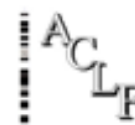


Association des cytogénéticiens de langue française
Processus Pilotage et Amélioration Continue (PAC)



Rapport Final des EEQ Constitutionnel session 2018

Planning : La session s'est déroulée du 05/10/18 au 10/11/2018

- 2 Dossiers par tissu
- 1 Dossier rétrospectif et 1 dossier prospectif par tissu
- 6 groupes d'experts supervisés chacun par un superviseur, et formation de 3 juniors

Expertise

12/11/2018 au 28/01/2019

Droits de réponse

31/01/2019 au 15/02/2019

1. EEQ Prospectif sur PVC

➤ **Cas clinique**

Histoire clinique :

Mme A.B. , née le 24/01/1984. PVC prescrite et réalisée à 13 SA par le Dr EEQ pour dépistage combiné de la trisomie 21 à 1/33. Pas de signe d'appel échographique.

Le consentement de la patiente et l'attestation de consultation sont disponibles.

Un prélèvement conforme à vos besoins arrive au laboratoire 10j avant la date de téléchargement des images.

➤ **Résultat**

t(10;15)(q24;q26.1).ish t(10;15)(wcp10+,wcp15+,D10S2290-,D15S936+;wcp15+,wcp10+,D10S2290+,D15S936-)

Les bandes sont définies à 2 sous bandes près.

Grille :

Constitutionnel Villosité Choriales			
Item	Classement	Note	
Nombre total de métaphases analysées	Technique	0 à 1	1 point à partir de 20 cellules analysées donc ici pour 19 et plus)
Nombre de caryotypes réalisés	Technique	0 à 1	1point à partir de 6 caryo réalisés (3 direct + 3 Culture)
Evaluation de la résolution de la 1ère mitose	Technique	0 à 1	300
Evaluation de la résolution de la 2e mitose	Technique	0 à 1	550
Evaluation de la résolution globale	Médical	0 à 2	400
Réalisation d'une FISH	Médical	-2 à 0	ne pas pénaliser si seules les sondes de peinture ou les sondes subtélomériques ont été sélectionnées
Evaluation de la formule ISCN (y compris FISH si beso	Médical	0 à 3	
Identification du remaniement	Médical	0 à 4	Note critique Translocation réciproque t(10;15)(q24;q26.1).ish t(10;15)(wcp10+,wcp15+,D10S2290-,D15S936+;wcp15+,wcp10+, D10S2290+,D15S936-) les bandes sont définies à une sous bande près
Explication du remaniement à destination du prescrip	Médical	0 à 1	Translocation entre bras long d'un chromosome 10 et bras long d'un chromosome 15, apparemment équilibrée
Compte rendu rédigé selon GBPC	Médical	-1 à 2	
Conséquences du remaniement précisées	Médical	0 à 1	Pas de relation avec le dépistage par les MSM ou découverte fortuite - Risque très faible de DUP 15 ->Proposer une recherche en BM
Mention de conseil génétique et/ou enquête familiale	Médical	0 à 1	
TOTAL			18 points, note globale sur 20

1 point à partir de 20 cellules analysées donc ici pour 19 et plus)	
1point à partir de 6 caryo réalisés (3 direct + 3 Culture)	
300	
550	
400	
ne pas pénaliser si seules les sondes de peinture ou les sondes subtélomériques ont été sélectionnées	
Translocation réciproque t(10;15)(q24;q26.1).ish t(10;15)(wcp10+,wcp15+,D10S2290-,D15S936+;wcp15+,wcp10+, D10S2290+,D15S936-) les bandes sont définies à une sous bande près	
Translocation entre bras long d'un chromosome 10 et bras long d'un chromosome 15, apparemment équilibrée	
Pas de relation avec le dépistage par les MSM ou découverte fortuite - Risque très faible de DUP 15 ->Proposer une recherche en BM	Exiger de la part des labo "l'absence de relation avec le dépistage positif pour les MSM"? Si cette notion était absente , retirer 0,5 pts? A mon avis oui
	Ne faut il pas rajouter le contrôle des caryotypes parentaux? Oui bien sûr, mais on peut accepter simplement la phrase habituelle sur l'enquête familiale
20	

➤ Exemple de résultat

Données administratives du patient puis :
Bandes : RHG, GTG

- Analyse Directe

Résolution bandes : 300

Nombre de métaphases : 10

Nombre de classements : 3

- Analyse après culture

Résolution bandes : 300

Nombre de métaphases : 10

Nombre de classements : 3

Formule chromosomique : 46,XY,t(10;15)(q24;q26.1)

Commentaire

Examen direct

Caryotype masculin avec une translocation apparemment équilibrées entre les bras longs d'un chromosome 10 et les bras longs d'un chromosome 15, dans toutes les cellules examinées. Les peintures des chromosomes 10 et 15 ainsi que les sondes télomériques des chromosomes 10 et 15 montrent qu'aucun autre chromosome n'est impliqué dans ce remaniement.

Une culture est en cours. Le caryotype des parents est nécessaire
Ce résultat est à rendre au cours d'une consultation de conseil génétique

Examen après culture

Caryotype masculin avec une translocation apparemment équilibrées entre les bras longs d'un chromosome 10 et les bras longs d'un chromosome 15, dans toutes les cellules examinées.

Cette translocation est sans rapport avec le taux des marqueurs sériques maternels

Le caryotype des parents est requis afin de vérifier si cette translocation est survenue de novo et de pouvoir donner un conseil génétique adapté. En cas de survenue de novo une ACPA sera proposée.

La recherche de disomie uniparentale du chromosome 15 est demandée.

Ce résultat est à rendre au cours d'une consultation de conseil génétique

➤ **Commentaires experts**

a. 1^{er} groupe

3 dossiers étaient mal anonymisés.

Pour 80% des dossiers, la demande de recherche de disomie uniparentale du 15 n'est pas notée,

b. 2^{eme} groupe

Un laboratoire n'a pas détecté l'anomalie

Un laboratoire ne rapporte pas de culture long.

Commentaires

- recherche de disomie uniparentale du 15, décision de garder une pénalité si non demandée.
- Un dossier est resté bloqué et ne peut être conclu, MEDIFIRST en charge de ce problème

Note seuil définie 12/20 pour les 2 Dossiers

2. EEQ de cytogénétique Prospectif sur Liquide amniotique

➤ Cas clinique

Histoire clinique

Mme L. Ad. née le 18/01/1987 est adressée pour prélèvement invasif de contrôle d'un DPNI positif pour la trisomie 21, prescrit par le Dr EEQ.

Une ponction de liquide amniotique conforme à vos besoins est réalisée par le Dr EEQ à 15SA, "10j avant la date de téléchargement des images" et vous parvient au laboratoire le jour même de la ponction.

Le prélèvement est mis en culture dans quatre chambres de culture in situ, permettant d'obtenir 16 métaphases issues de 16 clones.

Le consentement et l'attestation de consultation sont disponibles et conformes.

➤ Résultat

46,XY

Grille

Constitutionnel Liquide amniotique			
Item	Classement	Note	
Nombre total de métaphases analysées	Technique	0 à 1	
Nombre de caryotypes réalisés	Technique	0 à 1	
Evaluation de la résolution de la 1ère mitose	Technique	0 à 1	400
Evaluation de la résolution de la 2e mitose	Technique	0 à 1	550
Evaluation de la résolution globale	Médical	0 à 2	550
Réalisation d'une FISH	Médical	-2 à 0	pas de pénalité si FISH 21 demandée, attention la sonde n'a pas été créé sur le site
Evaluation de la formule ISCN (y compris FISH si beso	Médical	0 à 3	46,XY
Identification du remaniement	Médical	0 à 4	Note critique Caryotype sans anomalie décelée dans les cellules examinées
Explication du remaniement à destination du prescrip	Médical	0 à 1	Absence de trisomie 21, le caryotype foetal ne confirme pas le DPNI
Compte rendu rédigé selon GBPC	Médical	-1 à 2	
Conséquences du remaniement précisées	Médical	0 à 1	Possibilité discordance foeto placentaire (ou mosaïque trophoblaste ou mosaïque placentaire), suivi échographique (à mettre ?, réalisé de toute façon)
Mention de conseil génétique et/ou enquête familia	Médical	0 à 1	
TOTAL		18 points, note globale sur 20	

400	
550	
550	
pas de pénalité si FISH 21 demandée, attention la sonde n'a pas été créé sur le site	Ne pas pénaliser si choix d'une sonde 21 (LSI ou wcp) pour rechercher une éventuelle mosaïque
46,XY	
Caryotype sans anomalie décelée dans les cellules examinées	Est-ce que formule chromosomique sans anomalie décelée insuffisant? Faut il exiger "caryotype foetal ne confirmant pas le résultat du DPNI"? A mon avis doit être quelque part puisque c'est l'équivalent du lien Phénotype Génotype quand on demande si une anomalie est responsable des signes cliniques.
Absence de trisomie 21, le caryotype foetal ne confirme pas le DPNI	
Possibilité discordance foeto placentaire (ou mosaïque trophoblaste ou mosaïque placentaire), suivi échographique (à mettre ?, réalisé de toute façon)	Le suivi écho ne me semble pas indispensable
20	

➤ Exemple de résultat

Données administratives du patient puis :
Bandes : RHG, GTG

- Analyse in situ
Résolution bandes 550 bandes
Nombre de chambres de culture 4
Nombre de métaphases analysées : 16
Nombre de clones analysés : 16
Nombre de classements : 3

Formule chromosomique : 46,XY

Commentaire

Caryotype masculin sans anomalie décelée au niveau de résolution atteint.

Il existe une discordance entre le résultat du DPNI et le résultat de l'analyse cytogénétique (FISH interphasique et caryotype conventionnel).

Ce dossier doit être discuté en réunion de centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal et une échographie de référence est indiquée.

Si l'échographie est normale, l'on pourra conclure à un résultat faux-positif du DPNI. Ce type de situation survient dans 0,2% des cas (HAS 2015).

Plusieurs hypothèses étiologiques doivent être envisagées :

- 1 - Une mosaïque confinée au placenta présente dans les cellules d'origine syncytiotrophoblastique étudiées en DPNI
 - 2 - l'existence d'un jumeau évanescent (la notion d'une grossesse initialement gémellaire avec perte précoce de l'un des jumeaux a-t-elle été documentée ?).
 - 3 - l'existence d'une cause maternelle: trisomie 21 en mosaïque constitutionnelle ou acquise ? Un prélèvement maternel est recommandé.
 -
- Cet examen ne permet pas de mettre en évidence les microremaniements chromosomiques et les faibles mosaïques (cf révision du GBPC).*

➤ Commentaires experts

Pour la FISH 21 il est probable que les labos qui n'ont pas parlé de FISH ne l'ont pas fait car le dossier était au stade du caryotype mais la majorité auraient fait une FISH

De nombreux rapports n'étaient pas en réalité les originaux: mais des rééditions avec changement de prescripteur ou masque d'édition : quelques exemples

- en en tête : LABORATOIRE DE CYTOGENETIQUE DOCTEUR A - DOCTEUR B : : probable entête créé pour les EEQ

-les CR avec Dr RAIPONCE : c'est une signature "anonyme " mais il ne s'agit pas d'une signature rendu en routine anonymisée :

- les dates :2 cas :

- dates de rééditions en date du jour du rendus des EEQ : certains systèmes informatique ne peuvent pas verrouiller la date et si on lance une édition il se met obligatoirement la date du jour : donc on considère conforme quand le participant nous signale que son système est paramétré ainsi.

- dossiers avec des dates XX/XX/XXXX : qui ont été "retouché" :

Conclusions :

- Certains laboratoires ne précisent pas les limites des techniques concernant les microremaniements
- Il faudrait suggérer des phrases type
- Concernant la FISH attention a la rédaction des sondes (D21Z1/D13Z21) cf ISCN p103
- Si discordance FISH et Caryotype il faut faire un commentaire
- Faire une anonymisation propre ne pas oublier les commentaires dans les cases de champ texte. Ne pas créer un modèle de rendu pour les EEQ
-

Note seuil définie 12/20 pour les 2 Dossiers

3. EEQ de cytogénétique Prospectif sur sang constitutionnel

➤ Cas clinique

Histoire clinique

Mr.AN. d., né le 17/03/1980 (38 ans), sans enfant, est adressé par le Dr EEQ pour caryotype en raison d'une infertilité du couple.

Un prélèvement sanguin sur Héparine Lithium conforme à vos besoins est réalisé par l'infirmière QEE, 5 jours avant la date de téléchargement des images (à 10h30) et parvient au laboratoire le jour même. 2 cultures sont réalisées, dont sont issues les mitoses obtenues.

Le consentement et l'attestation de consultation sont disponibles

➤ Résultat

46,XY,inv(5)(p13q13).ish inv(5)(wcp5+)

Les bandes sont définies à une sous bande près, donc par exemple pour inv(5)(p13q13) il faut accepter p12q12 et p14q14.

Grille

Constitutionnel Sang			
Item	Classement	Note	
Nombre total de métaphases analysées	Technique	0 à 1	
Nombre de caryotypes réalisés	Technique	0 à 1	
Evaluation de la résolution de la 1ère mitose	Technique	0 à 1	550
Evaluation de la résolution de la 2e mitose	Technique	0 à 1	550
Evaluation de la résolution globale	Médical	0 à 2	550
Réalisation d'une FISH	Médical	-2 à 0	
Evaluation de la formule ISCN (y compris FISH si beso	Médical	0 à 3	46,XY,inv(5)(p13q13).ish inv(5)(wcp5+), les bandes sont définies à une sous bande près , donc par é
Identification du remaniement	Médical	0 à 4	Note critique: Note complète : Inversion péricentrique du chromosome 5 apparemment équilibrée -
Explication du remaniement à destination du prescrip	Médical	0 à 1	Items clés : inversion péricentrique, bras court chromosome 5 bras long chromosome 5 apparemment équilibrée
Compte rendu rédigé selon GBPC	Médical	-1 à 2	Accepter Inversion polymorphique sans conséquence
Conséquences du remaniement précisées	Médical	0 à 1	Accepter les 2 versions : peut-être en partie responsable de l'infertilité Inversion polymorphique habituellement transmise dans la famille, sans rapport a priori avec l'infertilité
Mention de conseil génétique et/ou enquête familial	Médical	0 à 1	Pas d'enquête familiale nécessaire si polymorphisme
TOTAL			18 points, note globale sur 20

550	
550	
550	
	Accepter si FISH non réalisée ? Oui si ils sont cohérents entre FISH et classement de l'inversion. Si polymorphisme et pas de FISH -> 0 point Si inversion non polymorphe (responsable de l'infertilité) mais pas de FISH -> -1 point
46,XY,inv(5)(p13q13).ish inv(5)(wcp5+), les bandes sont définies à une sous bande près, donc par	Le résultat FISH n'est pas obligatoire? OUI, Note max possible si pas de FISH et cohérent avec l'interprétation
Note complète : Inversion péricentrique du chromosome 5 apparemment équilibrée -	L'interprétation n'intervient pas sur cet item
Items clés : inversion péricentrique, bras court chromosome 5 bras long chromosome 5 apparemment équilibrée Accepter Inversion polymorphique sans conséquence	
	Les deux interprétations sont possibles : Polymorphisme sans conséquence-> 1 point OU inversion péricentrique possiblement impliquée dans l'infertilité -> 0,5 point car contredit les arbres décisionnels de l'ACLF et non conforme aux publications
Accepter les 2 versions : peut-être en partie responsable de l'infertilité Inversion polymorphique habituellement transmise dans la famille, sans rapport a priori avec l'infertilité	enquête familiale et DPN si caryotype considéré comme possiblement responsable de l'infertilité? OUI l'essentiel est d'assurer une cohérence avec l'interprétation. Le conseil génétique EST TOUJOURS INDISPENSABLE Si non considéré comme un polymorphisme et enquête familiale est indispensable pour avoir 0,5 point si considéré comme un polymorphisme et pas d'enquête familiale-> 1 point si incohérence (polymorphisme et enquête familiale OU non polymorphe et pas d'enquête familiale) -> 0 point
Pas d'enquête familiale nécessaire si polymorphisme	
20	

➤ Exemple de résultat

Données administratives du patient puis :
Bandes : RHG, GTG

Résolution globale du dossier : 550 blh
Nombre de métaphases analysées : 18
Nombre de classements : 4

FORMULE CHROMOSOMIQUE (selon nomenclature ISCN 2016) :
46,XY,inv(5)(p13.1q13.3).

INTERPRETATION :

Caryotype masculin à 46 chromosomes révélant à l'état homogène et équilibré au seuil de résolution de la technique (550 bandes) une inversion péricentrique de la région p13.1q13.3 d'un chromosome 5. Ce résultat a été confirmé par FISH à l'aide des sondes de peinture du chromosome 5 (cf ci-joint) qui ont permis d'éliminer un remaniement plus complexe impliquant un autre chromosome.

Ce remaniement est considéré comme un **polymorphisme** connu sans implication clairement établie dans les troubles de la fertilité présentés par le patient. Cette inversion est classiquement considérée comme sans conséquences phénotypiques chez le sujet porteur et sa descendance. Il n'est donc pas indispensable de mettre en oeuvre des investigations complémentaires.

Toutes ces informations devront être transmises au patient au sein d'une consultation de génétique.
Cet examen ne permet pas de détecter des microremaniements (taille <5-10Mb) ainsi que des anomalies chromosomiques en faible mosaïque.

➤ Commentaires experts

1^{er} groupe : - Sur 26 dossiers expertisés : 14 labo ont considéré l'inversion du chr.5 comme étant responsable/possiblement responsable de l'infertilité (**soit 54%**); 12 labo l'ont considéré comme un polymorphisme (**46%**): seuls 6 mentionnent la nécessité d'un conseil génétique

2eme groupe :_notes des labo ayant rendu « le polymorphisme » *versus* labo ayant rendu « pathologique ». La différence ne semble pas si élevée car option de ne pas générer d'effet "double peine" mais plutôt de pénaliser les incohérences.

Labo	Polymorphisme	Note		Labo	Polymorphisme	Note
	non	16,67			ok	20

	non	19,44			ok	20
	non	12,22			ok	18,33
	non	18,89			ok	16,67
	non	16,67			ok	17,78
	non	18,33			ok	16,11
	non	17,78			ok	16,67
	non	18,33			ok	17,78
	non	17,22			ok	17,78
	non	19,44			ok	14,44
	non	19,44			ok	20
	non	14,44				
	non	17,78				
	non	18,89				
	non	17,22				
	non	16,11				
N	16/27	59%		N	11/27	41%
MOYENNE		17,43		MOYENNE		17,78

Commentaires

- Les experts ont noté en fonction du contexte d'interprétation : polymorphisme ou pas
- Par ex si polymorphisme le conseil génétique n'est plus indispensable
- Un laboratoire n'a pas soumis de CR sa soumission est annulée car dossier non conforme
- Concernant l'anonymisation : certains laboratoires laissent le nom du prescripteur, il faut faire attention à tous les éléments car relachement semble-t-il
- Proposition de remettre 3 niveaux de résolution : >500 , 400-550, <400
- Il n'y a pas de bonus si résolution à 550
- Concernant les délais de rendu il faudrait réévaluer les délais minimum (cf révision du GBPC en cours)

Note seuil définie 12/20 pour les 2 Dossiers

4. EEQ de cytogénétique Rétrospectif sur PVC

Cas clinique : dossier avec anomalie de nombre

Sortir le premier dossier depuis le 1^{ER} mars 2018

Monosomie X

5. EEQ de cytogénétique Rétrospectif sur Liquide amniotique

Cas clinique : dossier normal

Sortir le premier dossier depuis le 1er mars 2018

Type de dossier : Caryotype fœtal normal

6. EEQ de cytogénétique Rétrospectif sur sang constitutionnel

Cas clinique : dossier avec remaniement de structure

Sortir le premier dossier depuis le 1er mars 2018

Type de dossier : translocation réciproque apparemment équilibrée visible au caryotype avec des images de FISH

Un dossier rétrospectif est exclu car le CR n'a pas été transmis

Pour un autre dossier exclusion car le protocole utilisé par le laboratoire n'est pas compatible avec la grille de notation basée sur le GBPC 2014

Etude des notes par groupes

1. PVC

PVC / 46 LABO :

c

prospectif	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	15,72	16,28
Moyenne nationale	16	16
minimum	5,56	11,67
maximum	20	19,44

rétrospectif	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	15,59	17,54
Moyenne nationale	16,57	16,57
minimum	11	13,50
maximum	19	20

2. LA

LA /53 LABO :

prospectif	groupe 1	groupe 2
------------	----------	----------

Moyenne groupe	17,82	17,57
Moyenne nationale	17,69	17,69
minimum	12,22	14,44
maximum	20	20

c

rétrospectif	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	18,54	18,16
Moyenne nationale	18,35	18,35
minimum	16,19	16,24
maximum	20	20

3. Sang

Sang/54 LABO :

prospectif	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	17,57	17,01
Moyenne nationale	16,98	16,98
minimum	12,22	0/10,56
maximum	20	20

h

rétrospectif	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	18,56	16,93
Moyenne nationale	17,73	17,73
minimum	15	13
maximum	20	20

Réunion des experts : Conclusions

1. Définition des mauvaises performances

a. PVC

Prospectif : > ou égal à 12

Rétrospectif : > ou égal à 12

b. LA

Prospectif : > ou égal à 12

Rétrospectif : > ou égal à 12

c. Sang :

Prospectif : > ou égal à 12

Rétrospectif : > ou égal à 12

2. Remarques générales

- Pb de dossiers : soumis ou non expertisés
- Etude des notes par groupes pour le prospectif: concernant les PVC il faut harmoniser les notes
- Programmation Médifirst :

Mettre le fichier au début du formulaire

Revoir les points pour le délai de rendu

Pour les bonus malus, vérifier que l'on peut ajouter des points

Il manque une alerte pour valider chaque point non CORRIGE

Pour les experts Il faudrait ne pas justifier la pénalité quand la résolution est inférieure a la résolution attendue non CORRIGE

Il manque un item de non-conformité a l'EEQ pour les dossiers rétrospectifs a CORRIGER

La lenteur est toujours une difficulté

Il faudrait changer la couleur sur les dossiers expertisés par les superviseurs

Il faut rédiger un courrier pour les mauvaises performances

Problème des codes pour les DDR non corrigé

3. Session Droit de Réponse:

Délai 15 jours, libération des dossiers le 30/01/2019 et DDR à rendre pour le 15/02/2019

Droits de réponse :

Contitutionnel:

LA : 12 dont 6 prospectif

PVC : 10 dont 5 Prospectif

SANG : 16 dont 10 prsopectif

Le 30/05/2019

Bilan des DDR et des corrections pour la session 2018 des EEQ ACLF

38 DDR dont 21 en Prospectif dont 10 ont été corrigés,

NB certain DDRs sont des félicitations ou remarques

Un dossier exclu PVC rétro

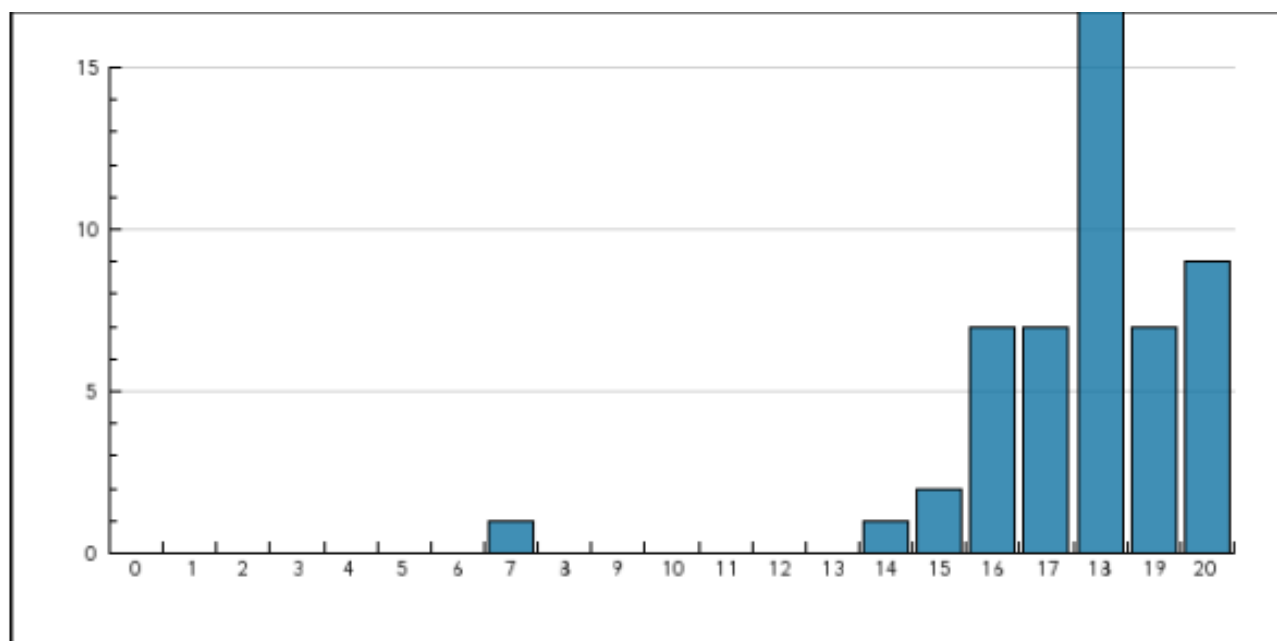
Un dossier avec mauvaise performance en sang

Un dossier bloqué pour la saisie de la modification de note

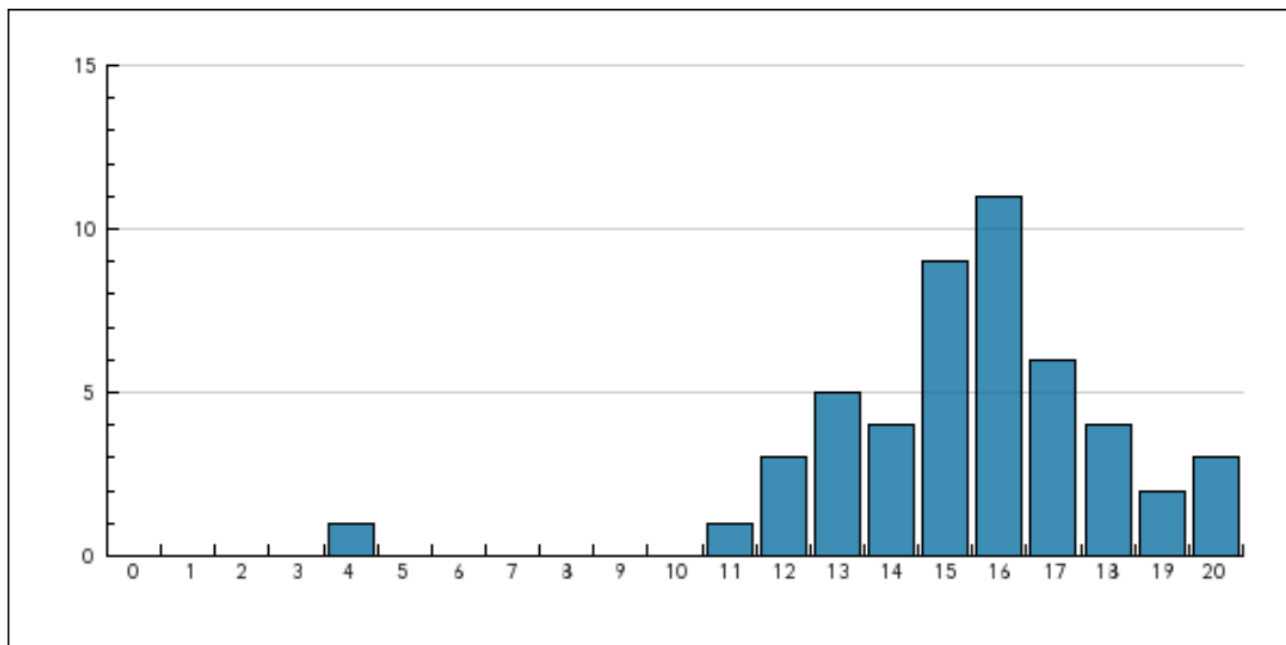
PLA	total	G1	G2	Corrections des notes	G1	G2
PRO	6	2	4	5	2	3
RETRO	6	4	2	1	0	1
total	12	6	6	6	2	4
SANG						
PRO	10	4	6	2	2	0
RETRO	6	1	5	2	0	2
total	16	5	11	4	2	2

PVC						
PRO	5	3	2	3	2	1
RETRO	5	3	2	2	1	1
total	9	6	4	5	3	2
total	38	17	21	15	7	8

Répartition des notes Sang prospectif :



Répartition des notes PLA Prospectif :



Répartition des notes PVC Prospectif :

