onset myocardial infarction <sup>76</sup>	9	2.8%	Phenotypic variance
Fasting glucose <sup>77</sup>	4	1.5%	Phenotypic variance

\* Residual is after adjustment for age, gender, diabetes.

### Type de facteur:

- SNV 'single nucleotid variant'
- CNV 'variation du nbre de copies'

### Fréquence du facteur:

- on parle de SNP 'single nucleotid polymorphism' si SNV est retrouvé >1%

### Effet du facteur:

dans la séquence codante / non condante,...

# Maladies génétiques $\neq$ Maladies complexes

*Risque de développer une maladie donnée*  
*f fréquence de risque de l'allèle*

*Risque de développer une maladie*

*Pénétrance complète*

*incomplète*

<0.01%

40%

Risque lié à la fréquence de l'allèle

TRES rare

Etudes GWAS

***Pénétrance:***

***Probabilité de développer un phénotype donné à un âge donné lorsqu'on est identifié porteur du génotype relié à une entité***

***Estimation d'un risque absolu***

## Maladie complexe

Dans le déterminisme d'une maladie complexe – la composante génétique peut être due à la combinaison de variations génétiques chromosomiques et/ou géniques

### Postulat théorique:

`l'additivité des facteurs de risque de petit effet qui peut expliquer la survenue de ces maladies' – modèle polygénique additif

Ne tient pas compte de l'interaction des gènes et/ou de leurs produits

sont construites par le calcul d'un score

`genetic risk score'

« **Polygenic risk scores (PRSs)** » aggregate the many small effects of alleles across the human genome to estimate the risk of a disease or disease-related trait for an individual

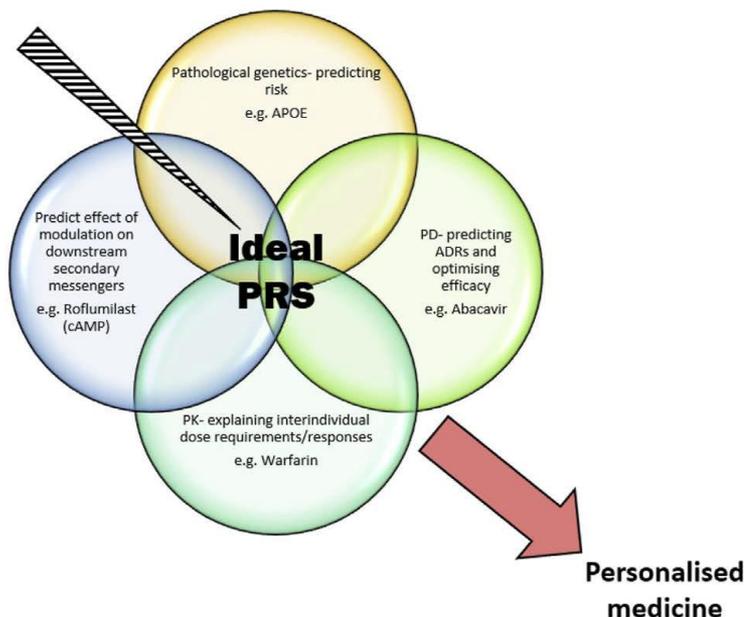
*The potential benefits of PRSs include cost-effective enhancement of primary disease prevention, more refined diagnoses and improved precision when prescribing medicines*

# Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps

Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance\*

**Common features of PRSs:**

- Identify larger populations of individuals at risk than rarer monogenic mutations.
- Can show comparable or even greater patients at risk than monogenic mutations.
- Small effect sizes of individual SNPs
- Generated from increasing sample size genome wide association studies.
- Variability of effect SNPs across ethnicities



**Table 1 | Future objectives for responsible use of PRSs by communities, researchers, and clinicians**

	Short term (present-5 years)	Long term (>5 years)
<b>Establish benefits</b>	Determine clinical utility for diagnostic refinement, risk prediction	Adopt standards within professional societies that make risk information from PRSs actionable
	Quantify cost effectiveness for specific-use cases and across health systems	Create internationally federated informatic platform for implementation of PRSs to standardize data workflows and clinical pathways
	Complement clinical-based lifestyle recommendations	PRSs to standardize data workflows and clinical pathways
<b>Mitigate risks</b>	Incorporate context and cultural competence into return of PRSs	Minimize stigmas related to PRSs via broad, persistent public engagement
	Improve ancestral representation to decrease existing disparities	Monitor and enforce accountability of the use of PRS to support racist and eugenic ideologies
	Ameliorate societal risk with interdisciplinary expertise and antidiscrimination regulations	
<b>Close gaps</b>	Advance analytic methods and study design	Educate medical students and HCPs-in-training in application and bioethics
	Focus on equity and inclusion	Promote translation and build research capacity in low-middle-income countries or other settings that lack resources
	Train specialists and public stakeholders	
	Enable translational applicability and HCP communication	
	Develop clear, flexible, and interoperable regulatory frameworks	

**Box 1** Resources needed to progress from current findings of GWA studies.

- Large samples in diverse populations for multiple diseases/traits.
- Complete knowledge of common variation across the genome in multiple populations.
- Methods to interrogate efficiently structural variation in large samples.
- Improved sequencing technology and/or other methods for interrogating low frequency variation.
- Computational methods to interpret sequence data from large samples.
- Expression data from densely genotyped human samples and covering diverse tissue types.
- Improved genome annotation, especially of non-coding regions.
- Relevant and validated functional assays for associated genes.
- Tractable animal models or highly relevant *in vitro* models in which human causal variants can be assessed.
- Coordinated assessment of environmental exposures and disease outcomes in large cohorts with DNA samples available.
- Computational tools for comprehensive assessment of G×G and G×E joint effects.
- Assessment of the role of epigenetics in the inherited risk of disease.

# Indications des analyses génétiques

- **Nomenclature INAMI**
- **Guidelines (BeSHG)**
- **Bonne utilisation des analyses de génétique (voir également cours spécifique « prénatal »)**

# Indication des tests de génétique: nomenclature INAMI 2013

- Nomenclature INAMI (remboursement des soins de santé):

- **Chapitre VII - Anatomicopathologie et examens génétiques**

Anatomicopathologie - Article 32 (dernière version 01/03/2020) -> **article 33 Ter** (01/07/2019) Tests de biologie moléculaire sur du matériel humain pour des affections acquises qui sont associés à une spécialité pharmaceutique inscrite au chapitre VIII de l'arrêté royal du 1 février 2018

- **Examens génétiques - Article 33** (dernière version 01/03/2020): prestations qui requièrent la qualification d'un médecin généticien
- les examens de l'article 33 sont remboursés s'ils sont effectués par un laboratoire appartenant à un des 8 centres de génétique humaine agréés sur base de l'arrêté royal du 14 décembre 1987, et si ils sont effectués par un médecin autorisé à les effectuer par le Ministre de la Santé Publique
- **Examens génétiques - Article 33bis** (dernière version 01/07/2011): tests de biologie moléculaire sur du matériel génétique humain pour des **affections acquises**= principalement la biologie moléculaire somatique (cancérologie), mais également la recherche de la mutation Facteur V de type Leiden, du facteur II (G20210A) ou le rhésus foetal dans le sang maternel...
- Les prestations de l'article 33bis sont considérées comme des prestations pour lesquelles la compétence exigée est celle de spécialiste en biologie clinique, médecin spécialiste en anatomie-pathologique ou celles des médecins repris à l'article 33.

# Indication des tests de génétique: nomenclature INAMI 2013

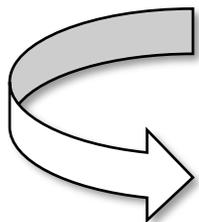
- Nomenclature INAMI (remboursement des soins de santé):
- **Chapitre VII - Anatomopathologie et examens génétiques**
- **Examens génétiques - Article 33bis** (dernière version 01/07/2011): tests de biologie moléculaire sur du matériel génétique humain pour des **affections acquises**= principalement la biologie moléculaire somatique (cancérologie), mais également la recherche de la mutation Facteur V de type Leiden, du facteur II (G20210A) ou le rhésus foetal dans le sang maternel...
- Les prestations de l'article 33bis sont considérées comme des prestations pour lesquelles la compétence exigée est celle de spécialiste en biologie clinique, médecin spécialiste en anatomie-pathologique ou celles des médecins repris à l'article 33.

## Demande d'analyse génétique:

### Besoin de renseignements cliniques!

- Selon l'article 33 de la nomenclature INAMI en vigueur, les examens de génétique (sauf en cas de diagnostic prénatal) doivent avoir été prescrits au patient par un médecin travaillant dans le cadre du "Conseil Génétique" dans un centre agréé de génétique humaine (-> médecin généticien).
- A.R. 10.11.2012" (en vigueur 1.1.2013) "§ 4. Pour chaque examen génétique, un rapport circonstancié est rédigé et adressé au médecin prescripteur, avec mention des analyses effectuées." "A.R. 10.11.2012" (en vigueur 1.1.2013) + "A.R. 00.00.2020" (en vigueur 1.0.2020) "§ 5. Pour être facturés à l'AMI, les examens génétiques remplissent les conditions suivantes :
- 1° être prescrits au patient par le médecin que celui-ci a consulté;
- 2° la **demande d'analyse génétique comporte** :
  - a) le nom, le prénom, l'adresse et la date de naissance du patient;
  - b) le nom, le prénom et le numéro d'identification du prescripteur;
  - c) le formulaire clinique dûment complété. Ce formulaire clinique est mis à la disposition des prescripteurs par le centre de génétique. Les prescriptions sont conservées pendant le délai visé à l'article 1er, § 8, par le médecin visé au § 2;
- Dans ce cadre strictement légal, toute analyse de génétique (cytogénétique et / ou moléculaire) doit donc être accompagnée de **renseignements cliniques précis et détaillés**, éléments indispensables permettant au généticien d'orienter les techniques et analyses à réaliser, et de les justifier auprès de l'INAMI.

3° sur base des indications cliniques, le médecin visé au § 2 peut décider de réaliser les examens les plus indiqués, voire de refuser jusqu'à la totalité des analyses prescrites."



En fonction des renseignements cliniques fournis par le clinicien, le généticien peut valider la demande d'analyse, la modifier et éventuellement la compléter afin de répondre au mieux au besoin du patient.

Accréditation des laboratoires (Norme BELAC ISO 15189)

"A.R. 10.11.2012" (en vigueur 1.1.2013) " § 6. Le laboratoire satisfait aux exigences de qualité suivantes : 1° être en possession, au plus tard le 1er janvier 2014, de l'**accréditation ISO 15189**, ou de toute autre accréditation satisfaisant à des normes européennes ou internationales de laboratoire équivalentes, pour minimum 80 % des prestations effectuées. Pour les prestations pour lesquelles il n'existe pas d'accréditation, le laboratoire fournit la preuve du suivi d'un système interne de contrôle de qualité; 2° le laboratoire fournit chaque année la preuve de sa participation aux contrôles de qualité internes et externes afin de satisfaire aux normes de qualité nationales, européennes ou internationales; 3° jusqu'à l'obtention de l'accréditation visée sous 1° , le laboratoire fournit la preuve qu'il met sur pied un système de contrôle de qualité."

- ! Règles diagnostiques
- Les analyses sont remboursées par l'AMI lorsqu'elles sont prescrites pour une indication reprise sur une liste limitative établie annuellement par le Conseil supérieur de Génétique humaine et présentée pour approbation au Comité de l'assurance de l'INAMI au plus tard le 31 janvier de chaque année
- <https://gentest.healthdata.be/>
- Les centres de génétique déterminent les critères selon lesquels les analyses génétiques (fréquentes) sont prescrites, et ces guidelines sont revus périodiquement
- **Good Practice Guidelines (BeSHG):**
  - <https://www.college-genetics.be/fr/pour-les-professionnels/recommandations-et-bonnes-pratiques/guidelines.html>
  - Guidelines for CFTR gene analysis
  - Guidelines for FMR1 analysis
  - Guidelines for gene analysis for HBOC
  - Guidelines for postnatal karyotyping
  - Summary of prenatal array guidelines
  - Summary of NIPT guidelines
- La nomenclature INAMI détermine également le prix auquel le laboratoire facture l'analyse génétique. Ces analyses sont largement remboursées par les mutuelles (ATTENTION AUX PATIENTS SANS MUTUELLE).

# Guidelines for postnatal karyotyping

- **Indications for standard postnatal karyotyping** (chromosome analysis)
  - Clinical suspicion of a chromosomal disorder (e.g. Down syndrome, Turner syndrome, Klinefelter syndrome)
  - Couples with 3 miscarriages at age < 38yrs or with 2 miscarriages at age < 33 yrs
  - Couples entering an IVF program
  - Male or female gamete donors
  - Parents of a foetus with an abnormal karyotype
  - Known chromosomal aberration in the family
  - Suspicion of a balanced translocation
  - Aberration detected with molecular karyotyping for which a standard karyotype could shed more light on the nature of the aberration (e.g. marker chromosome, unbalanced translocation)
  - Suspicion of chromosomal mosaicism in an individual

## I. Indications de l'analyse de gène *CFTR* - diagnostic

- Sujets avec une mucoviscidose classique (CF)
- Sujets avec une forme clinique atypique de mucoviscidose et/ou un test à la sueur limite
- Nouveau-nés souffrant d'ileus méconial ou présentant une élévation de la trypsine immunoréactive (IRT) -> dépistage néonatal!
- Foetus avec anses intestinales hyperéchogènes et/ou les parents
- Hommes atteints d'infertilité et agénésie bilatérale des canaux déférents (CBAVD)
- Sujets avec affections du spectre du gène *CFTR* (p.ex. bronchectasies disséminées, pancréatite chronique, rhinosinusite chronique, aspergillose bronchopulmonaire allergique)

## **II. Indications de l'analyse du gène *CFTR* - statut de porteur**

- Sujets avec risque accru par rapport à celui de la population générale
- Sujets dont la descendance présente un risque accru du fait de la consanguinité (dans des populations spécifiques)
- Sujets dont le conjoint/partenaire est soit atteint, soit porteur de mucoviscidose
- Homme entamant un programme de fécondation in vitro (FIV)
- Donneur de gamètes féminin ou masculin

- L'analyse du gène *FMR1* n'est pas indiquée dans le cadre d'un screening préconceptionnel systématique
- Cette analyse ne peut être réalisée que dans les cas suivants :
- Indications for *FMR1* analysis (**diagnostic**)
- Individuals of either sex with developmental delay or unexplained intellectual disability
- Women who have reproductive or fertility problems
- Individuals with the suspected diagnosis of fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS)
- Indications for *FMR1* analysis (**carrier testing**)
- Individuals at risk for being carrier because of a family history of either i) fragile X syndrome or possible X-linked mental retardation; or ii) fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS); or iii) premature ovarian failure
- Women entering an IVF program
- Female gamete donors
- Le taux de portage de prémutation est estimé à 1/280 femmes et 1/800 hommes

- Désir de grossesse: dépistage de portage mucoviscidose chez les couples à risque (voir recommandations INAMI) et hémoglobinopathie (population africaine)
- Dépistage de l'amyotrophie spinale (couple consanguin).
- Dépistage de mutations à haute prévalence dans la population juive ashkénaze (portage tay-sachs: 1/30, certains recommandent également la maladie de Canavan: 1/40)
- Mise en place dépistage maladies récessives pour la population générale - BEGECS
- Consultation « pré-nuptiale »

## 2019: Dépistage génétique préconceptionnel pour la population générale

- « carrier screening » - 1200 maladies AR et liées à l'X
- Pas encore remboursé par l'INAMI / a charge du couple (1550 euros)



### AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9240

#### Dépistage génétique généralisé en contexte de procréation. Vers une mise en œuvre responsable dans le système des soins de santé

In this advisory report, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on the criteria that need to be applied in preconceptual genetic testing for severe autosomal and X-linked recessive diseases for couples planning a pregnancy.

This report aims at providing healthcare authorities and healthcare professionals with specific recommendations on the scientific and ethical issues that need to be considered in view of a responsible implementation of preconceptual genetic testing in a reproductive context. The report specifically discusses the framework underpinning the appropriate introduction of such testing and suggests inclusion criteria for diseases that could be targeted by the screening process: (i) severity, (ii) age of onset, (iii) prevalence, (iv) selection of mutations based on clinical significance and (v) treatability.

Version validée par le Collège de  
Février 2017<sup>1</sup>

#### I INTRODUCTION ET QUESTION

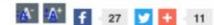
Le dépistage en population vise à identifier les porteurs « en bonne santé » d'une maladie récessive alors qu'à priori, ceux-ci ne présentent aucun risque accru sur la base de leurs antécédents familiaux. Leur risque d'être porteur est lié à la prévalence de la maladie dans la population. Une maladie autosomique récessive se manifestera à un âge précoce ou plus

### LA BELGIQUE LANCE UN TEST POUR DÉTECTER LES 1 200 MALADIES POTENTIELLES D'UN FUTUR ENFANT

synthèse de presse bioéthique

23 juillet 2019

• Diagnostic prénatal



C'est un premier pas vers le diagnostic préconceptionnel en Belgique. A partir d'octobre, les huit centres génétiques du pays proposeront « aux personnes désirant enfanter » de « se soumettre à un test afin d'évaluer le risque que leur futur bébé souffre d'une maladie rare ». Ce test, le diagnostic préconceptionnel, vise à détecter les risques de maladie de l'enfant à naître avant même sa conception, ce qui le distingue du diagnostic prénatal (ou DPN) réalisé sur des fœtus.

Avis 9240 du conseil supérieur de la santé (2017)

## NIPT : good clinical practice guidelines

### • Good clinical practice with NIPT as a **screening tool**

- NIPT is the first tier screening tool for prenatal screening for fetal trisomy 13, 18 and 21.
- Pre-test counselling with information about the different screening options and their possibilities and limitations is required.
- Informed consent has to be obtained.
- NIPT does not replace the first trimester fetal ultrasound for measurement of the nuchal translucency (NT) and identification of fetal malformations; **fetal ultrasound should be performed before** NIPT screening to ascertain whether there is an indication for another prenatal test or for additional genetic counselling.
- In case of ultrasound abnormalities, including NT >95 percentile, invasive techniques (chorionic villus sampling or amniocentesis) are indicated.
- Acquiring pre-NIPT family history by means of pedigree information is standard practice to make sure that no other prenatal test is indicated.
- Referral of a patient with a positive NIPT for **invasive prenatal diagnosis by amniocentesis** is necessary.
- Accreditation of genetic labs offering NIPT and regular peer review on a national level (Prenatal Working group of the Belgian Society of Human Genetics) is required.
- If NIPT is used beyond the scope of trisomy 13, 18 and 21, appropriate genetic counselling is required.

- The validity and clinical utility of NIPT as a screening tool for fetal sex chromosome abnormalities is **not established**, therefore they are not included in the report.
- NIPT should be **performed with caution**:
  - o in case of a multiple pregnancy or a pregnancy with a vanishing twin
  - o if the patient has (had) cancer o if the patient recently had heparin therapy or a blood transfusion
  - o if the patient has had immunotherapy, a stem cell transplant or an organ transplantation
- Incidental findings (= findings which are not directly related to the indication for which the NIPT was performed, e.g. an fetal aneuploidy of a chromosome other than 13, 18 and 21 or a genetic anomaly in the mother) should be handled according to the “Belgian guidelines for managing incidental findings detected by NIPT”.
- In case of incidental findings that are likely to be valid and have obvious clinical utility, referral for genetic counselling is required.
- • The fetal fraction (= proportion of fetal cell-free DNA) is determined as a standard quality control parameter that is taken into account while interpreting all NIPT results.

Tout médecin sera confronté dans sa pratique quotidienne à la prescription d'une analyse génétique

- Il est fondamental de prendre le temps de discuter des différents résultats possibles, de leur impact, des limitations des tests, et des délais de réponse
- Des consultations de conseil génétique spécialisées existent et permettent de vous aider à prendre en charge les patients et leur famille

## TESTS GENETIQUES

≠

## TESTS MEDICAUX

**I.**  
**Genetique: mutation présente ou absente**

**Med.: dosage normal ou anormal**

**II.**  
**Genetique patient → informations**

**Med.: patient malade → traitement**

**III.**  
**Genetique**

**Med.: diagnostic pour un patient malade**

- **diagnostic pour un patient malade**
- **diagnostic présymptomatique ( patient sain )**  
si pas de traitement → procédure à 5 phases cf examens préopératoires et soins postopératoires
- **diagnostic prédictif ( patient sain à risque )**
- **Évaluation de risque pour la descendance**

**IV. Med: diagnostic ne concerne que le malade**

**Genet: diagnostic implique souvent un risque pour d'autres membres de la famille**

## Analyse génétique effectuée à l'étranger

- Les 8 centres de génétique éditent une liste annuelle des analyses effectuées en Belgique (disponible sur le site de la BeSHG)
- Le coût de ces analyses est pris en charge par l'INAMI (ticket modérateur +/- 10 euros)
- ATTENTION aux patients n'ayant pas de mutuelle
  
- Lorsqu'une analyse n'est pas disponible en Belgique, le centre de génétique peut envoyer l'échantillon ou l'ADN à l'étranger. L'INAMI rembourse difficilement les analyses effectuées à l'étranger, et le coût est pris en charge pas le centre de génétique

- Les règles de bonne pratique médicale en génétique recommandent de ne pas tester les mineurs d'âge, **sauf si le test génétique oriente la prise en charge médicale**, ou si une grossesse est en cours (recommandations sur le site de la Belgian Society of Human Genetics - [www.beshg.be](http://www.beshg.be))

Dépistage présymptomatique / prédictif: voir cours spécifique

Les analyses génétiques **présymptomatiques** ne se pratiquent que dans le cadre d'une procédure de prise en charge qui débute par une consultation de génétique médicale (procédure en 5 étapes).

- L'ISO 15189 spécifie les exigences de qualité et de compétence applicables aux laboratoires de biologie médicale.
- Audits externes par un organisme indépendant (Belac = Belgische Accreditatie-instelling)
- **Notion de conformité de l'échantillon:**
  - Tube ou autre matériel utilisé pour le prélèvement
  - Temps et conditions d'acheminement au laboratoire
- **et de la prescription d'analyse!**
  - Nom du prescripteur
  - Données du patient
  - Date
  - Informations cliniques pertinentes
  - Analyse demandée
- **N'hésitez pas à contacter le centre de génétique pour toute information complémentaire**

**Consentement éclairé à une analyse génétique**

PATIENT		PARENT ou REPRESENTANT LEGAL	
Prénom	_____	Prénom	_____
Nom	_____	Nom	_____
Adresse	_____	Adresse	_____
Date de naissance	_____	Date de naissance	_____
Telephone	_____	Telephone	_____
Family N°	_____	Family N°	_____

Je soussigné (patient/parent/représentant légal), consens à ce que soit prélevé le ou les échantillon(s) nécessaire(s) (par exemple sang veineux, frottis buccal, biopsie autre tissu:.....), et que de l'ADN, des cellules cultivées et/ou un autre échantillon soient stockés en vue d'étudier mon état/celui de mon enfant/ou d'un individu dont je suis légalement responsable, ou d'un membre décédé de ma famille.

- afin de:
- effectuer une analyse "sélective" d'un/des gène (s) connus pour être associé(s) à mon état (analyse d'un gène unique ou limitée à un panel de gènes)
  - effectuer une analyse "non sélective" du génome (par exemple CGHarray ou SNParray, séquençage massif en parallèle d'exome /de génome)
  - prendre part à l'étude de recherche intitulée \_\_\_\_\_
- autre: \_\_\_\_\_

pour le diagnostic: \_\_\_\_\_

Je comprends qu'une analyse "non sélective" pourrait conduire à la découverte fortuite de résultats génétiques non liés à la condition pour laquelle elle a été réalisée. Je  suis d'accord d' /  je ne veux pas être contacté(e) en cas de découverte fortuite d'une anomalie dans un gène causant une affection pour laquelle une action préventive est possible (par exemple: gènes impliqués dans le cancer héréditaire, ou les maladies cardiaques), pour autant que cette information soit évaluée comme étant médicalement importante et utile selon les données de la littérature scientifique et les bonnes pratiques médicales au moment de l'analyse. Je suis d'accord que ces résultats me seront expliqués en consultation de conseil génétique dans un centre de génétique certifié.

Je sais que les personnes de l'institution y étant autorisées pourront inspecter mes dossiers médicaux afin de collecter les informations nécessaires pour interpréter les résultats des tests génétiques. En signant ce document, j'autorise l'inspection de mes dossiers médicaux dans le respect de la législation relative à la protection de la vie privée.

Je comprends que le partage sécurisé de données médicales et génétiques avec des scientifiques experts/collaborateurs (externes) est crucial pour améliorer nos connaissances des modifications et des mécanismes génétiques de la biologie humaine. Je comprends que le partage et l'évaluation des données médicales et génétiques par des experts (extérieurs) peut conduire à de meilleurs soins de santé en général et à l'amélioration de la prévention et des moyens thérapeutiques et particulier. En signant ce document, j'autorise le partage sécurisé et dépersonnalisé de mes données génétiques et des données médicales pertinentes dans le respect de la législation relative à la protection de la vie privée.

Je suis d'accord que l'échantillon(s) et/ou les données générées par les analyses peuvent être utilisés, de manière dépersonnalisée, dans le cadre de projets de recherche académique, ou comme matériel de contrôle, et peuvent être partagés avec d'autre(s) expert(s) scientifiques/collaborateurs interne(s) ou externe(s) expert afin d'améliorer notre compréhension de la biologie humaine.

Je comprends que ces données peuvent être publiées dans des revues scientifiques, ou communiquées à des réunions scientifiques, et je consens donc à leur publication anonyme. Je reconnais n'avoir aucun droit sur des avantages commerciaux hypothétiques (par exemple de brevets).

Je  consens /  ne consens pas à la publication de photos de moi-même/mon enfant nommé ci-dessus, ou de la personne nommée ci-dessus, et dont je suis légalement responsable.

Je comprends que j'ai le droit de retirer mon consentement à tout moment, sans conséquences négatives pour moi ou la personne dont je suis responsable, ou pour mon/son suivi et soins médicaux. Je comprends également que les échantillons et/ou des données fournies avant mon retrait ne peuvent être supprimées.

**À REMPLIR PAR LE PATIENT, PARENT OU REPRESENTANT LEGAL**

Je confirme avoir été bien informé des objectifs et du type de test sélectionné ci-dessus qui devrait être réalisé pour la maladie génétique mentionnée ci-dessus.

J'ai reçu les informations nécessaires du professionnel de santé soussigné et lu le dépliant d'information correspondant. J'ai eu le temps et la possibilité de poser des questions et je suis satisfait des réponses et des explications supplémentaires que j'ai reçues.

Prénom	_____
Nom	_____
Date	_____
Signature	_____

**À REMPLIR PAR LE PROFESSIONNEL DE SANTÉ**

Je confirme avoir informé et répondu aux questions du soussigné patients / parent / tuteur, au mieux de mes capacités concernant les résultats possibles et les limites du/des test(s) sélectionné(s) ci-dessus, qui devraient être entrepris pour la maladie génétique mentionnée ci-dessus.



Prénom	_____
Nom	_____
Date	_____
Signature	_____

## Consentement éclairé en vue d'une analyse génétique

PATIENT (cas index)		MERE, PERE et/ou REPRESENTANT LEGAL**	
Nom		Nom	
Prénom		Prénom	
Adresse		Date de naissance	
Date de naissance		Nom	
Téléphone		Prénom	
#ID Famille		Date de naissance	

Je soussigné, patient/parent ou représentant légal,

**consens** au prélèvement du/des échantillon(s) corporel(s) requis suivants: sang, frottis buccal, biopsie, autre\* :  
 .....chez \*:# :.....  
 et à ce que de l'ADN, des cellules cultivées et/ou l'échantillon d'origine soient stockés.

**Afin de:**

- effectuer une analyse "ciblée" du/des gène(s) connu(s) pour être associé(s) à la condition sous nommée (gène unique ou panel de gènes limité)
- effectuer une analyse de l'ensemble du génome " non ciblée " (CGH array, SNP array ou séquençage massif en parallèle du mendéliome / de l'exome / du génome)\*\*
- autre :.....

**en vue de** l'étude de l'affection/du diagnostic suspecté suivant :.....

**dont est atteint\*** : .....

\*compléter par la (ou les) proposition(s) suivante(s) : moi-même / mon enfant / mon fœtus / l'individu dont je suis légalement responsable / un membre décédé de ma famille.

\*\*biffer les mentions inutiles

### Analyse Génétique dans un but diagnostique:

**Interprétation médicale des résultats:** Je comprends que les personnes autorisées de l'hôpital/du centre de génétique peuvent inspecter mon dossier médical dans le but de recueillir des renseignements médicaux nécessaires pour interpréter les résultats des tests génétiques, et ce, dans le respect de la législation relative à la protection de la vie privée.

**Découvertes fortuites :** Je comprends qu'une analyse génétique pourrait conduire à la découverte fortuite de résultats génétiques étrangers à la condition pour laquelle le test a été réalisé.

**Je suis d'accord** /  **je ne suis pas d'accord** d'être informé(e) de(s) découverte(s) fortuite(s) médicalement utiles qui pourraient être ainsi faites (telles que des anomalies dans un/des gène(s) impliqué(s) dans le cancer, les maladies cardiaques ou d'autres troubles génétiques, et évaluées comme étant médicalement importantes et utiles selon les données de la littérature et les bonnes pratiques médicales au moment de l'analyse). Je comprends que ces résultats secondaires me seront transmis et expliqués en consultation de conseil génétique.

### Partage des données en vue de l'amélioration de l'interprétation médicale des résultats des analyses génétiques à des fins diagnostiques et dans le cadre de la recherche académique:

Je comprends que le partage des données médicales et génétiques avec des experts/collaborateurs scientifiques, est crucial pour améliorer nos connaissances sur les liens entre les variations génétiques, les mécanismes de la biologie humaine et la survenue de maladies. Je suis informé que le partage des données médicales et génétiques et leur évaluation par des experts peut conduire à un meilleur diagnostic pour moi-même ou d'autres personnes, de meilleurs soins de santé en général et à l'amélioration de la prévention et des moyens thérapeutiques en particulier.

- possibilité de découverte fortuite



## Ré analyse des données

**Je suis d'accord** /  **Je ne suis pas d'accord** que mes données génétiques et les données médicales pertinentes sélectionnées, soient partagées de manière dépersonnalisée ou anonymisée (choix en fonction de l'objectif de la **collaboration**) avec des experts scientifiques/collaborateurs, et ce dans le cadre de projets approuvés par les comités d'éthique pertinents.

Je comprends que les connaissances sur les mécanismes de la biologie humaine et des maladies, ainsi que l'analyse et l'interprétation des résultats génétiques évoluent. La ré-analyse des données pourrait révéler un nouveau diagnostic.

**Je suis d'accord** /  **Je ne suis pas d'accord** que mes données génétiques et mes données médicales pertinentes soient ré-analysées dans le cadre de projets de recherche approuvés par les comités d'éthique pertinents.

**Je suis d'accord** /  **Je ne suis pas d'accord** d'être contacté si un diagnostic est fait dans ce contexte de ré-analyse.

**Je suis d'accord** /  **Je ne suis pas d'accord** d'être contacté si une découverte fortuite est faite dans ce contexte de ré-analyse.

**Je suis d'accord** /  **Je ne suis pas d'accord** que l'(les) échantillon(s) susnommé(s) soi(en)t utilisé(s) dans le cadre de projets de recherche ou comme matériel de contrôle d'une manière anonymisée, et qu'il(s) soi(en)t partagé(s) avec d'autres experts scientifiques/collaborateurs afin d'améliorer en permanence notre compréhension de la biologie humaine, et ce le cadre de partenariats académiques ou de projets approuvés par les comités d'éthique pertinents.

Je comprends que les données peuvent être publiées dans des revues scientifiques, ou communiquées lors de réunions scientifiques, et donc  **je consens**,  **je ne consens pas** à leur publication anonyme.

Je comprends que je retiens le droit de changer ou retirer mes consentements à tout moment, et ce pour les différents points détaillés ci-dessus, et que l'enfant devenu majeur pourra modifier les choix faits par ses parents le concernant. Le retrait de mes différents consentements sera sans conséquences négatives sur la prise en charge médicale non-génétique de la personne concernée par ce consentement. Je comprends que mon retrait ne peut concerner des résultats et des informations obtenus avant la date de ma demande. Je comprends que ma participation est bénévole et ne pourra en aucun cas m'apporter des avantages financiers.

A remplir par le patient, le(s) parent(s) ou le représentant légal		
Je confirme avoir été bien informé(e) sur les objectifs et le type d'analyse ci-dessus sélectionnée(s) qui sera/seront réalisée(s) dans le cadre de la condition susmentionnée. J'ai reçu les informations nécessaires de la part du professionnel de santé et/ou ai lu le dépliant d'information correspondant. J'ai eu le temps et la possibilité de poser des questions et je suis satisfait des réponses et des explications que j'ai reçues.		
Nom		
Prénom		
Date		
Signature		

A remplir par le professionnel de santé		
Je confirme avoir informé et répondu aux questions du soussigné patient/parent/tuteur, au mieux de mes capacités concernant les résultats possibles et les limites des tests ci-dessus sélectionné(s) et qui seront réalisés dans le cadre de la condition susmentionnée.		
Nom		
Prénom		
Date		
Signature		

**La co-signature du document implique que tous les signataires ont fait les mêmes réponses aux questions ci-dessus. Dans le cas contraire, veuillez remplir un consentement séparé (dans ce cas ne pas compléter <sup>u</sup>).**

*La présente version a été approuvée par les Comités d'Éthique de l'Hôpital Erasme ; de l'HUDERF et Faculté médecine UCLouvain*

## Syndrome évoqué (en clair) :

### Consentement pour une première recherche de mutation dans une famille (Panel 26 gènes)

Consentement établi en trois exemplaires [1 pour l'intéressé(e), 1 pour le(s) destinataire(s) des prélèvements, 1 à conserver dans le dossier]

Je soussigné(e) : .....

né(e) le : .....

certifie avoir reçu du Docteur Nicolas Janin / Anne De Leener une information compréhensible concernant la prédisposition génétique au cancer évoquée dans ma famille. Je l'autorise à me prescrire une prise de sang pour rechercher une anomalie susceptible d'expliquer cette prédisposition.

J'ai compris les points suivants :

- 1) Les analyses faites font appel aux techniques de la génétique moléculaire et leur réalisation peut demander plusieurs mois.
- 2) Mon ADN sera conservé le temps nécessaire.
- 3) Les recherches seront effectuées de manière strictement confidentielle et ne pourront être communiquées qu'au(x) médecin(s) que je désignerai.
- 4) Un résultat faussement négatif est possible : l'absence de mutation détectable n'élimine pas l'hypothèse d'une prédisposition génétique.\*
- 5) Un résultat positif confirme la prédisposition génétique et permet d'envisager de tester les membres de ma famille souhaitant savoir s'ils ont hérité ou pas de la même anomalie.
- 6) Outre les gènes responsables la maladie m'amenant à consulter, les techniques utilisées étudient les gènes impliqués dans d'autres syndromes de prédisposition au cancer (26 gènes au total).
- 7) Dans l'hypothèse où l'analyse génétique devait révéler une prédisposition génétique au cancer autre que celle pour laquelle j'ai consulté, je serai informé du résultat si les risques sont élevés et qu'il existe une prévention efficace. Dans les autres cas (entourer l'option choisie) :
  - a. je souhaite laisser au médecin décider de la pertinence clinique pour moi-même et/ou pour ma famille de ce résultat inattendu ;
  - b. je souhaite être informé dans tous les cas ;
  - c. je souhaite ne pas en être informé.
- 8) Je peux décider à tout moment de faire interrompre la recherche en cours ou bien de ne pas en connaître le résultat. Toutes les données me concernant pourront être détruites à ma demande.
- 9) Je serai informé(e) dès que les analyses seront terminées (quel qu'en soit le résultat).
- 10) Le résultat des analyses génétiques me sera communiqué dans le cadre d'une consultation avec le Docteur Nicolas Janin / Anne De Leener.
- 11) J'accepte que Madame Anne-Françoise GILLARDIN, l'infirmière sociale du service de génétique, prenne contact avec moi dans le cadre du suivi de mon dossier génétique.

Fait à :

Date :

Signature du Médecin prescripteur

Signature de l'intéressé(e):

\* Ce point 4 peut aujourd'hui être rayé dans de nombreuses situations.

Fin du premier cours

A la semaine prochaine



UCLouvain BRUXELLES



[anne.deleener@saintluc.uclouvain.be](mailto:anne.deleener@saintluc.uclouvain.be)  
[nicole.revencu@saintluc.uclouvain.be](mailto:nicole.revencu@saintluc.uclouvain.be)  
[yves.sznajer@saintluc.uclouvain.be](mailto:yves.sznajer@saintluc.uclouvain.be)