

10^{ème} journée nationale FIMARAD

**Vendredi 03 octobre 2025
Institut IMAGINE – Paris**

Le diagnostic génétique des génodermatoses en 2025

Julie Steffann

Service de médecine génomique des maladies rares
Hopital Necker Enfants Malades

Le diagnostic génétique en pratique

Régit par les lois de bioéthiques

02/08/2021

Code de la santé publique (Section 1 du chapitre I du titre III)

Code de la santé publique

+ Partie législative (Articles L1110-1 à L6441-1)

+ **Partie législative ancienne** (Articles L818 à L850)

- **Partie réglementaire** (Articles R1110-1 à R6441-2)

▢ Première partie : Protection générale de la santé (Articles R1110-1 à R1563-1)

▢ Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé (Articles R1110-1 à D1181-1)

+ Titre Ier : Droits des personnes malades et des usagers du système de santé (Articles R1110-1 à D1114-42)

+ Titre II : Recherches impliquant la personne humaine (Articles R1121-1 à R1125-26)

- Titre III : Médecine prédictive, identification génétique et recherche génétique (Articles R1131-1 à R1132-20)

▢ Chapitre Ier : Principes généraux (Articles R1131-1 à R1131-23)

▢ Section 1 : Examen des caractéristiques génétiques d'une personne et identification par empreintes génétiques à des fins médicales (Articles R1131-1 à R1131-18)

+ Sous-section 1 : Dispositions générales. (Articles R1131-1 à R1131-5-9)

PRESCRIPTION = davantage encadrée

- Article R1131-3

Pour un patient présentant un symptôme d'une maladie génétique comme pour une personne asymptomatique, la prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle. Cette consultation est effectuée par un médecin œuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques mentionnée au 4° de l'article R. 1131-3. Cette équipe se dote d'un protocole type de prise en charge et se déclare auprès de l'Agence de la biomédecine selon des modalités fixées par décision du directeur général de l'agence.

Rôle des conseillers en génétique davantage précisé

Article R1132 -5 Conditions d'exercice :

- Le CG exerce sous la responsabilité d'un médecin qualifié en génétique et par délégation de celui-ci.
- Il exerce au sein d'une équipe pluridisciplinaire dans un établissement de santé

Article R1132-5-1

Le CG peut dans le cas définis protocole d'organisation :

- -prescrire les examens de bio med
- - délivrer les info aux personnes
- - recueillir consentement
- - procéder à la communication des résultats
- La Cs avec le CG se substitue le cas échéant aux cs médicales prévues aux articles L 2131-1, R 1131-5 et R 2131-2 (ATCD familiaux , projets parentaux , personnes porteurs de maladies génétique , don de gamète , confirmation d'un résultat obtenu ...)

Article R1132-5-2 :

Etablissement d'un protocole d'organisation entre chaque médecin qualifié en génétique et le CG placé sous sa responsabilité

CONSENTEMENT

Introduction de la notion de **données incidentes** = sans lien avec l'indication initiale mais pouvant avoir un impact sur la santé du patient

CAS des mineurs ou majeurs sous protection juridique

Mineurs ou personne sous majeure faisant **l'objet de protection juridique**
consentement donné par les titulaires de l'autorité parentale, ou le représentant légal.

CAS des mineurs asymptomatiques

Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez une personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates.



Article R1131-5-3 CAS des personnes décédées

- Lorsqu'un médecin suspecte chez une **personne hors d'état d'exprimer sa volonté ou chez une personne décédée**, une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection **grave justifiant des mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins** et qu'il envisage de ce fait la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques de cette personne dans l'intérêt des membres de sa famille il peut solliciter l'avis d'un médecin qualifié en génétique ou d'un médecin spécialiste de l'affection considérée.

Le médecin qui met en œuvre la procédure établit la liste des membres de la famille potentiellement concernés.

Ces derniers sont, lorsque leurs coordonnées sont disponibles, **informés, par tout moyen** conférant date certaine :

1° De l'anomalie génétique suspectée et de la possibilité qu'elle soit responsable d'une affection grave justifiant des mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins ;

2° De la possibilité de réaliser un examen des caractéristiques génétiques

- 3° De la possibilité d'accepter ou de refuser par écrit la réalisation de l'examen ;

5° Que **l'accord d'un seul membre de la famille concerné ainsi contacté permet la réalisation de l'examen** ;

6° Que les résultats de l'examen seront accessibles à tous les membres de la famille contactés, même s'ils avaient refusé sa réalisation.

Article R1131-5-1 rendu des résultats au patient

- La personne concernée **peut refuser que les résultats de l'examen lui soient communiqués**. Dans ce cas, le refus est consigné par écrit dans le dossier.
- Il est rappelé à la personne qu'elle peut, en cas de diagnostic d'une anomalie génétique susceptible de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, **autoriser le prescripteur à procéder à l'information des membres de sa famille potentiellement** concernés dans les conditions fixées à l'article R. 1131-5-4.
- Lorsqu'un tel examen pratiqué chez une personne mineure révèle **des caractéristiques génétiques sans relation avec l'indication initiale** pouvant être responsable d'une affection grave chez elle ou chez un membre de sa famille justifiant des mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins, celles-ci sont communiquées aux personnes titulaires de l'autorité parentale, ainsi que l'obligation qui leur incombe d'en informer le mineur selon son âge et son degré de maturité et, au plus tard, à sa majorité.

Lorsque la personne intéressée a refusé la révélation des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques **sans relation avec l'indication initiale** en application du 4° de l'article 16-10 du code civil, le praticien agréé mentionné à l'article R. 1131-6 n'est pas tenu d'interpréter ni de faire figurer ces résultats au compte rendu de l'examen.

Article R1131-5-4 information à la parentèle

- En cas de diagnostic d'une anomalie génétique pouvant être responsable d'une **affection grave justifiant de mesures de prévention ou de soins**, le prescripteur communique le résultat de l'examen à la personne puis lui remet le document résumant cette information.
- Il communique également à la personne la **liste des membres de la famille** potentiellement concernés par l'anomalie génétique qui doivent être informés.
- Lorsque la personne **ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille** potentiellement concernés et demande au prescripteur à ce qu'il procède à la transmission de l'information selon la procédure prévue au quatrième alinéa de l'article L. 1131-1, ce dernier porte à la connaissance des membres de la famille potentiellement concernés dont les coordonnées lui ont été préalablement transmises l'existence d'une information médicale à caractère familial susceptible de les concerner, par tout moyen donnant date certaine à la réception de cette information. Un modèle de courrier adressé aux membres de la famille potentiellement concernés en application du quatrième alinéa de l'article L. 1131-1 est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé.

Article R1131-5-2 circuit et conservation des résultats

- Le **consentement écrit** et les **doubles de la prescription** de l'examen des caractéristiques génétiques et des **comptes rendus d'examens** de biologie médicale commentés et **signés** **sont conservés par le prescripteur dans le dossier médical de la personne concernée**, dans le respect du secret professionnel.
- Compte-tenu de la nature particulière des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et conformément à l'article L. 1131-1-3, le laboratoire de biologie médicale **transmet les résultats au prescripteur** mais ne les intègre pas dans le dossier médical partagé de la personne défini à l'article L. 1111-14.

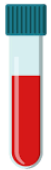
Le diagnostic génétique en pratique

- Consultation médicale
- Consentement éclairé
- Prélèvement du patient: sang total (5 ml sur EDTA), cellules buccales, cellules urinaires...
- Bon de commande
- Information clinique
- Arbre généalogique



Le circuit du prélèvement

Réception du prélèvement



Enregistrement
Conformité ?



**RCP
Clinico-bio
D'inclusion**



Création de la
demande d'examen

Analyse génétique



Lecture biologiste

Validation biologique et
envoi au prescripteur



**RCP
Clinico-bio
De restitution**



DEMANDE D'ANALYSE MOLECULAIRE

Merci de joindre au prélèvement : ce formulaire rempli, un courrier et/ou compte-rendu clinique, le consentement à l'étude de l'ADN signé ou attestation de recueil du consentement, un bon de commande pour les hôpitaux extérieurs à l'AP-HP

PATIENT	PRESCRIPTEUR	SERVICE	PRELEVEUR
ETIQUETTE PATIENT Nom, Prénom, Sexe, Date de Naissance, IPP	Nom : Prénom : RPPS : Mail :	ETIQUETTE UH Nom du service si hors APHP	NOM : Date : Heure :
si foetus : identité de la mère			
Statut du patient : ☐ Atteint ☐ Apparenté : identité du cas index : lien de parenté : ☐ Foetus : sexe : terme (SA) : ☐ Confirmation dépistage néonatal		Grossesse en cours : oui ☐ non ☐ Sexe foetus : M ☐ F ☐ Inconnu ☐ DDR : DDG : ☐ Urgent	
ANALYSE DEMANDEE Préciser l'hypothèse diagnostique ou le gène si possible contact préalable avec un biologiste (a) ou un clinicien			
☐ Anomalies du développement de la crête neurale veronique.pingault@aphp.fr (a) stanslas.lyonnet@inserm.fr, jeanne.amia@inserm.fr (b) ☐ Maladies rénales laurence.heidet@aphp.fr, guillaume.dorval@aphp.fr (a,b) ☐ Mitochondriopathies julie.steffann@aphp.fr, giulia.barcia@aphp.fr (a) ☐ Maladies métaboliques stephanie.gobin@aphp.fr (a) ☐ Maladies hépatologiques/cholestase stephanie.gobin@aphp.fr (a) ☐ Epilepsies giulia.barcia@aphp.fr (a) stephanie.gobin@aphp.fr (a) ☐ Entéropathies fabienne.charbè-henrion@aphp.fr (a) ☐ Avances Staturales sophie.rondeau@aphp.fr (a) or.moc.nck@aphp.fr (b) ☐ Syndrome de Cornelia de Lange / Hypertrichose sophie.rondeau@aphp.fr (a) or.moc.nck@aphp.fr (b) ☐ Maladies dermatologiques julie.steffann@aphp.fr (a) fabienne.charbè-henrion@aphp.fr (a) ☐ Maladies osseuses sophie.monnot@aphp.fr, sophie.rondeau@aphp.fr, corinne.collet@aphp.fr (a) or.moc.nck@aphp.fr (b) ☐ Malformations corticales julie.steffann@aphp.fr (a) ☐ Cilopathies hors maladies rénales tania.attie@aphp.fr, lucie.boutaud@aphp.fr, Joubert, Meckel, Hydrolethalus, Acrocalciex, Bardet Biedl, Hétérotaxie, Pallister Hall, Greig or.moc.nck@aphp.fr cilopathie squelettique ou nanisme primordial ☐ Anomalie cérébrale tania.attie@aphp.fr, lucie.boutaud@aphp.fr Anomalies du corps calleux, Holoprosencéphalie, Hydrocéphalie, Dandy-Walker, Microcéphalie, Hypoplasie pontocérébelleuse, Fowler, Opliz-GBBB		☐ Syndrome d'Angelman ☐ Syndrome de Prader Willi ☐ Ataxie de Friedreich ☐ Incontinence pigmenti ☐ Inactivation du chromosome X ☐ Amyotrophie spinale proximale (SMA) ☐ Amyotrophie spinale avec atteinte diaphragmatique SM guillaume.dorval@aphp.fr (a,b) Patients de l'hôpital Necker uniquement : ☐ Troubles du neurodéveloppement giulia.barcia@aphp.fr, sophie.rondeau@aphp.fr (a) marlene.rio@aphp.fr (b) ☐ Surdités (fiche spécifique) laurence.jonard@aphp.fr, valaith.balogoun@aphp.fr (a) sandrine.harin@aphp.fr (b) ☐ Syndrome de l'X fragile Patients d'hôpitaux APHP uniquement : ☐ Maladie de Steinert ☐ Etude ARN ciblée (préciser le gène) ☐ AUTRE :	
NATURE DE L'ECHANTILLON	CONDITIONNEMENT	DELAI D'ACHEMINEMENT MAXIMUM	MODALITES D'EXPEDITION
☐ ADN issu d'origine :	≥ 5 µg si NGS	10 jours	Température ambiante
☐ Sang	Etude ADN : - 5 ml sur EDTA - 2 ml sur EDTA si enfant < 2 ans	48 heures	
	Etude ARN : 2 - PAXgene blood RNA tube -		
☐ Urines	>20 ml dans un pot stérile	72 heures	
☐ Salive	5 écouvillons secs ou 2 ml sur kit - Oragene DNA - si NGS	7 jours	Réfrigéré en carboglace
☐ Liquide amniotique	20 ml dans un flacon stérile	72 heures	
☐ Villosités chorionales	Sérum physiologique		
Culture cellulaire ☐ Trophoblaste ☐ Amniocytes ☐ Fibroblastes		48 heures	
Tissu Type : ☐ Congelé ☐ Frais			

Consentement pour l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne et la conservation des échantillons dans une banque ADN ou un centre de ressources biologiques

(Conformément à l'arrêté du 27 Mai 2013 et au décret 2013-527 du 20 Juin 2013 relatifs à la loi 2011-814 du 7 Juillet 2011)
- 1 copie à adresser au laboratoire avec le prélèvement - 1 copie à remettre au patient - 1 copie à conserver dans le dossier médical

IDENTIFICATION DU PATIENT (Etiquette + adresse)	REPRESENTANTS LEGAUX (Patient mineur/majeur sous tutelle)
NOM PRENOM DDN	NOM – PRENOM - DDN : NOM – PRENOM - DDN : NOM – PRENOM - DDN : ☐ TUTEUR

Signature du Pr / Dr

Personne majeure placée sous tutelle

Examen réalisé et sa nature) :

Je certifie cet examen et sa finalité.

Je ne peux demander que l'étude génétique

Matériels nécessaires à cet examen.

Matériel biologique issu du prélèvement, mais

à tout moment je peux en demander la destruction. Dans ce cas, j'en informerai le médecin désigné ci-dessus.

- Pour notre enfant mineur, lorsqu'il atteindra sa majorité ou qu'il sera apte à exprimer sa volonté, nous l'informerons du fait que ces prélèvements sont conservés dans le centre des ressources biologiques (CRB). Il pourra alors à tout moment se mettre en rapport avec le responsable du CRB et demander qu'il soit mis fin à la conservation.

- Le résultat est confidentiel, il me sera rendu et expliqué en consultation par le médecin qui l'a prescrit.

- Je suis informé(e) que si une anomalie génétique responsable d'une prédisposition ou d'une affection grave était mise en évidence, je devrai permettre la transmission de cette information aux apparentés potentiellement concernés (Article L1131-1-2). J'ai été averti que mon silence pouvait leur faire courir des risques ainsi qu'à leur descendance, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins peuvent être proposées. Ainsi je devrai choisir entre :

- assurer moi-même la diffusion de l'information
- demander au médecin prescripteur de diffuser l'information génétique auprès des apparentés potentiellement concernés

- J'accepte, si le diagnostic restait en suspens, l'utilisation ultérieure des échantillons biologiques pour d'autres analyses génétiques à visée diagnostique en fonction des progrès et des connaissances.

☐ NON

- Si l'analyse réalisée révèle une caractéristique génétique sans lien avec l'indication de la prescription et que ces résultats peuvent avoir une conséquence pour ma santé, celle de mon enfant mineur ou de la personne dont je suis tuteur, je souhaite en être informé.

☐ NON

- J'accepte que mes échantillons biologiques soient conservés et utilisés à des fins de recherche médicale sur le Campus de l'hôpital universitaire Necker Enfants Malades, dans le cadre de ma maladie ou celle de mon enfant, ainsi que la saisie des données médicales anonymisées dans les conditions fixées par la loi.

☐ NON

Fait à :	Signature du patient ou de ses représentants légaux
Le :	

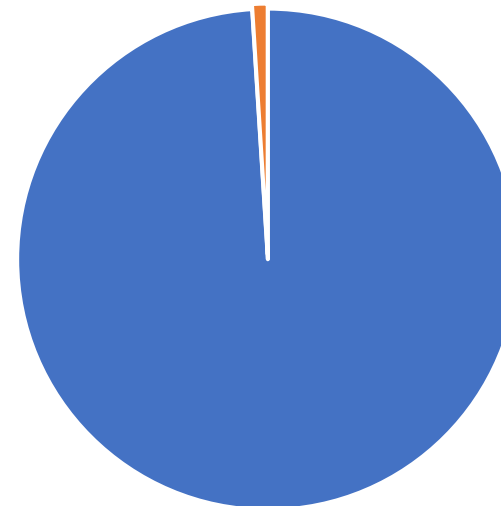
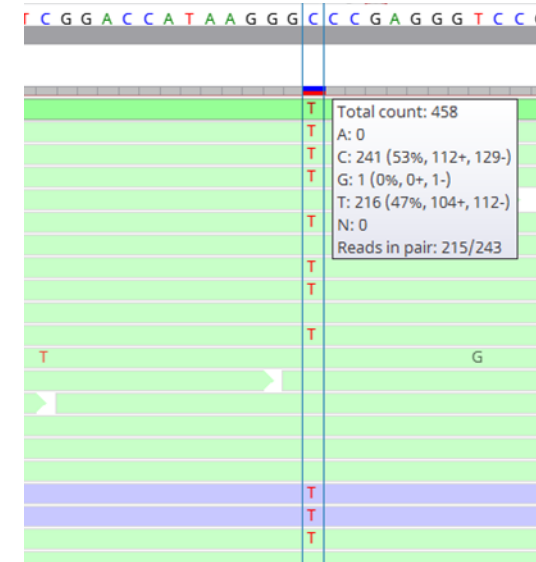
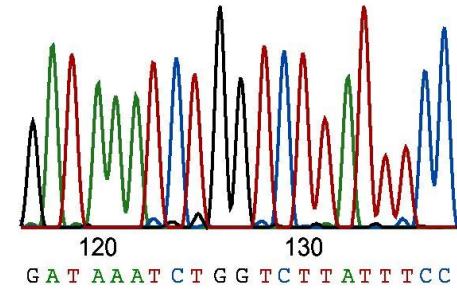
ATTESTATION DU MEDECIN PRESCRIPTEUR

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

Signature et cachet du médecin ou du conseiller en génétique

Les analyses génétiques proposées

- Analyses ciblées spécifiques (ex Incontinentia Pigmenti)
- Séquençage de 1ère génération: séquençage de Sanger
- Séquençage de 2ème génération : séquençage haut-debit
 - Panel de genes (180 genes)
 - Exome (22 000 genes dont 8000 impliqués en pathologie)
 - Génome (RCP sequoia) →TRIO
- Séquençage de 3ème génération
Long-read (en développement)

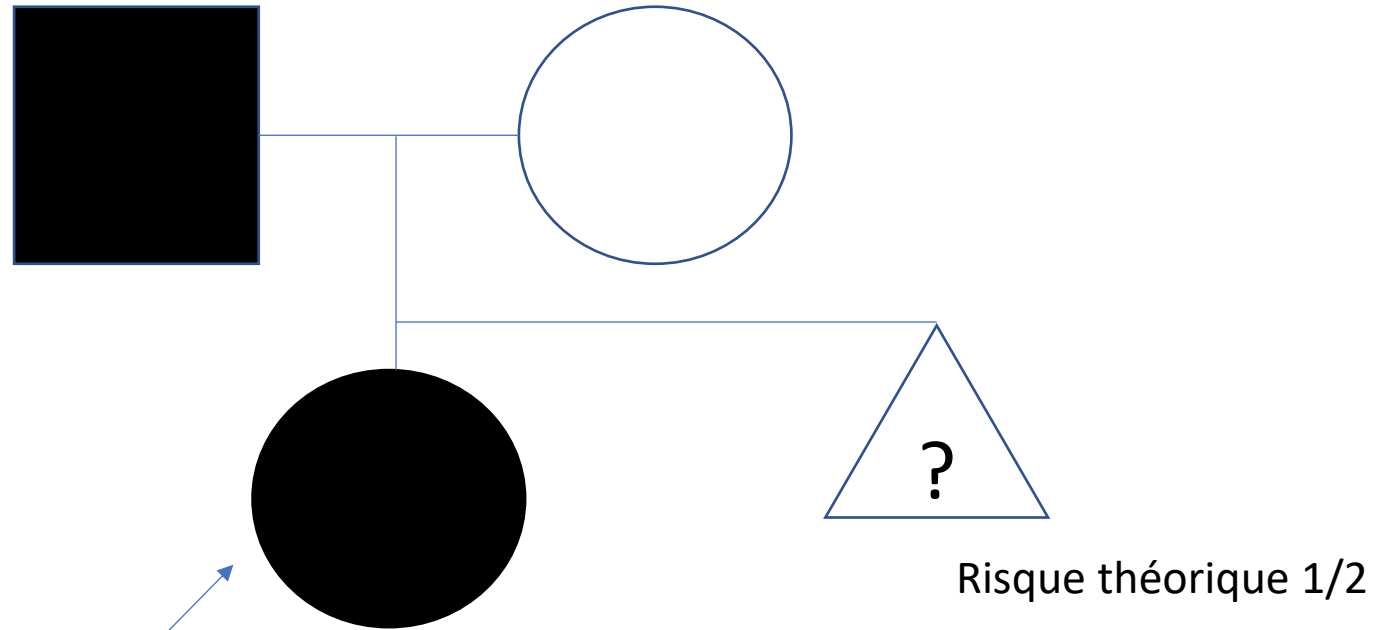


■ non codant ■ codant

CAS CLINIQUE

Famille ZIL.

anomalies des ongles
et fragilité cutanée sur
le relief osseux

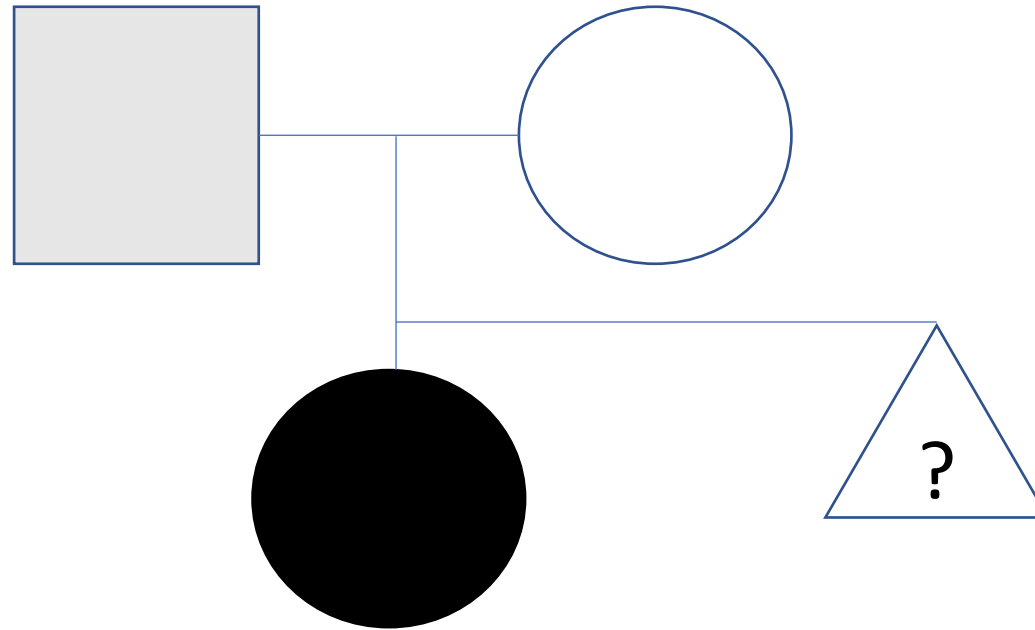


Aplasia cutanée
congénitale mb inf

Suspicion d'EB autosomique dominante
→ Séquençage panel chez l'enfant atteint

Famille ZIL.

anomalies des ongles
et fragilité cutanée sur
le relief osseux



Aplasie cutanée
congénitale mb inf
COL7A1
c.4011G>A / c.6187C>T

→
Ségrégation
parentale des
variants

Attention un
mode
d'hérédité peut
en cacher un
autre!

Famille ZIL.

anomalies des ongles
et fragilité cutanée sur
le relief osseux

COL7A1
c.4011G>A
p.(Pro1337=)

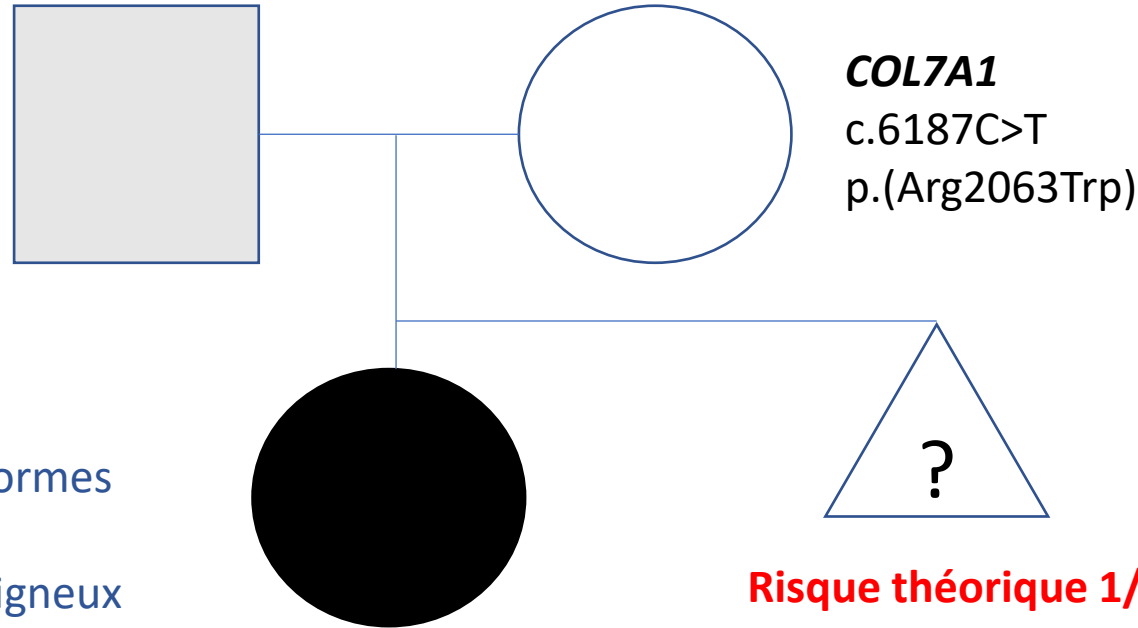


Variant impliqué dans des formes
récessives →

Examen dermatologique soigneux

- nombreuses bulles dans l'enfance, prédominant aux membres inférieurs et supérieurs
- atrophie cutanée
- anomalies unguéales

2eme variant? → SEQ EXOME



Aplasie cutanée
congénitale mb inf
COL7A1
c.4011G>A / c.6187C>T

Risque théorique 1/4

Attention un
mode
d'hérédité peut
en cacher un
autre!

Famille ZIL.

Conseil génétique complexe!

anomalies des ongles
et fragilité cutanée sur
le relief osseux

COL7A1

-c.4011G>A

p.(Pro1337=)

-c.87delG

(p.(Thr30Profs*74))

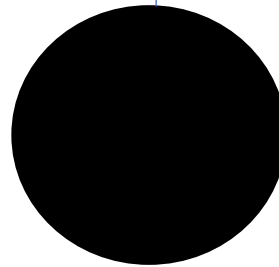
Résultat EXOME



COL7A1

c.6187C>T

p.(Arg2063Trp)



?

Risque ?

Aplasie cutanée
congénitale mb inf

COL7A1

c.4011G>A / c.6187C>T

N-term Fibronectin-III like domain Triple helical collagenous domain Kunitz inhibitor

Signal peptide

vWFA

vWFA

N

C

c.87del
p.Thr30Profs*74

c.4011G>A
p.Pro1337Pro

c.6187C>T
p.Arg2063Trp

Forme modérée d'EB

Forme sévère d'EB

Famille ZIL.

Conseil génétique complexe!

anomalies des ongles
et fragilité cutanée sur
le relief osseux

COL7A1

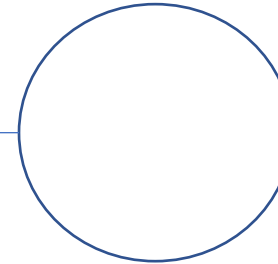
-c.4011G>A

p.(Pro1337=)

-c.87delG

(p.(Thr30Profs*74))

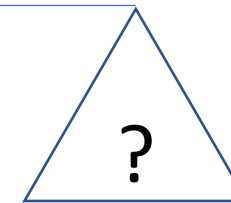
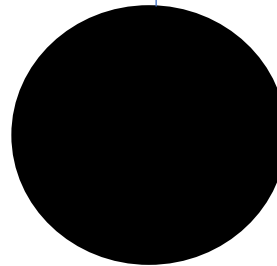
Résultat EXOME



COL7A1

c.6187C>T

p.(Arg2063Trp)



Aplasie cutanée
congénitale mb inf

COL7A1

c.4011G>A / c.6187C>T

Risque

50% fœtus indemne

50% fœtus atteint:

➤ 50% cas forme sévère
(c.87delG/c.6187C>T)

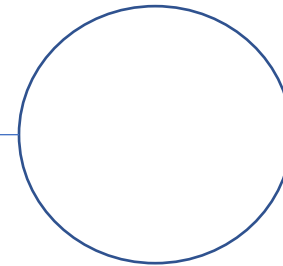
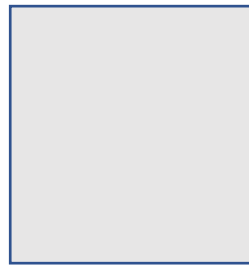
➤ 50% cas forme modérée (comme le CI,
c.4011G>A / c.6187C>T)

Famille ZIL.

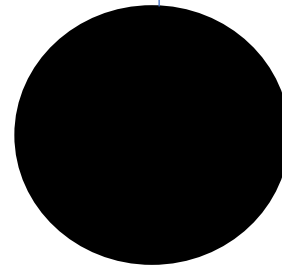
anomalies des ongles
et fragilité cutanée sur
le relief osseux

COL7A1
-c.4011G>A
p.(Pro1337=)
-c.87delG
(p.(Thr30Profs*74))

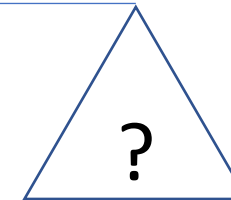
Résultat EXOME



COL7A1
c.6187C>T
p.(Arg2063Trp)



Aplasie cutanée
congénitale mb inf
c.4011G>A / c.6187C>T



DPN invasif (liquide amniotique)
c.4011G>A / c.6187C>T
Ont gardé la grossesse
→accouchement Necker

CONCLUSION

- La maladie génétique est plus que la maladie d'un seul patient c'est le plus souvent la maladie d'une **famille** → conséquences réglementaires et organisationnelles
- Importance du **dialogue clinico biologique renforcé** par la complexité croissante des analyses ++++ N'hésitez pas à nous contacter avant l'envoi d'un prélèvement
- Analyses génétiques = longues car complexes et coûteuse
- Save time and money!

