



*Rapport adopté lors de la session du Conseil national
de l'Ordre des médecins du 18 décembre 2009*

Document de référence en Génétique Médicale

A l'usage des commissions de qualification du CNOM

Groupe de travail: M. Delpech, P. Jonveaux, D. Lacombe, B. Leheup, S. Manouvrier, H. Sobol, S. Aymé

Plan

Introduction

Connaissances et aptitudes d'exercices attendues

Qualification ordinale

Réflexions pour la mise en place de passerelles entre génétique médicale et biologie médicale

Annexes

Introduction

La génétique a pour spécificité d'être une discipline clinico-biologique composée de 3 versants : clinique, chromosomique et moléculaire, comme indiqué dans l'intitulé du DES de Génétique médicale reposant sur un socle commun de connaissances théorique

Elle s'adresse aux patients de tous âges (de la période anténatale à l'âge adulte)

Elle a des aspects transversaux avec de nombreuses autres disciplines médicales (par exemple : pédiatrie, oncologie, neurologie, cardiologie ...) nécessitant des connaissances spécifiques dans ces disciplines.

Le médecin généticien intervient dans l'expertise diagnostique clinique ou biologique des maladies génétiques, dans le suivi et la prise en charge médicale des patients, et dans le conseil génétique aux familles, incluant les aspects de dépistage familial, de diagnostic prénatal et préimplantatoire, de diagnostic présymptomatique et médecine prédictive, et d'évaluation du risque.

Sa pratique est réglementée par les lois de bioéthique.

Les différents champs de l'activité de génétique sont précisés en annexe.

Connaissances et aptitudes d'exercices attendues

Compte tenu du caractère trivalent de la discipline les connaissances attendues incluent des compétences générales et des compétences spécifiques à chacun des trois versants.

La pratique de la génétique médicale est fondée sur une connaissance approfondie

- des bases de la Génétique : le médecin spécialiste en génétique doit être capable de décrire et discuter
 - la structure générale du génome
 - la structure et la fonction normale et anormale des gènes
 - les informations découlant de l'évaluation de la structure et de la fonction du transcriptome et du protéome qui ne peuvent être obtenues au niveau du génome
 - la notion de variabilité génétique, plasticité, redondance à partir des notions de duplication et divergence génétique, mobilité exonique, transposons
 - les variations de l'expression génique à partir des notions de régions codantes et non codantes, régions régulatrices et structure de la chromatine
 - la variation de fonction des protéines sous le contrôle des mécanismes de maturation des ARNm et des protéines, du ciblage protéique, des interactions entre protéines, et des mécanismes épigénétiques
 - les étapes normales de la division cellulaire
 - la structure des chromosomes, leur aspect et la nomenclature,
 - les principes de base de biochimie,
 - les modes d'hérédité monogéniques (modes de transmission mendélien, instabilité de triplets, anomalies de l'empreinte parentale, mode mitochondrial et complexes (bigénisme, polygénisme, multifactoriel)
 - les principes généraux de biologie du développement et leurs applications en morphogenèse humaine normale et pathologique
 - les données principales de l'épidémiologie génétique, de biostatistiques et de génétique des populations.
- des maladies génétiques touchant l'ensemble des systèmes et affectant des patients de tous âges. Les compétences acquises doivent donc concerner à la fois l'enfant et l'adulte.
- des différentes stratégies de diagnostic biologiques de ces affections :
 - les techniques de cytogénétique et leurs applications
 - les principes généraux des techniques de biologie moléculaire et leurs applications
 - les principes généraux des méthodes biochimiques appliquées à l'étude des affections métaboliques et leurs applications.
- de prise en charge des patients : Le médecin spécialiste en génétique doit être capable :
 - D'expliquer les principes généraux de la génétique humaine et de la biologie moléculaire
 - D'utiliser les outils diagnostiques et thérapeutiques pour une prise en charge éthique et efficace en utilisant les informations spécifiques au patient
 - De démontrer des capacités réelles de consultant en ce qui concerne les soins et l'information au patient en conformité avec la législation
 - De favoriser la formation des autres professionnels de santé, collègues biologistes, et étudiants, par exemple en animant des réunions de formation continue de médecins généralistes ou autres professionnels de santé sur un thème de génétique.

Un médecin généticien peut exercer son activité dans un ou plusieurs des champs ciblés dont la liste ci-dessous, donnée à titre indicatif, n'est pas limitative :

- Syndromologie, dysmorphologie clinique chromosomique et moléculaire (syndromes chromosomiques, syndromes moléculaires ou non reconnus, retards mentaux isolés et syndromiques, affections liées à des tératogènes)
- Génétique des maladies neuro-musculaires
- Oncogénétique
- Neurogénétique
- Génétique psychiatrique
- Cardiogénétique
- Génétique des maladies sensorielles
- Génétique des endocrinopathies, des troubles de croissance et des troubles de la reproduction
- Génétique des maladies métaboliques
- Génétique des affections squelettiques
- Génétique des pathologies des tissus de soutien
- Génétique des affections réno-urinaires
- Pharmacogénétique
- Génétique des Stérilités.

Implication personnelle habileté pertinente

Démonstration d'une formation suivie dans le domaine (stages, DIU, DU, master, séminaires locaux ou nationaux, réunion des sociétés savantes nationales ou internationales ...)

Démonstration d'une participation à l'activité pratique clinique et/ou biologique.

Démonstration des services rendus à la discipline :

- participation à l'enseignement de la Génétique médicale au plan local et national
- participation aux activités locales et nationales dans le domaine de la génétique

Aptitude au travail en équipe

Le médecin généticien doit pouvoir démontrer ses capacités à :

- **Consulter au sein d'une équipe pluriprofessionnelle médicale et soignante** : démontrer des capacités de participation à une prise de décision collective avec les autres professionnels de soin (y compris le médecin traitant et les autres spécialistes) et les conseillers en génétique.
- **Travailler au sein d'une équipe multidisciplinaire déclarée** :
 - Participer aux réunions multidisciplinaires et démontrer les capacités d'accepter, de prendre en compte et de respecter les opinions des autres membres du groupe tout en contribuant personnellement à l'expertise génétique
 - Communiquer de façon efficace avec les autres membres de l'équipe multidisciplinaire dans la résolution des conflits et éventuellement savoir assurer un rôle de leader.
- **Intervenir dans la formation et la recherche**
 - Connaître et appliquer les recommandations professionnelles et les référentiels en matière de soin, de recherche et d'enseignement au niveau national
 - Démontrer une bonne compréhension du rôle des cliniciens et des scientifiques de la génétique humaine dans une activité de recherche concertée.

- Participer à des actions de promotions de santé publique

Qualification ordinale

Il n'y a qu'une seule qualification : la génétique médicale.

Dans ce cadre, en fonction de ces compétences attendues, la qualification ordinale pourra être accordée sur la base des critères suivants :

Aux titulaires du DES de Génétique Médicale

Aux médecins non titulaires du DES de Génétique Médicale dans les conditions suivantes :

Le médecin demandeur devra démontrer de façon obligatoire :

Une activité de consultation

Avoir participé à au moins 150 consultations de génétique dans l'année précédente dans un service validant pour le DES, ou un service reconnu DHOS ou INCA au titre des activités de génétique.

L'activité de consultation doit comporter une part d'activités non spécifiques. Cette activité doit avoir été réalisée dans des services intégrés.

Une formation théorique préalable

Au moins deux diplômes parmi :

- Master (au sens LMD) dans le champ de la génétique humaine ou médicale
- DU ou DIU dans le champ de la génétique
- DESC dans le champ de la génétique (cytogénétique, génétique moléculaire)

La preuve de l'investissement maintenu dans la discipline par la participation à au moins une des activités de génétique suivantes dans les deux années précédentes :

- Participation active avec communications orales ou affichées dans des réunions nationales ou internationales de génétique
- Au moins une publication en position d'auteurs dans une revue indexée de génétique ou une publication sur un sujet de génétique dans une revue générale indexée
- Enseignement universitaire dans le champ de la génétique (au moins 5 heures annuelles d'enseignement théorique ou pratique, incluant l'enseignement hospitalier)
- Participation à au moins une réunion comme orateur à des activités reconnues de formation continue en génétique
- Suivi démontré d'au moins une formation continue dans le champ de la génétique affiliée à la FFGH
- Membre d'au moins une Société de génétique affiliée à la FFGH ou à une société internationale de génétique

Aux médecins ressortissants de la CEE

Aux titulaires d'un diplôme équivalent au DES de Génétique Médicale

Stage d'adaptation obligatoire en France dans un service validant pour le DES, ou un service reconnu DHOS ou INCA au titre des activités de génétique afin que le candidat maîtrise à la fois les aspects légaux et l'organisation générale de la santé en France ainsi que les standards médicaux français en génétique. Durée : 3 mois, 6 mois ? (ou nombre de consultations ?)

Aux médecins non titulaires d'un diplôme équivalent au DES de Génétique Médicale dans les conditions suivantes

- Le médecin demandeur devra démontrer de façon obligatoire les mêmes éléments que ceux demandés pour un médecin français non détenteur du DES de génétique médicale
- Et réaliser un stage d'adaptation dans les mêmes conditions que pour le paragraphe dédié aux titulaires d'un diplôme équivalent au DES de génétique médicale d'une durée : 3 mois ?, 6 mois ?

Aux médecins non ressortissants de la CEE

Il sera procédé de la même manière que pour les autres disciplines médicales . Après vérification de la teneur des diplômes acquis par le médecin et de leur validité seront appliquées les mêmes conditions que celles décrites pour les médecins ressortissant de la CEE n'ayant pas un diplôme équivalent au DES de génétique médicale.

Réflexions pour la mise en place de passerelles entre génétique médicale et biologie médicale

Pour la valence biologique de la génétique médicale

C'est-à-dire pour pouvoir signer des comptes rendus d'examens de génétique biologique, il convient de tenir compte des évolutions apportées par la réforme de la biologie. Ainsi, le candidat devra pouvoir attester de compétences spécifiques en génétique et polyvalentes en biologie.

Les connaissances spécifiques en génétique

Les critères définis par l'ABM (Agence de la Biomédecine) pour l'agrément des praticiens seront repris :

- Connaissances théoriques : formation et diplômes en génétique
- Pratiques de laboratoire : démontrer une expérience de génétique biologique (biologie moléculaire et/ou cytogénétique) dans des laboratoires agréés par l'ABM pour la réalisation des analyses des caractéristiques génétiques d'une personne à finalité médicale.

Reconnaissance de la polyvalence en biologie :

La réforme imposera désormais une formation polyvalente en biologie pour la signature d'examens biologiques même s'il s'agit d'examens spécialisés telles les analyses des caractéristiques génétiques d'une personne à finalité médicale.

Il est proposé que soit déterminé conjointement avec la Commission ordinaire de biologie médicale du CNOM, un socle minimum de connaissances et les modalités pratiques de réalisation permettant au candidat de lui voire reconnaître la polyvalence, dans le même esprit pragmatique et opérationnel que celui qui a présidé à la rédaction du présent référentiel métier en génétique médicale.

Mise en place de passerelles

A termes, cela devrait aboutir à la mise en place de passerelles entre la génétique médicale (spécialité mixte de la filière médicale) et la biologie médicale (filière biologique). Pour cela il est proposé d'organiser des convergences entre les commissions ordinaires ad hoc et les groupes de travail ayant réalisées les référentiels métiers des deux disciplines afin d'aboutir à un dispositif en miroir.

Annexe 1 - Modes d'activités en génétique médicale

Aptitudes spécifiques au versant clinique

Compétences générales en génétique clinique

Le médecin généticien à orientation clinique doit savoir :

- utiliser les outils diagnostiques et thérapeutiques pour une prise en charge efficace et adaptée au patient
 - ressources médicales, notamment outils informatiques d'aide au diagnostic
 - indicateurs du développement psychomoteur normal et anormal
 - outils de dépistage génétique
 - méthodes d'analyse du génome cytogénétique et moléculaire
 - ressources d'aide aux patients et à leurs familles
 - en portant une attention particulière aux problèmes de prise en charge psychologique et de gestion des situations aiguës de « crise ».
 - en connaissant les réseaux des centres de référence et de compétence des maladies rares et/ou réseaux dédiés à la prise en charge médicale de pathologies
 - en participant ou animant des réunions d'associations de patients et de leurs familles

- expliquer
 - Les indications, limites et risques des techniques d'évaluation fœtale et les options en médecine de la reproduction
 - Les facteurs génétiques et non génétiques prédisposant à la mortalité fœtale, l'infertilité et les anomalies du développement, les mécanismes et effets des tératogènes
 - La notion de variabilité phénotypique et les méthodes d'analyse
 - Les étiologies, diagnostics, prise en charge, histoire naturelle et pronostic des principaux syndromes génétiques
 - Les caractéristiques comportementales de certains syndromes génétiques
 - Les règlements nationaux encadrant l'activité de génétique et les tests présymptomatiques

- assurer l'évaluation de situations physiologiques et pathologiques concernant l'activité de génétique comprenant le diagnostic prénatal, la tératologie, les anomalies chromosomiques, les anomalies du développement, les maladies héréditaires du métabolisme, les maladies monogéniques ou répondant à une hérédité complexe. Pour cela, il devra savoir :
 - Recueillir les antécédents personnels et familiaux et établir un arbre généalogique standardisé avec calcul de risque
 - Mener un examen physique intégrant la notion de variation phénotypique
 - Rechercher un diagnostic potentiel de syndrome en utilisant les outils informatiques adéquats
 - Formuler les diagnostics différentiels éventuels et planifier les explorations complémentaires adéquates

- Prescrire les tests génétiques adaptés à la situation et au niveau de risque personnel et familial
- Reconnaître, décrire, connaître les limites et risques techniques et interpréter les éléments biologiques et d'imagerie utiles en génétique, notamment la cytogénétique et la génétique moléculaire
- Faire la synthèse de la démarche clinique, biologique et d'imagerie pour valider le diagnostic proposé
- Planifier et coordonner la prise en charge des soins d'un patient ayant une pathologie génétique
- Connaître et participer au travail des différentes structures locales et départementales dans le cadre de la prise en charge du handicap
- Organiser la prise en charge en collaboration avec les spécialistes d'organe dans le cadre d'une structure de centre de référence ou de compétence et/ou réseaux dédiés à la prise en charge médicale de pathologies
- Surveiller et réévaluer de façon régulière le caractère approprié des soins
- Fournir une information génétique et un conseil adéquat pour le patient et sa famille
- Organiser le DPN et le DPI

Connaissances spécifiques au versant chromosomique

Le médecin généticien à orientation « cytogénétique » doit connaître les anomalies chromosomiques impliquées en pathologie humaine. Il doit être apte à apprécier la pertinence des prescriptions et à évaluer la cohérence des résultats obtenus avec les situations explorées. Il doit être capable de proposer des examens complémentaires nécessaires à l'analyse fine des anomalies détectées et à la compréhension de leur mécanisme de survenue.

Connaissances théoriques

- Types, fréquence et mécanismes des anomalies chromosomiques
- Ségrégation méiotique des remaniements de structure
- Conséquences fonctionnelles des anomalies chromosomiques onco-hématologiques
- Indications de l'analyse chromosomique en situation constitutionnelle ou acquise (oncohématologique)
- Intérêt diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique de ces examens
- Principes et utilisation d'un microscope optique en lumière claire et en fluorescence
- Principes et utilisation d'un analyseur d'images
- Utilisation des banques de données en génétique accessibles *via* Internet
- Principes de l'analyse en micro réseaux (génomique et expression)

Compétences pratiques

Le médecin généticien à orientation « cytogénétique » doit être capable de faire et de superviser la réalisation d'un caryotype et d'une hybridation *in situ*. Il doit être capable de juger de la qualité des préparations obtenues.

- Caryotype :
 - Connaître les différents matériels analysables et les conditions de culture
 - Connaître les conditions de mise en culture en fonction des prélèvements et des indications (milieux, supports, temps de culture)
 - Réaliser des préparations chromosomiques compte tenu des indications
 - Maîtriser l'obtention des principaux types de bandes chromosomiques
 - Réaliser des caryotypes en haute résolution (bandes de réplication)
 - Réaliser l'examen au microscope, la capture des images sur analyseur et le classement du caryotype
 - Savoir superviser et analyser de façon critique : la qualité des préparations chromosomiques et le niveau de résolution des bandes chromosomiques
 - Connaître les critères de validation de l'analyse chromosomique
- Cytogénétique moléculaire :

- Savoir réaliser la technique d'hybridation *in situ* en fluorescence :
 - . sonde centromérique, peinture chromosomique, sonde spécifique de locus, sonde de fusion génique
 - . sur métaphase et en interphase
- Posséder les notions nécessaires à la réalisation de l'hybridation génomique comparative métaphasique et sur micro réseaux (puces)
- Apprécier les critères de validation de ces examens
- Savoir décrire la stratégie d'analyse des anomalies listées ci-dessous et en connaître l'intérêt diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique :
 - Anomalies de nombre des chromosomes
 - Mosaïque
 - Anomalies de structure équilibrées et déséquilibrées
 - Microremaniement chromosomique
 - Identification d'un chromosome marqueur
 - Identification de variants chromosomiques
 - Fragilité chromosomique et maladies cassantes
 - Analyse des anomalies chromosomiques acquises en relation avec les résultats des techniques de PCR
- Gestion des actes et organisation du laboratoire :
 - Connaître la nomenclature officielle pour la formulation des anomalies chromosomiques (ISCN)
 - Présentation et analyse des résultats- Synthèse et discussion de dossiers
 - Connaître les bonnes pratiques en cytogénétique
 - Organisation du système d'assurance qualité et de l'accréditation des laboratoires
 - Connaître les aspects législatifs et réglementaires encadrant la prescription et la mise en œuvre des examens de cytogénétique et les conditions de communication des résultats.

Connaissances spécifiques au versant moléculaire

Le médecin généticien à orientation « moléculaire » doit connaître les anomalies moléculaires impliquées en pathologie humaine. Il doit être apte à apprécier la pertinence des prescriptions et à évaluer la cohérence des résultats obtenus avec les situations explorées. Il doit être capable de proposer des examens complémentaires nécessaires à l'analyse fine des anomalies détectées et à la compréhension de leur mécanisme de survenue.

Connaissances théoriques

- Calcul de risque appliqué aux maladies héréditaires, notions de génétique des populations
- Types, fréquence et mécanismes des mutations délétères constitutionnelles et acquises
- Notions d'hétérogénéité allélique et d'hétérogénéité génétique
- Méthodes de diagnostic directe et indirecte : contraintes, indications et limites
- Intérêt diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique des analyses de génétique moléculaire
- Prévention et principes de traitement des maladies héréditaires
- Notions de prédisposition génétique et de maladies multifactorielles
- Notions de pharmacogénomique
- Principes et utilisation des principaux équipements permettant la réalisation des analyses de génétique moléculaire
- Utilisation des banques de données en génétique accessibles *via* Internet
- Organisation de la génétique moléculaire en France et en Europe

Compétences pratiques

Le médecin généticien à orientation moléculaire doit être capable d'apprécier la pertinence des prescriptions, d'évaluer la cohérence des résultats obtenus, de faire et d'encadrer la réalisation des analyses de génétique moléculaire.

- Actes de génétique moléculaire :
 - Réaliser les différentes méthodes d'extraction des acides nucléiques (ADN génomique, ARN, ARN poly A+)
 - Réaliser les différentes méthodes d'identification des mutations ponctuelles
 - Réaliser les différentes méthodes d'identification des réarrangements génomiques
 - Réaliser les différentes méthodes d'étude des polymorphismes de l'ADN (SNP, microsatellites)
 - Réaliser les différentes méthodes d'étude de l'expression des gènes au niveau de l'ARN
 - Acquérir les notions nécessaires à la mise en œuvre et à l'interprétation des techniques de type DNA ou cDNA microarrays
 - Connaître les critères de validation des analyses de génétique moléculaire
 -
- Savoir décrire les principales maladies génétiques et leur stratégie d'analyse :
- Gestion des actes et organisation du laboratoire :
 - Présentation et analyse des résultats en fonction du contexte clinique - Synthèse et discussion de dossiers
 - Organisation d'un système d'Assurance Qualité et de l'accréditation des laboratoires
 - Connaître les aspects législatifs et réglementaires encadrant la prescription et la mise en œuvre des examens de génétique moléculaire et les conditions de communication des résultats.