

# **Bonnes Pratiques**

**Pour les applications cliniques du Séquençage à haut débit (SHD)**

**Document de consensus suisse  
de la Société suisse de génétique médicale (SSGM)**

**Version 1  
Décembre 2014**

# Sommaire

1. Introduction générale
2. Les maladies mendéliennes et le séquençage à haut débit (SHD): applications et champ d'action
3. Conseil génétique, prescription et consentement éclairé
  - 3.1. Introduction
  - 3.2. Conseil génétique pré-test SHD
  - 3.3. Consentement éclairé du patient en vue d'une analyse par SHD
  - 3.4. Conseil génétique post-test SHD
4. Standards de qualité spécifiques au séquençage à haut débit (SHD)
  - 4.1. Introduction
  - 4.2. Principe de territorialité
  - 4.3. Aspects pratiques de l'étape laboratoire
  - 4.4. Analyse bioinformatique
    - 4.4.1. Introduction
    - 4.4.2. Définition de la région d'intérêt
    - 4.4.3. Qualité des données et couverture de l'analyse
    - 4.4.4. Annotation des variants
  - 4.5. Contrôle qualité
5. Rapport intermédiaire et rapport final de l'analyse par séquençage à haut débit (SHD)
6. Stockage des données
7. Références
8. Annexes: Modèles de Consentement éclairé du patient
  - 8.1. Formulaire «Information au patient»
  - 8.2. Formulaire «Consentement éclairé du patient en vue d'une ou plusieurs analyses génétiques»

*Comité de rédaction: Dr. Albarca Aguilera (PhD), Prof. Antonarakis (MD, PhD, FMH, FAMH), Dr. Blouin (PhD, FAMH), Dr. Fokstuen (MD, FMH), Prof. Gallati Kraemer (PhD, FAMH), Dr. Guipponi (PhD), Dr. Hammar (PhD), Prof. Hurst (MD, PhD), Dr. Makrythanasis (MD, PhD), Prof. Mauron (PhD).*

*Relecture : Dr. Filges (MD, FMH, FAMH)*

## **1. Introduction générale**

Durant ces dernières années a eu lieu un développement fulgurant d'une technique qui permet de séquencer plusieurs gènes simultanément, tout l'exome, voire le génome entier, ce qui rend leur analyse moléculaire toujours plus efficace, rapide et plus abordable : le séquençage à haut débit (SHD).

Le développement du SHD a été rendu possible grâce à, entre autres, le développement de nouveaux séquenceurs « à haut débit » qui ont la capacité de lire plusieurs millions de séquences en parallèle. Il existe sur le marché plusieurs types de séquenceurs à haut débit avec des capacités plus ou moins élevées. Dans l'immédiat, ces progrès permettent l'application clinique du SHD à but diagnostic pour les maladies génétiques mendéliennes. Dans un futur proche, ils vont également permettre l'application du séquençage à haut débit en pratique clinique pour les maladies génétiques multifactorielles/polygéniques sous forme d'une médecine prédictive et personnalisée.

Comparé à la méthode de séquençage classique par Sanger ou aux différentes analyses des chromosomes, le séquençage à haut débit est de loin l'analyse génétique la plus exigeante. Des connaissances et une compréhension approfondies de la technique elle-même, ainsi que des domaines du génome humain et de la médecine génétique sont nécessaires pour être en mesure d'effectuer un conseil génétique approprié, d'analyser et interpréter les résultats, et d'accomplir le traitement bioinformatique des résultats. Il faut également que la gestion et le stockage des données (de l'ordre de téraoctets -  $10^{12}$  octets) issues de ces analyses soient adaptés aux besoins des analyses par SHD. Par conséquent, des mesures de bonnes pratiques doivent être mises en place afin de garantir que l'application clinique du séquençage à haut débit apporte un réel bénéfice aux patients.

La loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)<sup>1</sup> et l'ordonnance sur l'analyse génétique humaine (OAGH)<sup>2</sup> définissent un cadre légal général s'appliquant aux analyses génétiques en Suisse. Le document de référence pour le remboursement des prestations de laboratoire dans le cadre de la loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal, 832.10)<sup>3</sup> est la Liste des Analyses (voir annexe 3 de l'Ordonnance du DFI sur les prestations de l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie, 832.112.31)<sup>5</sup>. Ce présent document a été élaboré dans le contexte de l'introduction du SHD dans la Liste des Analyses. Il se base sur des expériences pratiques effectuées en Suisse, ainsi que sur des documents « Bonnes Pratiques » qui sont actuellement déjà en vigueur dans différents autres pays, tels que l'Angleterre, les Etats-Unis et la Belgique<sup>6-8</sup>.

Etant donné la constante et rapide évolution de cette technique, ce document, qui s'applique spécifiquement à l'application clinique du séquençage à haut débit pour les maladies génétiques mendéliennes et au cadre décrit dans le chapitre suivant, ne peut pas prétendre donner des réponses à long terme et doit être mis à jour de façon régulière.

## **2. Les maladies mendéliennes et le séquençage à haut débit (SHD): applications et champ d'action**

Le principal objectif d'une analyse par séquençage à haut débit est de répondre à la question clinique précise correspondant au tableau clinique du patient. L'analyse par séquençage à haut débit (SHD) peut être envisagée en pratique clinique lorsque l'un des critères suivants est rempli:

- Il s'agit d'une maladie mendélienne causée par différentes mutations dans un gène de grande taille (> 10 exons). Exemple : dystrophie musculaire de Duchenne
- Il s'agit d'une maladie mendélienne hétérogène (c'est-à-dire causée par différentes mutations dans au moins deux gènes). Exemples : rétinite pigmentaire, cancer héréditaire du côlon, cancer héréditaire du sein et/ou de l'ovaire
- Le tableau clinique suggère une maladie mendélienne, mais le phénotype ne permet pas de poser un diagnostic clinique précis et/ou un diagnostic n'a pas pu être posé en utilisant les méthodes conventionnelles telles que le séquençage par la méthode de Sanger et les analyses par hybridation génomique comparative array-CGH. Exemple : syndromes avec troubles de la croissance.

Le champ d'action clinique du SHD pour les maladies mendéliennes se réfère toujours à une sélection de gènes bien définis dont la pathogénicité est clairement établie. Cette sélection de gènes permet de minimiser le risque d'obtenir des résultats secondaires inopinés et elle doit avoir été établie avant d'effectuer le séquençage.

En pratique, les deux approches suivantes peuvent être utilisées:

1. séquençage uniquement des gènes sélectionnés et spécifiques à la maladie ou au groupe de maladies mendéliennes du patient (regroupés sous la forme d'un panel de gènes), suivi de l'analyse bioinformatique des séquences en question, ou
2. séquençage de l'exome ou du génome entier du patient suivi d'une analyse bioinformatique ciblée sur les séquences des gènes sélectionnés, car connus pour être impliqués dans la maladie mendélienne du patient. Les séquences de l'exome (ou du génome) non sélectionnées ne sont pas analysées.

Etant donné les avancées rapides de la recherche et la constante identification de nouveaux gènes pathogéniques impliqués dans les maladies mendéliennes hétérogènes, le groupe de gènes analysés suite à un séquençage à haut débit de l'exome ou du génome entiers peut être élargi au fur et à mesure. Ainsi, si une première analyse bioinformatique n'a pas permis d'identifier le variant causatif du tableau clinique du patient, il est possible d'en effectuer une deuxième sur une sélection de gènes élargie en réutilisant les données brutes générées par le séquençage à haut débit de l'exome ou du génome effectué initialement.

***Important : l'utilisation du SHD dans le but d'identifier un ou plusieurs nouveau(x) gènes(s) impliqué(s) dans une maladie génétique mendélienne concerne le domaine de la recherche et ne fait donc pas partie du cadre de l'application clinique de cette technique.***

### **3. Conseil génétique, prescription et consentement éclairé**

#### **3.1. Introduction**

##### Base légale

Comme indiqué dans les articles 13 et 14 de la Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)<sup>1</sup>, le médecin qui prescrit une analyse génétique doit veiller à ce que la personne concernée reçoive un conseil génétique adéquat et non directif. Ce dernier doit être donné par une personne qualifiée et doit être consigné.

Par ailleurs, « *le conseil porte uniquement sur la situation individuelle et familiale de la personne concernée ; il ne doit pas prendre en considération l'intérêt général. Il doit tenir compte des répercussions psychiques et sociales des résultats de l'analyse dont elle et sa famille pourraient souffrir* ».

##### Conseils génétiques pour les analyses par SHD

Etant donné que le séquençage à haut débit est une analyse génétique particulièrement exigeante, des conseils génétiques pré- et post-test adaptés aux particularités du SHD sont obligatoires pour toute analyse par SHD, indépendamment du nombre de gènes analysés.

##### Prescription d'une analyse par SHD

En général, le médecin qui prescrit une analyse par SHD est aussi celui qui effectue les conseils génétiques pré- et post-test. Si le médecin qui effectue le conseil génétique n'est pas le même que celui qui prescrit l'analyse, cela doit être précisé et son nom doit figurer sur la feuille de demande et sur le rapport final.

Vu que des compétences génétiques poussées sont nécessaires à l'application clinique du SHD et afin de garantir une prestation médicale correspondant aux exigences conformes au cadre légal suisse, le médecin prescripteur d'une analyse par SHD doit avoir des connaissances pointues sur la technique elle-même, sur le génome humain, la médecine génétique et la pratique du conseil génétique.

Par conséquent, la prescription d'une analyse portant sur un à dix gènes doit être effectuée par un médecin qui est titulaire soit du titre postgrade fédéral (FMH) en génétique médicale soit d'un titre postgrade fédéral le plus étroitement lié à la maladie faisant l'objet de l'examen (selon la loi sur les professions médicales LPMéd, RS 811.11). La prescription d'une analyse portant sur plus de dix gènes ne peut être effectuée que par un médecin titulaire du titre postgrade fédéral (FMH) en génétique médicale.

#### **3.2. Conseil génétique pré-test SHD**

Lors du conseil génétique pré-test, le patient doit être informé sur les aspects suivants du SHD:

- l'application du SHD adaptée à sa situation clinique
- les avantages et les limites de cette approche
- le nombre de gènes rapportés dans le contexte de la maladie mendélienne en question
- les gènes dont la pathogénicité est établie
- le(s) mode(s) héréditaire(s) de la maladie mendélienne en question
- la sensibilité et la spécificité (si connues) de l'analyse proposée (limites inférieures du taux de détection)
- les différents points du document « Consentement éclairé » (voir Point 3.3. Consentement éclairé)
- les différents types de résultats (voir Point 3.3 Consentement éclairé du patient)
- les coûts de l'analyse et les modalités de remboursement
- les délais estimés pour l'obtention de résultats

Lors de ce conseil génétique pré-test, des formulaires « Information au patient » et « Consentement éclairé » doivent être donnés au patient. Le patient a le droit à un temps de réflexion suffisamment long avant de donner sa décision d'accepter ou non la proposition d'effectuer une analyse génétique par SHD et de rendre le formulaire « Consentement éclairé » rempli. La Société Suisse de Génétique Médicale (SSGM) recommande l'utilisation des formulaires « Information au patient » et « Consentement éclairé en vue d'une ou plusieurs analyses génétiques » figurant dans l'annexe de ce document. Ces formulaires peuvent être téléchargés sur le site internet de la SSGM.

### 3.3. Consentement éclairé du patient en vue d'une analyse par SHD

Comme lors de toute analyse génétique ou prénatale, une analyse par SHD ne peut être effectuée qu'avec le consentement libre et éclairé de la personne concernée (art. 5 de la LAGH)<sup>1</sup>.

Le consentement peut être révoqué en tout temps, en toute liberté, sans obligation de donner de justifications. Néanmoins, les conséquences de la révocation ne seront pas les mêmes suivant à quel moment elle est donnée (avant, pendant ou après le SHD). Conformément à l'article 16 de l'ordonnance sur l'analyse génétique humaine (OAGH)<sup>2</sup>, si elle est exprimée après le début de l'analyse par SHD ou lorsque celle-ci est déjà effectuée, les résultats ne pourront pas être détruits.

Le risque d'obtenir des résultats non conclusifs ou inopinés (« incidental findings ») est minime dans le cadre des approches ciblées décrites plus haut (voir Point 2), mais ne peut pas être exclu. Ce type de résultats non attendus peut comprendre des variants de signification clinique incertaine et/ou des variants de signification indépendante du tableau clinique à savoir :

- 1) Prédisposition à une maladie dont les symptômes peuvent être traités, et dont l'apparition et l'évolution peuvent être surveillées et/ou influencées médicalement
- 2) Prédisposition à une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement
- 3) Etat de porteur (sain) pour une maladie récessive pouvant survenir dans la descendance ou chez des apparentés
- 4) Détection de variants inopinés dont la nature pathogénique n'est pas (clairement) établie.

Le patient doit avoir bien compris la différence entre les différentes catégories de résultats citées ci-dessus et leurs implications, et doit pouvoir se prononcer de façon éclairée s'il souhaite en prendre connaissance ou non (voir art. 6 de la LAGH: Droit de ne pas être informé). Le patient doit également être rendu attentif à la possibilité de pouvoir recevoir les résultats de manière différée. D'autre part, il doit être informé sur le fait que les connaissances avancent rapidement, et que des variants de signification inconnue peuvent être élucidés par la suite.

Par ailleurs, le patient devra également indiquer s'il souhaite que son échantillon et les données de séquençage soient conservés pour une analyse additionnelle éventuelle. Celle-ci n'aura lieu que dans son intérêt et uniquement avec son consentement. De plus, il devra également indiquer s'il donne son accord pour une éventuelle utilisation de son échantillon et de ses données de séquençage pour la recherche. La réutilisation du matériel biologique et des données génétiques pour la recherche est soumise à la Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (art. 32)<sup>9</sup>. Concrètement, la réutilisation de ces derniers exige :

- 1) un consentement éclairé associé à un projet de recherche spécifique lorsqu'ils sont utilisés sous forme non codée
- 2) un consentement éclairé associé à des fins de recherche est suffisant lorsqu'ils sont utilisés sous forme codée
- 3) Le matériel biologique et les données génétiques peuvent être utilisés sous forme anonymisé à des fins de recherche lorsque la personne concernée ou, le cas échéant, son représentant légal ou ses proches ne s'y sont pas opposés après avoir été informés.

Lorsque la personne concernée est incapable de discernement, le consentement est donné par son représentant légal qui prendra la décision en toute connaissance de cause. Dans le domaine médical, le consentement est donné dans les conditions prévues à l'art. 10, al. 2 de la LAGH: « Une analyse génétique ne peut être effectuée sur une personne incapable de discernement que si la protection de sa santé l'exige. Elle est admise exceptionnellement lorsqu'il n'existe pas d'autre moyen de détecter une grave maladie héréditaire ou le porteur de gène responsable d'une telle maladie au sein de la famille et que l'atteinte à la personne incapable de discernement est minime ». Lorsqu'il s'agit d'une personne

incapable de discernement, l'analyse ne sera effectuée que lorsqu'elle permet d'envisager des conséquences médicales immédiates pour cette dernière. Dans tous les cas, les intérêts des personnes incapables de discernement seront prépondérants par rapport aux intérêts familiaux.

### **3.4. Conseil génétique post-test SHD**

Lors du conseil génétique post-test, le patient doit avoir la possibilité de recevoir des réponses claires et compréhensibles sur le rapport et les différents variants observés. Le choix du médecin de transmettre certains résultats ou pas dépendra de la nature de ces derniers et des souhaits du patient exprimés lors du conseil génétique pré-test, qu'il aura indiqués dans le document « Consentement éclairé ».

De manière générale, toute personne peut refuser de prendre connaissance d'informations relatives à son patrimoine génétique (art. 6 LAGH), sauf lorsque les résultats de l'analyse impliquent un danger physique imminent pour la personne concernée ou pour son entourage familial, y compris l'embryon ou le fœtus (art. 18, al. 2 LAGH). Comme indiqué dans le Point 3.3, le patient peut également demander à recevoir les informations de manière différée, au moment qui lui semblera le plus opportun.

Conformément à l'article 19 « Communication de données génétiques » de la LAGH, *« le médecin ne peut communiquer les résultats d'une analyse génétique qu'à la personne concernée ou, si elle est incapable de discernement, à son représentant légal ». Par ailleurs, « il peut, avec le consentement exprès de la personne concernée, communiquer les résultats aux membres de sa famille, à son conjoint ou à son partenaire. ». Néanmoins, « si la personne concernée refuse son consentement, le médecin peut demander à l'autorité cantonale compétente d'être délié du secret professionnel, lorsque la protection d'intérêts prépondérants des membres de la famille, du conjoint ou du partenaire nécessite que ceux-ci soient informés. L'autorité peut solliciter l'avis de la Commission d'experts pour l'analyse génétique humaine ».*

## **4. Standards de qualité spécifiques au séquençage à haut débit (SHD)**

### **4.1. Introduction**

Le laboratoire qui reçoit la demande du médecin prescripteur, c'est-à-dire le laboratoire responsable de l'ensemble du processus doit être un laboratoire conforme aux exigences de la Loi fédérale sur l'assurance maladie (LAMal, RS 832.10)<sup>3</sup>. Conformément à l'Ordonnance sur l'accréditation et la désignation (OAccD, RS 946.512)<sup>11</sup>, il doit de plus être accrédité par le Service d'accréditation suisse SAS selon les normes ISO 15189 et/ou ISO/IEC 17025 pour les analyses mentionnées dans ce présent document<sup>16</sup>. Les laboratoires concernés doivent prendre les mesures nécessaires pour être accrédités d'ici au 31 décembre 2017. Comme toutes les analyses génétiques, y compris les analyses in vitro à but diagnostique commerciales ainsi que les tests « In house », les analyses génétiques par séquençage à haut débit sont réglementées par la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques LPth)<sup>12</sup>, ainsi que par l'ordonnance sur les dispositifs médicaux (ODim, RS 812.213)<sup>13</sup>. Des renseignements approfondis sur ce sujet sont indiqués dans la feuille d'information sur les tests génétiques du 27 août 2012 de Swissmedic<sup>14</sup>. Le chef du laboratoire qui reçoit la demande du médecin prescripteur doit prendre la responsabilité de toutes les étapes de l'ensemble du processus de l'analyse par SHD, y compris l'établissement du rapport final et de la facture.

Comme mentionné plus haut, le SHD, l'analyse bioinformatique des séquences et l'interprétation des variants exigent une connaissance et une compréhension approfondies de la génétique médicale et de l'architecture du génome humain ainsi qu'une formation spécifique à cette technique. En plus, le SHD est encore dans une phase d'évolution intense, notamment en ce qui concerne le développement de nouveaux séquenceurs et réactifs, ainsi que de nouveaux programmes d'analyse bioinformatique. Une fois que les exigences techniques du séquençage à haut débit, du stockage des données, de l'analyse bioinformatique et de l'interprétation des variants seront suffisamment établies et que des directives internationales ad hoc auront été mises en place, il sera envisageable d'inclure les connaissances spécifiques à cette technique dans le champ de la formation des spécialistes FAMH non généticiens et de leur accorder la possibilité de réaliser des analyses par SHD. D'ici-là, les analyses par SHD ne devraient être effectuées que dans les laboratoires dont le chef est titulaire du titre FAMH en génétique médicale.

### **4.2. Principe de territorialité**

Le principe de territorialité de la LAMal s'applique également aux analyses par SHD : toutes les étapes des analyses SHD doivent avoir lieu en Suisse. Toutefois, les différentes étapes de ces analyses peuvent avoir lieu dans différents institutions localisées sur le territoire suisse. Les lieux où ont été effectuées les différentes étapes de l'analyse seront précisés dans les rapports intermédiaires et finaux, et la responsabilité de l'ensemble du processus incombe au responsable du laboratoire qui a reçu la demande d'analyse. Une dérogation au principe de territorialité est admise uniquement dans les cas qui sont expressément mentionnés dans la Liste des Analyses.

### **4.3. Aspects pratiques de l'étape laboratoire**

La qualité et la quantité de l'ADN doivent être appropriées et doivent correspondre aux valeurs indiquées dans le protocole du fournisseur de kit de préparation au séquençage. Les kits commerciaux utilisés doivent avoir été validés localement : ils doivent garantir une robustesse des résultats et une bonne reproductibilité.

Les standards habituels d'amplification de l'ADN doivent être respectés. En particulier, l'ADN utilisé doit être natif et ne doit pas provenir d'une amplification pan-génomique (car cette dernière implique un risque d'introduction de variants artefactuels).

La préparation des bibliothèques et/ou des captures doit être effectuée dans des espaces de laboratoire adaptés. Ces espaces devraient être répartis en un nombre suffisant de locaux fermés, possédant une ventilation adaptée et une pression adéquate (positive/négative). Il est recommandé d'utiliser les différents types de locaux fermés suivants :

- Des locaux dans laquelle il n'y a pas de produits amplifiés (préparations initiales des « mix » de réactifs, ajout de l'ADN, présence de pression positive souhaitable)



- Des locaux contenant des produits faiblement amplifiés (facultatif mais souhaité quand possible pour la manipulation après les premiers cycles d'amplification, pour la purification et l'hybridation)
- Des locaux réservés à la manipulation de produits après la dernière amplification par PCR. La préparation des premières étapes de génération des bibliothèques (fragmentation, ligation des adaptateurs, préparation des phases d'amplification, pression négative) ne doit pas être effectuée dans ces locaux.
- De manière générale, la préparation des mix pré-PCR doit être effectuée dans les premiers locaux (pré-PCR), tandis que les produits amplifiés doivent rester dans les salles post-PCR.

Généralement, la procédure et les bonnes pratiques à suivre lors d'un séquençage à haut débit sont indiquées dans le manuel d'utilisation fourni par le fabricant et sont spécifiques à chaque type de séquenceur à haut débit utilisé par le laboratoire.

#### 4.4. Analyse bioinformatique

##### 4.4.1. Introduction

Une analyse bioinformatique adéquate est particulièrement cruciale lors des analyses par séquençage à haut débit étant donné la quantité et la complexité des données produites dans le cadre de cette technique.

Les programmes utilisés peuvent être soit des programmes commerciaux, soit des algorithmes « open source » (ou « code source ouvert »), lors des différents stades de l'analyse bioinformatique tels que le « mapping » ou la répartition des données, la transformation des fichiers, ainsi que l'identification et l'annotation des variants. Néanmoins, il est conseillé d'utiliser des programmes et des algorithmes qui sont fréquemment décrits et cités dans des publications scientifiques et qui sont spécifiquement appropriés à la technique du séquençage à haut débit et au séquenceur utilisés par le laboratoire. Comme mentionné plus loin (Point 5), tous les programmes d'analyse bioinformatique, leur version d'utilisation ainsi que les paramètres d'utilisation doivent être précisés dans le rapport final de l'analyse.

Lorsque des algorithmes « open source » sont utilisés, il est important d'effectuer une validation interne avant toute utilisation. Cette validation doit être répétée à chaque fois qu'un nouvel algorithme ou qu'une nouvelle version de l'algorithme sont installés.

##### 4.4.2. Définition de la région d'intérêt

Avant chaque analyse, les gènes et/ou les régions d'intérêt doivent être définis avant de procéder à l'analyse bioinformatique. Les références RefSeq devraient être utilisées pour définir les gènes d'intérêt (de l'exome ou du génome séquencé), et la version RefSeq utilisée doit être indiquée dans le rapport final d'analyse. Lors de l'analyse des régions non-exoniques, leur position absolue dans le chromosome doit être précisée. La version du génome de référence utilisé doit également figurer dans le rapport. La taille de l'ensemble de la cible doit être estimée en paires de bases et précisée.

##### 4.4.3. Qualité des données et couverture de l'analyse

Durant le traitement des données, des scores de qualité du séquençage sont produits. Pour chaque analyse de séquençage à haut débit, les données suivantes doivent figurer dans le rapport d'analyse :

- Les scores de qualité pour chaque échantillon sous forme de pourcentage de bases séquencées qui ont un phred score (un score définissant la qualité du séquençage pour chaque nucléotide) supérieur ou égal à 30. Un phred score de 30 correspond à une probabilité d'erreur de 1/1000.
- La couverture minimale pour que le séquençage d'une région donnée soit suffisamment précis (« suffisamment couvert ») doit être précisée et définie par chaque laboratoire. Cette valeur de couverture minimale dépendra du séquenceur à haut débit utilisé par le laboratoire.

- Dans le rapport, le pourcentage des régions d'intérêt qui sont couverts (8 ; 10 ; 20 ; 30 ; 50 et/ou 100 fois - les degrés de couverture à rapporter seront adaptés suivant le séquenceur et le protocole utilisés) doit être précisé. Le rapport peut également mentionner toute autre couverture lorsque cette information est jugée importante.

#### 4.4.4. Annotation des variants

L'annotation des variants lors des analyses par séquençage à haut débit doit être effectuée de la même manière que lors de toute autre analyse moléculaire conventionnelle. Il est conseillé de suivre les normes dictées par la Human Genome Variation Society (HGVS). Tout programme d'annotation qui permet l'identification du variant pathogénique peut être utilisé, mais ce dernier doit être précisé dans les rapports. Les étapes de filtration des variants et les filtres utilisés dans l'identification des variants causatifs du phénotype observé («variants candidats») doivent être précisés dans le rapport.

#### 4.5. Contrôle qualité

Les bases légales relatives à l'assurance de qualité pour le remboursement des analyses dans le cadre de la LAMal sont définies par la QUALAB (Commission suisse pour l'assurance de qualité dans le laboratoire médical)<sup>15</sup>, par la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)<sup>1</sup>, respectivement par l'art. 15 de l'ordonnance sur l'analyse génétique humaine (OAGH)<sup>2</sup>. L'ensemble du processus de l'analyse, comprenant la réception et la préparation de l'échantillon, le séquençage à haut débit, l'analyse bioinformatique, le stockage des données, l'analyse et l'interprétation des variants ainsi que l'élaboration du rapport, doit être précisé à travers une procédure standard (SOP – Standard operating procedure) acceptée par le Service d'accréditation suisse (SAS), respectivement par Swissmedic, dans le cadre d'une inspection. Voici d'autres recommandations spécifiques aux analyses par SHD :

- Lorsque l'analyse par SHD a permis de détecter un ou plusieurs variants pertinents, ceux-ci doivent être confirmés à travers une deuxième analyse indépendante de la première (par exemple, en utilisant la méthode de séquençage Sanger).
- Plusieurs échantillons de référence devraient être définis et utilisés en tant que contrôle de qualité interne.
- Les laboratoires effectuant des analyses par SHD doivent participer à des contrôles de qualité externes spécifiques, si possible établis par des centres de contrôles de qualité reconnus. Ces contrôles de qualité doivent, dans la mesure du possible, également comprendre les étapes relatives à l'interprétation des variants.
- Si des contrôles de qualité externes spécifiques pour les analyses par SHD ne sont pas (encore) disponibles, les laboratoires doivent effectuer d'autres formes de contrôle de qualité externe, en privilégiant la participation à des échanges d'échantillons inter-laboratoires spécifiques pour la technique testée.

## 5. Rapport intermédiaire et rapport final de l'analyse par séquençage à haut débit (SHD)

Le rapport intermédiaire est un rapport de laboratoire, contenant tous les détails relatifs à l'analyse effectuée, qui peut être transmis sur demande au médecin demandeur et qui permet de retracer toutes les étapes de l'analyse, en cas de besoin. Par exemple, des données telles que la concentration et la qualité de l'ADN utilisé, la concentration et la taille de la librairie d'ADN produite, les résultats de toutes les étapes, ainsi que tous les variants identifiés (y compris ceux qui n'ont pas été confirmés) sont des données qui devraient figurer dans le rapport intermédiaire.

Le rapport final d'une analyse par SHD est un rapport qui a été approuvé et validé par un responsable de laboratoire titulaire d'un titre FAMH en génétique médicale et qui est adressé au médecin qui a prescrit l'analyse. Ce rapport contiendra uniquement le(s) type(s) de résultats (voir plus bas) que le patient ou son responsable légal a indiqué souhaiter connaître dans le consentement éclairé.

Le rapport final doit comporter les éléments suivants :

- **Indications:** partie où l'indication médicale pour la prescription d'une analyse par séquençage à haut débit est précisée
- **Demande:** partie où sont précisés les gènes ou le(s) panel(s) de gènes à analyser
- **Matériel analysé:** ici est précisé le type et la provenance du matériel analysé (par exemple : ADN provenant du sang veineux), ainsi que la référence de l'échantillon analysé
- **Méthodes:** dans cette partie sont précisées les méthodes ou les kits utilisés pour:
  - L'extraction de l'ADN
  - La sélection des gènes
  - La préparation de la librairie
  - Le déroulement du séquençage (machine utilisée, etc..)
  - Le traitement des données brutes en précisant les algorithmes d'alignement, de détection de variants, d'annotation, de filtrage des variants et leurs versions utilisées. Tous les programmes d'analyse bioinformatique, leur version d'utilisation ainsi que les paramètres d'utilisation doivent être précisés dans le rapport (voir Point 4.4. Analyse bioinformatique).
  - Les banques de données consultées, ainsi que les versions utilisées lors de l'identification des variants
  - Les méthodes utilisées (Sanger, PCR, ..) pour confirmer les résultats (si nécessaire).
- **Résultats :** Uniquement les variants (ou le type de variants, voir plus bas), qui ont été validés par une autre méthode d'analyse indépendante (tel que le séquençage Sanger) et qui ont été souhaités par le patient lors de la consultation pré-test et indiqués dans le document « Consentement éclairé », figureront dans cette partie et seront communiqués au patient. Les mutations et les variants doivent être rapportés exclusivement selon la nomenclature HGVS en vigueur (voir site web HGVS), en précisant l'annotation du changement nucléotidique avec le changement aminoacidorique et/ou le numéro de référence SNP (numéro rs) y compris sa fréquence (minor allele frequency, MAF) le cas échéant. La séquence de référence utilisée lors de l'annotation doit être mentionnée. Dans les cas où l'analyse SHD n'a pas permis d'identifier un (des) variant(s) causatif(s), ceci sera également indiqué dans cette partie.

Il faut également envisager des situations où le patient peut souhaiter de connaître les variants de façon différée. Il faut donc avoir un moyen de stocker les informations pertinentes sans pour autant devoir les transmettre de suite au patient.

- **Interprétation des variants:** ici est indiquée la causalité (probable ou certaine) du ou des variant(s) observés correspondant au tableau clinique du patient.

La procédure à suivre lors de l'interprétation bioinformatique des résultats est précisée plus haut (dans le Point 4.4. Analyse bioinformatique). Dans le cas où la prédiction bioinformatique a été effectuée au moyen de

différents programmes, les détails de la prédiction bioinformatique du rôle des variants doivent être gardés à disposition du patient, si ce dernier souhaite les connaître.

L'interprétation de chacun des variants observés doit être établie selon une hiérarchie basée sur leur causalité dans une pathologie soit :

1) Résultat(s) en lien direct avec la pathologie investiguée : mutations détectées et connues comme étant pathogéniques (déjà rapportées dans la pathologie), ou probablement pathogéniques (selon le score des algorithmes de prédiction, qui doivent être cités dans le rapport), localisés dans un ou des gène(s) dont la fonction est compatible avec le tableau clinique observé chez le patient ;

2) Résultat(s) dont la signification et le lien avec la pathologie sont incertains. Il s'agit de variants (VUS) dont les prédictions sont contradictoires, ou qui sont intermédiaires entre « bénignité » et « pathogénicité », et/ou dont la fréquence dans la population générale rapportée dans la base des données est inconnue, ou semble un peu élevée. Ces variants peuvent être rapportés s'ils sont localisés dans un ou des gène(s) dont la fonction est compatible avec le tableau clinique observé chez le patient ;

3) Les découvertes inopinées seront rapportées selon le choix du patient indiqué dans le consentement éclairé.

Les implications cliniques des résultats et les éventuelles sources d'informations complémentaires ayant permis l'interprétation de ces derniers doivent également être mentionnées dans le rapport final.

- **Divers** : Dans les cas où les différentes étapes de l'analyse par SHD ont été effectuées dans différentes institutions, il faut énumérer ces dernières dans le rapport final en précisant le lieu où a été effectuée chaque étape.

## **6. Stockage des données**

Sur le plan légal, la sécurité des données est définie par la Loi fédérale sur la protection des données (LPD)<sup>17</sup>. Les processus et les systèmes de traitement et de l'enregistrement des données doivent être conformes aux normes ISO ISO/IEC 27001:2013-11 (Technologies de l'information – Techniques de sécurité IT – Systèmes de management de la sécurité de l'information – Exigences) et ISO/IEC 27002:2013-11 (Techniques de l'information – Techniques de sécurité IT – Guide pour la gestion de la sécurité de l'information).

Le laboratoire qui accepte le mandat médical prend la responsabilité qu'un règlement relatif au traitement des données soit mis en place et tenu à jour, conformément à l'article 11 de l'Ordonnance relative à la loi fédérale sur la protection des données (OLPD)<sup>18</sup>. Dans le cas où le laboratoire n'est pas lui-même certifié ISO 27001, les systèmes et processus sont régulièrement audités par une institution de contrôle spécialisée. Cette institution est soit certifiée ISO 9001, soit accréditée par le Service d'accréditation suisse SAS en tant qu'institution de contrôle.

Dans le cas où les différentes étapes d'une analyse par SHD ont été effectuées dans différentes institutions, c'est le chef du laboratoire qui a reçu la demande qui est responsable du stockage des données relatives à l'ensemble de l'analyse.

## 7. Références

1. **Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH, RS 810.12)**  
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20011087/index.html>.  
En allemand (GUMG): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20011087/index.html>
2. **Ordonnance sur l'analyse génétique humaine (OAGH, RS 810.122.1)**  
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20051790/index.html>.  
En allemand (GUMV): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20051790/index.html>
3. **Loi fédérale sur l'assurance maladie (LAMal, 832.10)**  
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19940073/index.html>.  
En allemand (KVG): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19940073/index.html>
4. **Liste des Analyses des prestations de l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie (LA)**  
<http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/04185/index.html?lang=fr>.  
En allemand (AL) :  
<http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/04185/index.html?lang=de>
5. **Ordonnance du DFI sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie (OPAS)**  
<http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/02874/04308/index.html?lang=fr>.  
En allemand (KLV): <http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/02874/04308/index.html?lang=de>
6. **ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing.** Genetics in Medicine, vol 15; 733-747 (2013)
7. **Practice guidelines for Targeted Next Generation Sequencing Analysis and Interpretation.** Clinical Molecular Genetics Society (CMGS) (2012).
8. **Whole-genome sequencing in health care – Recommendations of the European Society of Human Genetics.** Van El CG et al., European Journal of Human Genetics vol 21; 580-584 (2013)
9. **Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH, RS 810.30)**  
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20061313/index.html>.  
En allemand (HFG): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20061313/index.html>
10. **Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques (ORH, RS 810.301)**  
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20121177/201401010000/810.301.pdf>.  
En allemand (HFV): <http://www.admin.ch/opc/de/classifiedcompilation/20121177/201401010000/810.301.pdf>
11. **Ordonnance sur l'accréditation et la désignation OAccD (RS 946.512)**  
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19960291/index.html>.  
En allemand (AkkBV): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19960291/index.html>
12. **Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques LPth, 812.21)**  
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20002716/index.html>.  
En allemand (HMG): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20002716/index.html>

13. **Ordonnance sur les dispositifs médicaux (ODim, RS 812.213)**  
<http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00709/04670/04680/index.html?lang=fr>.  
En allemand (MepV) : <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00709/04670/04680/index.html?lang=de>
14. **Feuille d'information sur les tests génétiques**, Swissmedic, 27 août 2012.
15. **Site internet QUALAB (Commission suisse pour l'assurance de qualité dans le laboratoire médical)**  
<http://www.qualab.ch>
16. **Site internet du Service d'accréditation suisse (SAS)**  
<http://www.seco.admin.ch/sas/index.html?lang=fr> .  
En allemand : <http://www.seco.admin.ch/sas/index.html?lang=de>
17. **Loi fédérale sur la protection des données (LPD, RS 235.1)**  
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19920153/index.html>.  
En allemand (DSG): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19920153/index.html>
18. **Ordonnance relative à la loi fédérale sur la protection des données (OLPD, RS 235.11)**  
<http://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19930159/index.html> .  
En allemand (VDSDG): <http://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19930159/index.html>
19. **Préposé fédéral à la protection des données et à la transparence (PFPDT)** : « Explications concernant l'informatique en nuage (cloud computing) » (Octobre 2011)
20. **Nutzung von Cloud-Diensten im medizinischen Alltag**. Schweizerischen Ärztezeitung ; 94 :37, page 1404 (2013).

## **8. ANNEXES: Modèles de Consentement éclairé du patient**

**8.1. Formulaire « Information au patient »**

**8.2. Formulaire « Consentement éclairé en vue d'une ou plusieurs analyses génétiques »**



## INFORMATION AU PATIENT : LES ANALYSES GENETIQUES DIAGNOSTIQUES ET LE SEQUENCAGE à HAUT DEBIT (SHD)

**De façon générale, une analyse génétique consiste en un examen médical de laboratoire destiné à détecter ou exclure chez une personne la présence d'une maladie génétique ou d'une prédisposition génétique par une analyse directe ou indirecte de son patrimoine génétique (chromosomes, gènes).**

Le patrimoine génétique humain est présent dans le **noyau** de toute cellule du corps. Il consiste en 22 paires de chromosomes identiques chez l'homme et la femme, ainsi qu'une paire de chromosomes sexuels: XX chez la femme, XY chez l'homme. Les cellules sexuelles, spermatozoïdes et ovules, cependant, ne portent qu'une copie de chaque paire afin que celles-ci se reforment lors de la fécondation. Les **gènes** représentent les unités de l'hérédité et sont constitués d'**ADN**, ils sont alignés pour former les chromosomes, et leur nombre est estimé à environ **21'000**. Il y a également un petit nombre de gènes situé à l'extérieur du noyau au niveau de petites organelles, appelées mitochondries et présentes en un nombre variable de copies : il s'agit de l'**ADN mitochondrial**. Les gènes (le génome) constituent le plan de notre existence physique en codant par exemple la structure protéique des tissus et des enzymes.

Il existe deux niveaux de changements génétiques:

**Les changements chromosomiques** *Les changements du nombre ou de la structure des chromosomes sont détectés sur un «caryotype standard» (image/photo des chromosomes). Certains changements sont cependant trop petits pour être détectés selon cette méthode. Dans ces situations on peut proposer la méthode de caryotype moléculaire ou CGH Array qui permet de rechercher les anomalies chromosomiques de petite taille, invisibles au caryotype standard.*

**Les changements moléculaires** *Les changements au niveau d'un seul ou plusieurs gènes appelés «mutations de l'ADN ou mutation d'un gène» sont étudiés par des techniques de biologie moléculaire. Le choix de la technique utilisée dépend spécifiquement des mutations qui causent la maladie en question. Les analyses moléculaires génétiques sont effectuées dans le but de répondre à une question spécifique correspondant au tableau clinique présenté par le patient.*

### Implications

Les tests génétiques peuvent révéler des informations de nature hautement confidentielle et nécessitent votre consentement. Ils permettent de déterminer si une personne est porteuse d'une mutation qui peut être héritée et causer une maladie dans sa descendance. Les tests génétiques peuvent montrer qu'une personne est atteinte d'une affection génétique particulière ou d'un risque augmenté de la développer à un moment non défini dans le futur. Ils peuvent aussi révéler un risque augmenté pour d'autres membres de la famille ou pour une grossesse en cours.

C'est pourquoi pour les analyses par séquençage à haut débit des conseils génétiques pré- et post-test sont obligatoires.

### Conseil Génétique

Comme toute procédure diagnostique, un test génétique doit être librement consenti et résulter d'un choix éclairé. Vous êtes invité(e) à prendre le temps de poser toutes vos questions et de faire votre choix personnel. Il se peut que vous souhaitiez reconsidérer votre décision et demander un second entretien.

Ci-dessous, vous trouverez certains aspects qui doivent être discutés dans un langage aisément compréhensible avant que vous vous décidiez pour ou contre un test génétique.

1. **Les aspects médicaux** y compris le diagnostic exact, le pronostic, les moyens de prévention et de traitement de la maladie à tester. En effet, même si le diagnostic d'une maladie donnée peut être confirmé par un test génétique, il n'est pas toujours possible d'intervenir et de traiter cette maladie.
2. **Les aspects génétiques impliqués**, y compris le risque potentiel pour d'autres membres de votre famille.
3. **La probabilité** que le test donne un résultat, une prédiction correcte ou un résultat indéterminé ou imprévu. En effet, il n'est pas toujours possible d'obtenir une explication génétique à une maladie. Les raisons peuvent être diverses : le test n'est pas encore disponible, ou l'origine génétique de la maladie n'a pas encore été trouvée, etc.
4. Le risque de recevoir un **résultat défavorable** et les possibles conséquences pour vous et votre famille. En cas de diagnostic prénatal, ceci peut impliquer le risque de devoir faire face à une décision pour ou contre une

interruption de grossesse. La décision de poursuivre ou non la grossesse est totalement indépendante de la décision d'entreprendre le test.

5. **Les options autres** que celles du test génétique.
6. Votre **droit de refuser** le test.
7. Les avantages et désavantages potentiels d'un test génétique y compris les **questions en suspens** relatives à la confidentialité dans le contact avec les assurances, les banques et les employeurs.
8. Les **soins** que vous recevrez ne seront en rien influencés par la décision prise par vous-même ou par votre famille.
9. **Conservation de votre échantillon et des données issues du test.** Votre échantillon peut être gardé pour une analyse ultérieure, mais uniquement avec votre consentement ou sur demande de votre part.
10. **L'utilisation de votre échantillon et des données pour la recherche** qui ne pourra se faire qu'avec votre consentement :
11. **La réutilisation du matériel biologique et des données génétiques pour la recherche.** Concrètement, la réutilisation de ces derniers exige :
  - Un consentement éclairé associé à un projet de recherche **spécifique** lorsqu'ils sont utilisés sous forme **non codée** ;
  - Un consentement éclairé associé à des fins de recherche (non spécifique) est suffisant lorsqu'ils sont utilisés sous forme **codée**
  - Le matériel biologique et les données génétiques peuvent être utilisés sous forme **anonymisée** à des fins de recherche lorsque la personne concernée ou, le cas échéant, son représentant légal ou ses proches ne s'y sont pas opposés après avoir été informés.
12. Information relative aux **coûts** et à la prise en charge ou non par la caisse maladie/assurance.
13. Les résultats d'un test génétique révèlent parfois des « secrets de famille » relatifs à la paternité et à l'adoption

### **Informations complémentaires spécifiques aux analyses par séquençage à haut débit.**

Le séquençage à haut débit est une technique qui permet de séquencer plusieurs gènes simultanément, ou l'ensemble des gènes exprimés (l'exome), ou même le génome entier. Dans la pratique clinique actuelle, cette technique est appliquée en utilisant une approche ciblée sur les gènes impliqués dans des maladies génétiques mendéliennes. Cela minimise le risque de détecter des modifications génétiques inopinées, c'est-à-dire non attendues et non recherchées. Par contre, ce risque est élevé lors de l'utilisation d'une approche non ciblée.

Voici les différentes catégories de résultats qui peuvent être générés suite à une analyse par séquençage à haut débit :

- 1) Des résultat(s) en lien direct avec la pathologie investiguée : mutations connues comme pathogéniques (dont on sait déjà qu'elles sont liées à la pathologie), ou variants probablement pathogéniques, qui sont compatibles avec la ou les maladie(s) du patient.
- 2) Résultat(s) dont la signification et le lien avec la pathologie sont incertains. Il s'agit de variants génétiques dont l'effet n'est pas encore bien connu. Des tests supplémentaires du patient et/ou d'autres membres de la famille peuvent être recommandés pour aider à déterminer la signification du résultat. D'autre part, il faut être conscient que les connaissances dans la génétique avancent rapidement, et qu'il faut s'attendre à ce que la signification clinique de certaines modifications génétiques sera élucidée dans le futur.
- 3) Des résultats inopinés (non attendus et non recherchés), qui n'ont pas de lien avec le tableau clinique observé. Le risque d'obtenir de tels résultats est particulièrement élevé lors d'analyses par séquençage à haut débit non ciblées. Un tel résultat peut fournir des informations sur le risque de développer une maladie génétique différente de celle pour laquelle vous avez effectué l'analyse, comportant des signes et symptômes qui peuvent être, ou ne pas être, apparents aujourd'hui. Comme les autres informations génétiques, celles-ci peuvent avoir un impact sur la vie de personnes apparentées ou de descendants futurs.  
Dans cette catégorie de résultats, plusieurs cas de figure sont possibles:
  - a) Il s'agit d'une anomalie génétique qui indique une prédisposition à une maladie dont les symptômes peuvent être traités, dont l'apparition et l'évolution peuvent être surveillées et/ou influencées médicalement.

- b) Il s'agit d'une anomalie génétique qui indique une prédisposition à une maladie pour laquelle il n'existe actuellement ni traitement ni prévention.
- c) Il s'agit d'une modification génétique qui indique que vous êtes un porteur (sain) pour une maladie récessive pouvant survenir dans la descendance ou chez des personnes apparentées.
- d) Il s'agit d'une modification génétique qui n'affecte pas la santé.

Vous devrez décider dans quelle mesure et à quel moment vous souhaitez être informé(e) des résultats obtenus, en précisant la nature des résultats que vous souhaitez connaître. Par exemple, vous pouvez tout à fait demander à prendre connaissance d'un certain type de résultats au moment que vous jugerez opportun. Vous devrez indiquer votre/vos choix dans le document « Consentement éclairé ».

Vous pouvez également revenir sur votre décision à tout moment sans avoir à donner de raisons. Toutefois, une fois l'analyse réalisée les données doivent être stockées et ne peuvent plus être détruites. En raison de la **complexité des résultats d'analyses de séquençage à haut débit**, ainsi que de leur nature sensible, les résultats seront rendus uniquement par le médecin qui a demandé l'analyse. Les résultats vous concernant ne pourront pas être divulgués à une autre personne sans votre consentement écrit. Toutes les données brutes de séquençage sont confidentielles et stockées de manière sécurisée selon les normes légales en vigueur.

### **Procédure**

Les analyses génétiques nécessitent une petite quantité de sang prélevé d'une veine (env. 3 ml) et il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour la prise de sang. Le matériel génétique peut aussi être extrait d'une autre source (peau, muscle, liquide amniotique etc.).

### **Cadre juridique**

Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH)

Loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal)

Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH)

# CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ EN VUE D'UNE OU PLUSIEURS ANALYSES GÉNÉTIQUES

(Caryotype moléculaire et/ou séquençage à haut débit)

Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_\_

Je confirme avoir reçu un conseil génétique qui m'a informé(e) sur les différents aspects des analyses génétiques décrits dans le formulaire « Information au patient », et que j'ai eu suffisamment de temps pour poser des questions et prendre ma décision.

**Je demande que l'analyse génétique indiquée ci-dessous soit effectuée:**

Caryotype moléculaire (aCGH):  prénatal  postnatal

Séquençage à haut débit pour (nom de la maladie) : \_\_\_\_\_

Sur un échantillon du tissu suivant: \_\_\_\_\_

**Ma décision relative à la transmission d'éventuels résultats supplémentaires non prévus dans l'analyse génétique initialement demandée.**

Je désire être informé(e) d'une éventuelle modification génétique lorsqu'elle appartient à la catégorie suivante:

- Prédisposition à une maladie dont les symptômes peuvent être traités, et dont l'apparition et l'évolution peuvent être surveillées et/ou influencées médicalement:  OUI  NON
- Prédisposition à une maladie pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitement:  OUI  NON
- Etat de porteur (sain) pour une maladie récessive pouvant survenir dans la descendance ou chez des apparentés:  OUI  NON

Autre: \_\_\_\_\_

**Ma décision relative à la conservation de(s) échantillon(s) et des données de séquençage.**

- Avec votre accord, vos échantillons et données de séquençage seront conservés pour le cas où une analyse additionnelle s'avérerait utile pour votre prise en charge. Dans ce cas, ces analyses ne seraient effectuées que dans votre intérêt et avec votre consentement.
  - Je suis d'accord que mes échantillons et données de séquençage soient conservés pour une éventuelle analyse ultérieure.  OUI  NON
- Pour améliorer la qualité de nos analyses génétiques, il est important de pouvoir réutiliser de façon anonyme les échantillons et données déjà obtenus. Avec votre accord, vos échantillons et données de séquençage seront conservés dans ce but.
  - Je suis d'accord avec la conservation et l'utilisation anonyme de mes échantillons et données à des fins d'amélioration de la qualité des analyses génétiques.  OUI  NON

**Utilisation de mon échantillon et de mes données pour la recherche.**

Par ailleurs, vos échantillons et données de séquençage peuvent être utiles pour la recherche. Si vous êtes intéressés par une éventuelle participation à un projet de recherche, vous pouvez l'indiquer ici. Le cas échéant, nous vous recontacterons afin de vous donner plus d'informations. A ce stade, **votre réponse n'implique aucun engagement de votre part.**

- En principe, je suis d'accord que mon échantillon et données de séquençage soient conservés et utilisés pour la recherche.  OUI  NON

Autre: \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_ Lieu et date: \_\_\_\_\_ (parent/représentant légal le cas échéant)

**Médecin demandeur :**

Conformément à la loi sur l'analyse génétique humaine (LAGH), j'ai dûment expliqué la procédure de l'analyse génétique y compris les limites à la personne nommée ci-dessus et répondu aux questions qu'elle souhaitait poser.

Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_

Signature: \_\_\_\_\_ Lieu et date: \_\_\_\_\_ Timbre :

