

RAPPORT final des EEQ constitutionnels session 2019

A- Planning :

Les EEQs (Evaluation Externe de la Qualité) 2019 se sont déroulés **du 30/09/2019 au 17/11/2019**

Les laboratoires ont reçu le devis, et ont signé le contrat d'adhésion à la campagne d'EEQ organisée par l'ACLF en 2019.

Inscriptions du **4/10/2019 au 17/11/2019**, et soumissions du **4/10/2019 au 17/11/2019**

Deux types de contrôle : prospectif et rétrospectif.

2 Dossiers par tissu : 1 Dossier Rétrospectif et 1 dossier prospectif.

Pour tous les tissus, l'inscription implique de répondre aux deux types de contrôle rétrospectif et prospectif.

Expertise du **18/11/2019 au 14/01/2020**. Les bases de l'expertise sont le guide de bonnes pratiques de l'ACLF, l'ISCN 2016 et la législation en vigueur.

Il y a **8** groupes d'experts avec chacun 27 à 50 dossiers en fonction des tissus

- **Sang : 53 laboratoires, 100 dossiers**
- **LA : 48 laboratoires, 90 dossiers**
- **PVC : 44 laboratoires, 82 dossiers**

Total des laboratoires : 54 labos

Edition des rapports individuels : **08/02/2020**,

Le droit de réponse s'est déroulé en février 2020

B- Dossiers

1. Contrôles prospectifs

- **Villosité chorale** : discordance foeto placentaire pour une Tri13
- **Liquide amniotique** : marqueur chromosomique de l'X
- **Sang** : délétion interstitielle du 14

Les images sont disponibles sur le site dans chaque dossier (imageries à télécharger une à une et/ou lien global permettant de télécharger toutes les images du dossier en une seule fois). 10 mitoses en bandes G et 10 en bande R étaient proposées sur le site associées aux résultats de la FISH si besoin.

1.1. EEQ Prospectif sur Villosité chorale

- **Type de dossier : anomalie de nombre**
- **Cas clinique**

Mme TR.S., née le 13/05/1992 (27 ans), est adressée à 13SA et 6j pour caryotype sur villosités chorales en raison de signe d'appel échographique

Absence d'antécédents familiaux, Dosage des marqueurs sériques : risque 1/576 ; échographie fœtale : nuque : 3,6 mm

Analyse directe (bandes R et G disponibles) puis culture et analyse après trypsination en bandes R et G.

Analyse en FISH disponible avec les sondes du fournisseur EEQ et sur 100 métaphases.

Un prélèvement conforme à vos besoins a pu être réalisé. Nom du prescripteur : Dr EEQ, nom du préleveur : infirmière EEQIDE.

- **Résultat**

Trisomie 13, discordance direct / culture

Grille de notation :

Grille de notation EEQ Prospectif 2019			Réponses attendues	Commentaires
Constitutionnel Villosité Chorales				
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	400	
Evaluation de la résolution de la 2e mitose	Technique	0 à 1	400	
Evaluation de la résolution globale	Médical	0 à 2	550	
Réalisation d'une FISH	Médical	-2 à 0		0 point si FISH réalisée ou non: mais dans les 2 options nécessité d'un argumentaire correct Si FISH non réalisée sans aucun argument: -1
Evaluation de la formule ISCN (y compris FISH si besoin)	Médical	0 à 3	FISH réalisée sur culture: ED 46,XX; après culture 47,XX,+13.nuc ish(RB1x3,D18S887/D18S881/D18S529x2 ,DSCR4x2) FISH réalisée sur ED: ED 46,XX.nuc ish(RB1x3,D18S887/D18S881/D18S529x2 ,DSCR4x2); après culture 47,XX,+13	si le labo a considéré que la FISH a été réalisée sur l'ED : une mosaïque doit être signalée dans la formule de l'ED pour rester cohérent, sinon pénalisation 1
Identification du remaniement	Médical	0 à 4	Note critique Trisomie 13 homogène après culture des villosités chorales et analyse complémentaire FISH	
Explication du remaniement à destination du prescripteur	Médical	0 à 1	Si FISH réalisée sur la culture ou absence de FISH réalisée: Absence d'anomalie identifiée à l'examen direct. Identification d'une aneuploïdie homogène (formule à 47 chromosomes) à type de trisomie 13 homogène après culture, traduisant une discordance foeto-placentaire Si FISH réalisée sur l'examen direct: Possible mosaïque placentaire de trisomie 13 à l'examen direct en raison de la discordance de résultat entre celui du caryotype et celui de la FISH; identification d'une aneuploïdie homogène (formule à 47 chromosomes) à type de trisomie 13 homogène après culture	
Compte rendu rédigé selon GBPC	Médical	-1 à 2		
Conséquences du remaniement précisées	Médical	0 à 1	Aneuploïdie pouvant expliquer les SAE	
Mention de conseil génétique et/ou enquête familiale si besoin	Médical	0 à 1	Conseil génétique indispensable. Contrôle	Faut il pénaliser si contrôle des caryotypes parentaux mentionné?: NON, mettre un commentaire Pénaliser si le laboratoire note: caryotypes parentaux recommandé: retirer 0,5 point Pénaliser si pas de mention de contrôle sur LA : retirer 0,5 point
TOTAL		18 pts, note globale sur 20		

➤ Exemple de résultat

Données administratives du patient Nom TR, Prénom S, DN :13/05/1992

Médecin prescripteur : Dr EEQ

Terme de la grossesse : 13 SA et 6j

Prélèvement du 07/10/2019

Date de réception : 08/10/2019

Indication : Clarté nucale

Tissu : biopsie trophoblastique

Type de Culture : culture de villosité chorales

puis :

- Analyse Directe

Bandes : RHG,

Résolution bandes : 400

Nombre de métaphases : 11

Nombre de classements : 3

Formule Chromosomique : 46,XX

- Analyse après culture
- Résolution bandes R et G : 550
- Nombre de métaphases : 16
- Nombre de classements : 3
- Formule Chromosomique : 47,XX,+13

Option : nuc ish (RB1x3,D18S887/ZNF532x2,DSCR4x2)

Commentaire et interprétation

Examen direct : Caryotype féminin sans anomalie spécifique de nombre ou de structure mise en évidence au niveau du tissu étudié à l'examen direct (cytotrophoblaste) à une résolution inférieure à 400 bandes. Le résultat définitif de l'analyse chromosomique sera rendu après la culture qui est en cours.

Examen après Culture : caryotype féminin avec présence d'une trisomie 13 libre et homogène. Métaphases étudiées à la résolution de 400 bandes.

Option : Une étude en FISH réalisée avec les sondes spécifiques des chromosomes 13,18 et 21, confirme la trisomie 13 sur les 100 noyaux analysés.

Résultat discordant entre l'analyse en direct et la culture. Indication à réaliser :

- un contrôle échographique par un médecin référent afin de voir s'il existe des signes morphologiques en complément de la clarté nucale évocateurs d'une trisomie 13
- un prélèvement de contrôle de liquide amniotique pour vérifier l'anomalie chromosomique fœtale du fait de la discordance entre l'examen direct et l'examen après culture

Un conseil génétique est recommandé.
Limites de l'analyse...

➤ **Commentaires des experts**

- Un dossier a eu une note de 11,11 : mauvaise performance, critique en raison de l'absence d'interprétation du direct
- Un dossier exclu pour problème technique avec début d'interprétation mais arrêt sur pb de connection
- Discussion sur les résolutions :
 - Résolution a 2 sous bandes près non pénalisé
 - Il faudrait compter le nombre de dossier discordants
 - discussion à propos du nombre de point de pénalité sur les résolutions, versus l'interprétation, et disproportion entre pénalisation pour sous et sur estimation (-1/ -2 points)
- Question sur la non corrélation génotype phenotype
- Question des bonus malus :
 - il faut prévoir le bon nombre de points en plus ou en moins
 - dans le dossier prospectif il manque l'item bonus malus
- Question sur la pénalité mise sur l'absence de contrôle par liquide amniotique, vérifier si cela est homogène
- Question des résolutions globales (550 Bandes versus 400)

1.2. EEQ Prospectif sur Liquide amniotique

➤ Type de dossier : anomalie de structure et de nombre

➤ Cas clinique

Mme D. P., née le 17/06/1990 (29 ans) est enceinte, elle est adressée pour caryotype sur liquide amniotique à 20SA en raison de signes d'appels échographiques.

Les deux membres du couple ont été scolarisés en IME, ils ont ensemble 2 enfants qui vont bien.

Les marqueurs sériques n'ont pas pu être réalisés.

L'échographie a montré un fémur et des os longs courts, un épanchement pleural droit et une petite ascite

Un prélèvement de liquide amniotique conforme à vos besoins réalisé la *Veille du jour de réception de l'EEQ* à 10h30 vous parvient au laboratoire le *Jour de réception de l'EEQ*

Nom du prescripteur : Dr EEQ, nom du préleveur : infirmière EEQIDE. Deux chambres de culture ont étéensemencées.

➤ Résultat

Marqueur de l'X en mosaïque

Grille de notation :

Grille de notation EEQ Prospectif 2019				Réponses attendues	Commentaires
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		400	
Evaluation de la résolution globale	Médical	0 à 2		550	
Réalisation d'une FISH	Médical	-2 à 0			Si pas de FISH: -2 Si FISH avec sonde uniquement de 'X ou uniquement de l'Y: -1 Si FISH sondes de l'X et de l'Y: 0
Evaluation de la formule ISCN (y compris FISH si besoin)	Médical	0 à 3		46,X,r(?)X.ish r(X)(p?11.2q?12)(wcpX+,DXZ1+,SHOX-,DYZ3-) OU 46,X,+mar.ish r(X)(p?11.2q?12)(wcpX+,DXZ1+,SHOX-,DYZ3-) OU 46,X,+mar.ish der(X)del(X)(p22.33p?11.2)del(X)(q?12q28)(wcpX+,DXZ1+,SHOX-,DYZ3-)	En raison de la taille du marqueur celui-ci peut être omis sur certaines mitoses: conclusion possible de mosaïque cellulaire 45,X/46,X,mar: ne PAS pénaliser mais faire un commentaire Accepter 46,X,+r (cf page 74 de l'ISCN) Accepter l'hypothèse d'un del(X) puisque les sondes FISH ne permettent pas d'exclure formellement un anneau
Identification du remaniement	Médical	0 à 4	Note critique	Présence à l'état homogène ou en mosaïque très faible d'un chromosome marqueur identifié comme étant dérivé de la paire chromosomique X après investigations complémentaires par FISH	
Explication du remaniement à destination du prescripteur	Médical	0 à 1		Items clé: formule chromosomique déséquilibrée, chromosome marqueur de petite taille ou anneau du chromosome X, points de cassure localisés probablement sur le bras court en Xp11.2 et sur le bras long en Xq12, dépourvu du locus SHOX. Poursuivre la caractérisation de ce marqueur chromosomique par ACPA.	Si ACPA non proposée: pas de retrait de point; faire un commentaire
Compte rendu rédigé selon GBPC	Médical	-1 à 2			
Conséquences du remaniement précisées	Médical	0 à 1		Chromosome X remanié (anneau ou délétion) pouvant expliquer le retard de croissance. A minima confirmer l'absence du locus XIST par FISH en raison du risque de DI	Retirer 0,5 point si XIST non mentionné ; pas de pénalisation si SRY non ment
Mention de conseil génétique et/ou enquête familiale si besoin	Médical	0 à 1		Contrôle des caryotypes parentaux. Conseil génétique indispensable	Si pas d'enquête familiale: retirer 0,5 point
TOTAL		18 pts, note globale sur 20			

➤ **Exemple de résultat**

Données administratives du patient Nom : Mme D. Prénom : P DN :17/06/1990
 Médecin prescripteur : Dr EEQ
 Terme de la grossesse : 20SA
 Prélèvement du .../10/2019
 Date de réception : .../10/2019
 Indication : signes d'appel échographique
 Tissu : liquide amniotique
 Type de Culture : culture d'amniocytes

- Analyse après culture
Bandes : RHG, GTG
- Résolution bandes : 550
Nombre de métaphases : 26
Bandes GTG : 5
Bandes RHG : 21 (saisies), 10 analysées
Nombre de classements : 3

Formule Chromosomique :
 46,X,+mar.ish r(X)(p ?11.2q ?12)(wcpX+,DXZ1+,SHOX-,SRY-)

Commentaire et interprétation

Caryotype présentant 46 chromosomes avec un seul chromosome X (monosomie X) et présence d'un petit marqueur chromosomique surnuméraire d'une taille inférieure à celle des plus petits chromosomes, dans la totalité des métaphases analysées. L'hybridation in situ en fluorescence sur métaphases d'amniocytes cultivés permet de caractériser ce marqueur chromosomique comme étant un dérivé d'un chromosome X : la peinture et la sonde centromérique du chromosome X hybrident sur ce marqueur. Il s'agit probablement d'un anneau de l'X. Il est nécessaire de poursuivre la caractérisation de ce dérivé du chromosome X avec la sonde du locus XIST et/ou une ACPA.

La monosomie X peut expliquer les signes échographiques.
 Un conseil génétique doit être réalisé.
 Il serait souhaitable de prélever les parents afin d'étudier le caractère hérité ou de novo de ce remaniement.

Limites des techniques utilisées :
 Résultat ne permettant pas la détection des microremaniements. En cas de prélèvement hémorragique, on ne peut exclure une contamination par des cellules maternelles

La FISH est une étude ciblée : les chromosomes, régions et locus non ciblés ne sont pas analysés.

➤ **Commentaires des experts**

- a. Des laboratoires n'ont pas identifié le marqueur -> note critique
- b. Problèmes liés à la formule FISH :
 - Un laboratoire a inventé un résultat de FISH par rapport à une hypothèse fautive de 45,X
 - Certains labo ont mis une formule abrégée en FISH : non pénalisé

➤ **Exemple de résultat**

Données administratives du patient Nom : Mme M. Prénom : X DN :28/10/1981
 Médecin prescripteur : Dr EEQ
 Prélèvement du .../10/2019
 Date de réception : .../10/2019
 Indication : fausses couches à répétition
 Tissu : sang
 Type de Culture : culture de lymphocytes

- Analyse après culture

Bandes : RHG, GTG
 Résolution : 550
 Nombre de métaphases : :
 Bandes GTG : 10
 Bandes RHG : 10
 Nombre de classements : 3

FISH : sondes

BAC RP11-486O13 (Fournisseur FISHEEQ) en 14q24.2 en vert
 BAC RP11-164H13 (Fournisseur FISHEEQ) en 14q32.13 en rouge
 BAC RP11-315O17 (Fournisseur FISHEEQ) en 14q31.1 en vert
 BAC RP11-543C4 (Fournisseur FISHEEQ) en 14q32.2 en rouge
 Sonde sub télomérique 14q (Fournisseur : FISHEEQ) en vert,

Formule Chromosomique :

46,XX,inv(14)(q2 ?3q32. ?1).ish inv(14)(wcp14+,RP11-315O17+,RP11-486O13+,RP11-164H13+,RP11-543C4+,D14S1420+)

Ou

46,XX,inv(14)(q24.1q32.12).ish inv(14)(wcp14+,RP11-315O17+,RP11-486O13+,RP11-164H13+,RP11-543C4+,D14S1420+)

Commentaire et interprétation

Caryotype féminin présentant un remaniement de structure équilibré de type inversion paracentrique d'un segment du bras long d'un chromosome 14 entre les points de cassure 14q24.1q32.13, homogène, sur toutes les métaphases analysées.

Cette inversion paracentrique inv(14) est confirmée avec les techniques d'hybridation in situ métaphasique avec les sondes de peinture, des sondes subtélomérique du bras long du chromosome 14 et des sondes BAC loci-spécifiques situées en 14q24.2, 14q31.1, 14q32.13 et 14q32.2 sur 2 (ou les) métaphases analysées pour chaque sonde testée.

L'étude avec les sondes de peinture confirme qu'il n'y a pas d'autre chromosome impliqué dans le remaniement que le 14. Elle objective une inversion entre les signaux obtenus pour la sonde 14q24.2 et la sonde 14q31.1, confirmant le remaniement de structure à type d'inversion paracentrique, a priori équilibré.

Ce remaniement pourrait expliquer la survenue des fausses couches

Indication de conseil génétique, et d'étude du caryotype chez les apparentés, en premier lieu les parents de la patiente. Un conseil génétique est recommandé pour l'interprétation de ce résultat et discuter de la prise en charge pour le projet parental du couple.

➤ **Commentaires experts**

1. En cas de non respect des consignes EEQ (ex trisomie autosomique non en mosaïque) : mettre commentaire appuyé pour éviter la récurrence
2. Concernant les résolutions il est parfois difficile de trancher entre 400 et 550 bandes : proposition d'ajouter un item 400-550
 - Non retenu car les laboratoires seront tentés de mettre systématiquement cette tranche
3. Penser à mettre des points de bonus (beaux dossiers etc...)
4. Concernant la trisomie 21 : question de la pénalisation de l'absence de terme « déséquilibré ». il est décidé de ne pas pénaliser pour harmoniser les groupes et de mettre une phrase type dans le GBP pour la trisomie 21
5. Question de la mention de la mosaïque dans les limites de la technique mettre une phrase type dans le GBP pour la trisomie 21. Harmoniser et ne pas pénaliser.

2. Contrôle rétrospectif

Sélection du premier dossier répondant aux critères de choix à partir du 15 mars 2019 pour chaque tissu. Si aucun dossier ne répond à ces critères depuis le 15 Mars, choisir le premier dossier en remontant dans le temps.

Villosité choriale : Trisomie autosomique

Liquide Amniotique : Anomalie de nombre en mosaïque

Sang : Trisomie autosomique

Pour chaque dossier il a été demandé le compte rendu **original, scanné et anonymisé (prescripteur, signataire et ville a anonymiser, mais conserver en bas de compte rendu Dr X, Dr Y...)**, tout document complémentaire adressé au prescripteur, **2 mitoses** avec leurs classements, une mitose supplémentaire et tout autre document qui permet de mieux juger de la résolution globale du dossier ce qui est parfois difficile sur 2 mitoses. Les images FISH peuvent également être chargées.

Si le compte rendu n'est pas chargé le dossier n'est pas expertisé.

2.1. EEQ de cytogénétique Rétrospectif sur PVC

Type de dossier : dossier avec anomalie de nombre

Trisomie autosomique

Grille

Grille de notation EEQ Rétrospectif 2019			
Villostés choriales			
Item	Classement	Note	
Evaluation de la résolution de la 1ère mitose	Technique	0 à 1	
Classement du caryotype 1	Technique	0 à 1	
Evaluation de la résolution de la 2e mitose	Technique	0 à 1	
Classement du caryotype 2	Technique	0 à 1	
Nbre de cellules analysées conforme	Technique	0 à 1	
Nbre de caryotypes réalisés conforme	Technique	0 à 1	
Bonus double marquage	Technique	Bonus +1	
Réalisation d'une FISH	Médical	-2 à 0	
Evaluation de la résolution globale	Médical	0 à 1	
Qualité globale adaptée au contexte	Médical	0 à 1	
Délai de réponse adaptée	Médical	0 à 2	
Evaluation de la formule ISCN (y compris FISH si besoin)	Médical	0 à 2	
Identification du remaniement	Médical	0 à 3	Note critique
Explication du remaniement à destination du prescripteur	Médical	0 à 1	
Compte rendu rédigé selon GBPC	Médical	-1 à 2	
Conséquences du remaniement précisées	Médical	0 à 1	
Mention de conseil génétique et/ou enquête familiale si besoin	Médical	0 à 1	
TOTAL		20 pts, note globale sur 20	

➤ Commentaires des experts

Pour le dossier rétrospectif :

- La discordance de notes entre les experts concerne la notation de la rédaction d'une formule FISH en mosaïque avec le nombre de noyaux comptés et formulé par exemple [50/200] alors que cette formulation est réservée à l'acquis et que pour le constitutionnel, on
- Un laboratoire a regardé toutes les FISH avant de conclure.

2.2. EEQ de cytogénétique Rétrospectif sur Liquide amniotique

Type de dossier : dossier avec anomalie de nombre

Anomalie de nombre en mosaïque

Grille

Grille de notation EEQ Rétrospectif 2019			
Liquide Amniotique			
Item	Classement	Note	
Evaluation de la résolution de la 1ère mitose	Technique	0 à 1	
Classement du caryotype 1	Technique	0 à 1	
Evaluation de la résolution de la 2e mitose	Technique	0 à 1	
Classement du caryotype 2	Technique	0 à 1	
Nbre et type de support conforme	Technique	0 à 1	
Nbre total de mitoses examinées	Technique	0 à 1	
Nbre de caryotype réalisés	Technique	0 à 1	
Bonus double marquage	Technique	Bonus +1	
Réalisation d'une FISH	Médical	-2 à 0	
Evaluation de la résolution globale	Médical	0 à 1	
Qualité globale adaptée au contexte	Technique	0 à 1	
Délai de réponse adaptée	Technique	0 à 2	
Evaluation de la formule ISCN (y compris FISH si besoin)	Médical	0 à 2	
Identification du remaniement	Médical	0 à 3	Note critique
Explication du remaniement à destination du prescripteur	Médical	0 à 1	
Compte rendu rédigé selon GBPC	Médical	-1 à 2	
Conséquences du remaniement précisées	Médical	0 à 1	
Mention de conseil génétique et/ou enquête familiale si besoin	Médical	0 à 1	
TOTAL		21 pts, note globale sur 20	

2.3. EEQ de cytogénétique Rétrospectif sur sang constitutionnel

Type de dossier : anomalie de nombre

Trisomie autosomique

Grille

Grille de notation EEQ Rétrospectif 2019			
Sang			
Item	Classement	Note	
Evaluation de la résolution de la 1ère mitose	Technique	0 à 1	
Classement du caryotype 1	Technique	0 à 1	
Evaluation de la résolution de la 2e mitose	Technique	0 à 1	
Classement du caryotype 2	Technique	0 à 1	
Nombre total de métaphases analysées	Technique	0 à 1	
Nombre de caryotypes réalisés	Technique	0 à 1	
Bonus double marquage	Technique	+1	
Réalisation d'une FISH	Médical	-2 à 0	
Evaluation de la résolution globale	Médical	0 à 1	
Qualité globale adaptée	Médical	0 à 1	
Délai de réponse adapté	Médical	0 à 2	
Evaluation de la formule ISCN (y compris FISH si besoin)	Médical	0 à 2	
Identification du remaniement	Médical	0 à 3	Note critique
Explication du remaniement à destination du prescripteur	Médical	0 à 1	
Compte rendu rédigé selon GBPC	Médical	-1 à 2	
Conséquences du remaniement précisées	Médical	0 à 1	
Mention de conseil génétique et/ou enquête familiale si besoin	Médical	0 à 1	
		20 pts, note globale sur 20	
TOTAL			

C- Etude des notes par tissu

1. BILAN EEQ Villosités chorales Session de septembre 2019 à mai 2020

Programmation : Pr M Doco-Fenzy

Une étude pilote de 3 groupes de 2 experts et 1 superviseur pour le tissu.

Nombre de laboratoires :

40 rétrospectif dont un qui n'a pas soumis, 42 prospectif ,

Un laboratoire non noté

Nombre de laboratoires : **44** : PVC pro / rétro

Nombre de dossiers : PVC pro / rétro

Groupes : G 1 : 27 dossiers, G2 : 27 dossiers, G 3 : 28 dossiers

Groupes PVC	G1	G2	G3
nombre dossiers Prospectifs : 42	15	13	14
nombre dossiers Rétrospectifs : 40	12	14	14

Moyennes des notes après DDR et nombre de DDR par groupe :

Prospectif	Moyenne nationale	Moyenne G1	Moyenne G2	Moyenne G3
	16,76	17,26	17,86	15,20
DDR 8		DDR 5	DDR 2	DDR 1
Rétrospectif	Moyenne nationale	Moyenne G1	Moyenne G2	Moyenne G3
	17,20	15,29	18,74	17,32
DDR 4		DDR 2	DDR 1	DDR 1
Total DDR	12	7	3	2

DDR : 12 DDR / 82 dossiers (pro : 8/ 42 dossiers)

Mauvaise performance : Pas de note inférieure à 12

PVC	G1	G2	G3	G1	G2	G3
	pro	pro	pro	retro	retro	retro
note max	20	20	20	20	20	20
note min	12,22	12,78	11,11	14,21	16,32	14,74
moy groupe	17,26	17,86	15,2	16,67	18,74	17,32
moy nat	16,76			17,2		

2. BILAN EEQ Liquide amniotique Session de septembre 2019 à mai 2020

Programmation : Dr C Missirian,

Une étude pilote de 3 groupes de 2 experts et 1 superviseur pour chaque tissu

Nombre de laboratoires :

44 pour le rétrospectif dont 1 qui n'a pas soumis : 47 pour le prospectif

Nombre de laboratoires total : **48** LA pro / rétro

Nombre de dossiers : LA pro / rétro

G 1 : 31 dossiers, G2 : 30 dossiers, G 3 : 29 dossiers

Groupes LA	G1	G2	G3
prospectif dossiers : 46	17	15	14
rétrospectif dossiers : 44	14	15	15

Moyennes des notes après DDR et nombre de DDR par groupe :

Prospectif	Moyenne nationale	Moyenne G1	Moyenne G2	Moyenne G3
	16,14	16,22	16,63	15,52
DDR 4		DDR 0	DDR 1	DDR 3
Rétrospectif	Moyenne nationale	Moyenne G1	Moyenne G2	Moyenne G3
	17	18,15	16,25	16,68
DDR 5		DDR 1	DDR 1	DDR 3
Total DDR	9	1	2	6

DDR 9 / 90 dossiers (pro : 4/ 46 dossiers)

Mauvaises performances : 5

5 notes inférieures à 12/20 ou anomalie non vue

1 labo inscrit sans soumission

1 dossier exclu

LA	G1	G2	G3	G1	G2	G3
	pro	pro	pro	retro	retro	retro
note max	20	18,33	20	20	20	20
note min	7,78	14,44	12,22	14,76	14,76	14,76
moy groupe	16,22	16,63	16,15	18,09	17,41	16,68
moy nat	16,20			16,98	16,98	16,98

3. BILAN EEQ Sang Session de septembre 2019 à mai 2020

Programmation : Pr JM Dupont,

2 groupes de 2 experts et 1 superviseur pour chaque tissu.

Nombre de dossiers : sang pro / rétro

G1 : 50 dossiers, G2 : 48 dossiers, G3 : 2 dossiers

Groupes Sang	G1	G2	G3
Prospectif dossiers : 51	26	24	1
Rétrospectif dossiers : 49	24	24	1

Nombre de laboratoires :

49 rétrospectifs, 51 prospectif dont un qui n'a pas été noté :

Nombre de laboratoires : **53** sang pro / rétro

Moyennes des notes après DDR et nombre de DDR par groupe :

Prospectif	Moyenne nationale	Moyenne G1	Moyenne G2
------------	-------------------	------------	------------

	17	16,38	17,53
DDR 5		DDR 2	DDR 3
Rétrospectif	Moyenne nationale	Moyenne G1	Moyenne G2
	18,15	17,88	18,35
DDR 3		DDR 1	DDR 2
Total DDR	8	3	5

DDR 8 / 100 dossiers (pro : 5/ 52 dossiers)

Mauvaise performance : pas de note inf a 12/20

Sang/ LABO : labo

SANG	G1	G2
	pro	pro
note max	19,44	20
note min	13,33	12,22
moy groupe	16,38	17,53
moy nat	16,96	16,96

G1	G2
retro	retro
20	20
15,5	15,5
17,88	18,35
18,11	18,11

D- Réunion des experts le 15 janvier 2020: Conclusions

1. Définition des mauvaises performances

Notes seuil : 12/20 pour tous les tissus

Absence d'identification de l'anomalie : **note critique**

2. Remarques générales

- Pb de dossiers : 2 dossiers du même labo soumis et non expertisés
- 1 dossier PVC exclu
- Etude des notes par groupes pour le prospectif : concernant les PVC il faut harmoniser les notes
- Programmation Médifirst : **question de l'accès à la synthèse par les experts**

3. Session DDR :

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

Cf tableaux dans le texte

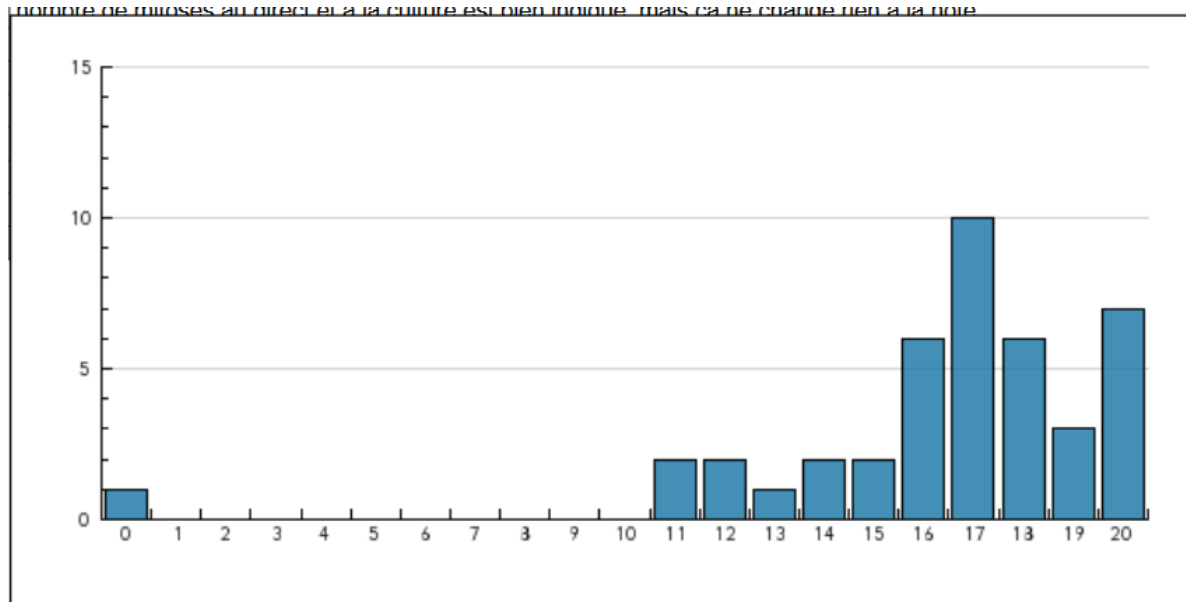
Annexe avec les DDR et les réponses

Annexe 1 : répartition des notes

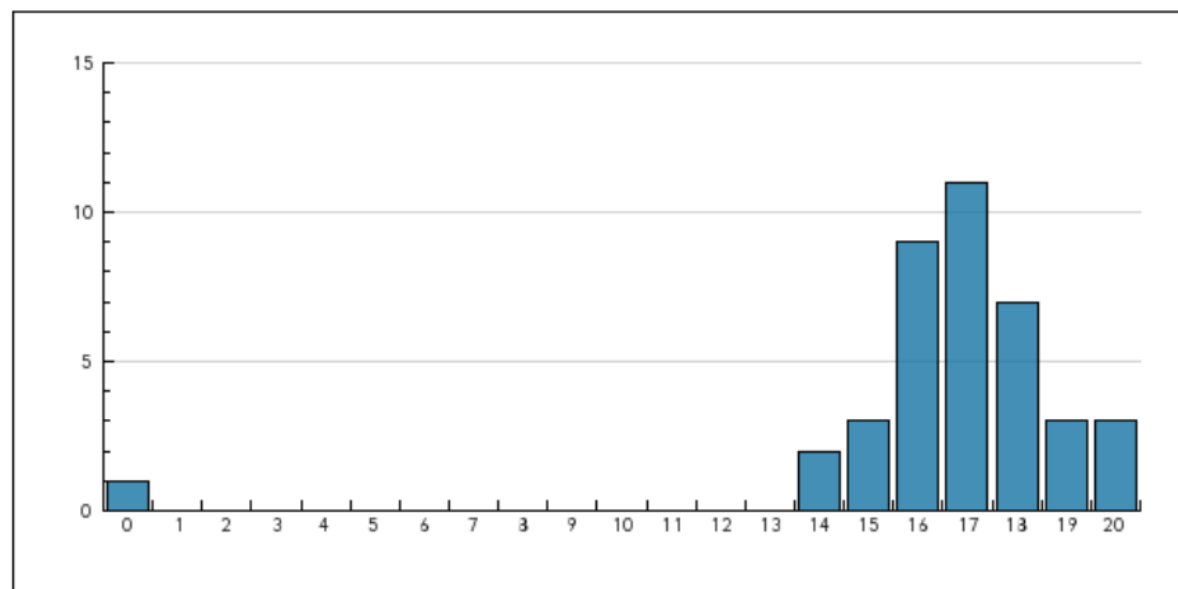
Idéogramme finaux

PVC Prospectif 2019

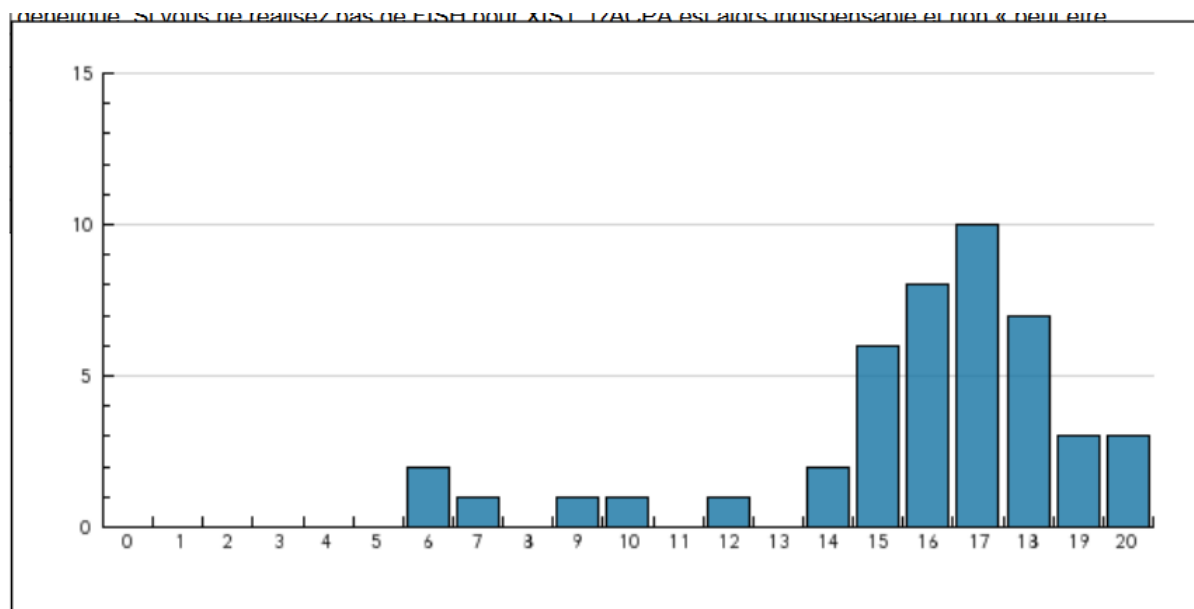
nombre de mises au direct et la culture est bien indiquée, mais ça ne change rien à la note



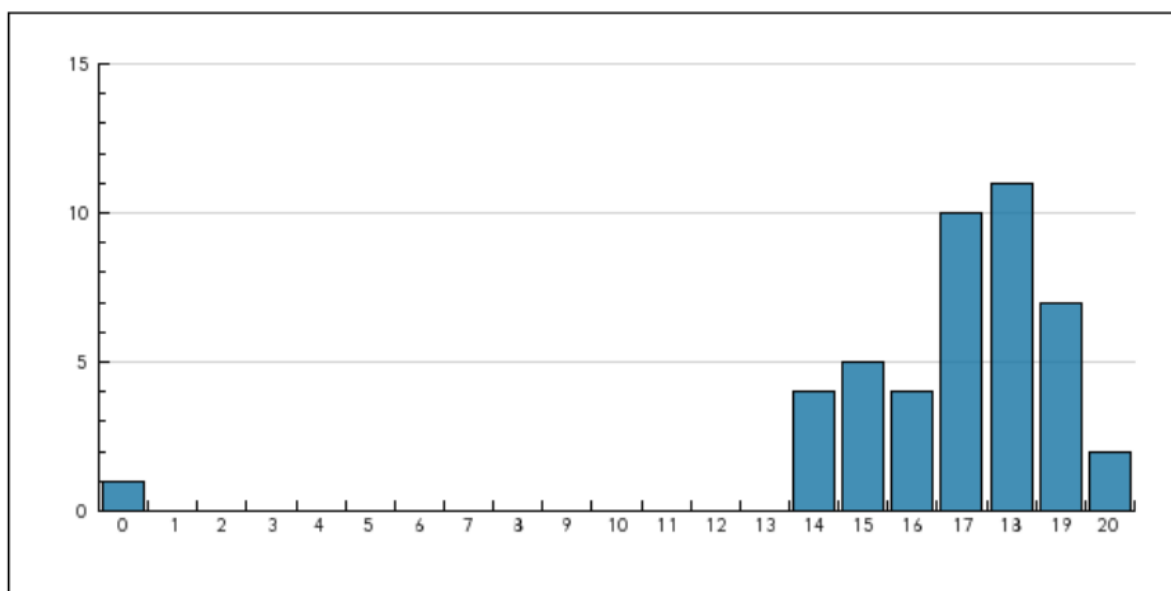
PVC Rétrospectif 2019

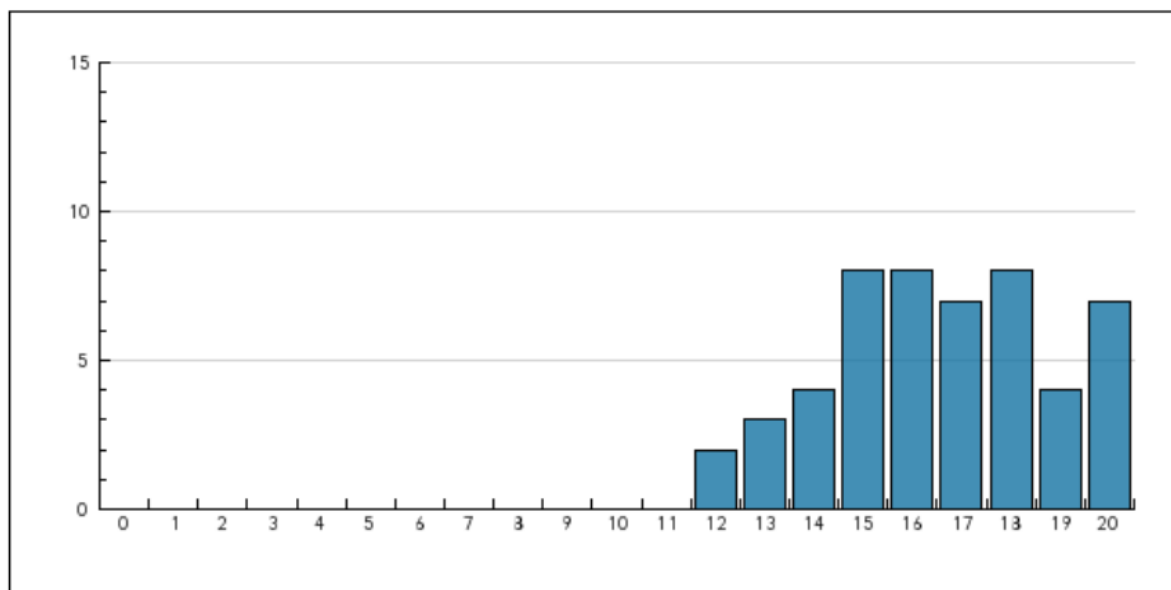
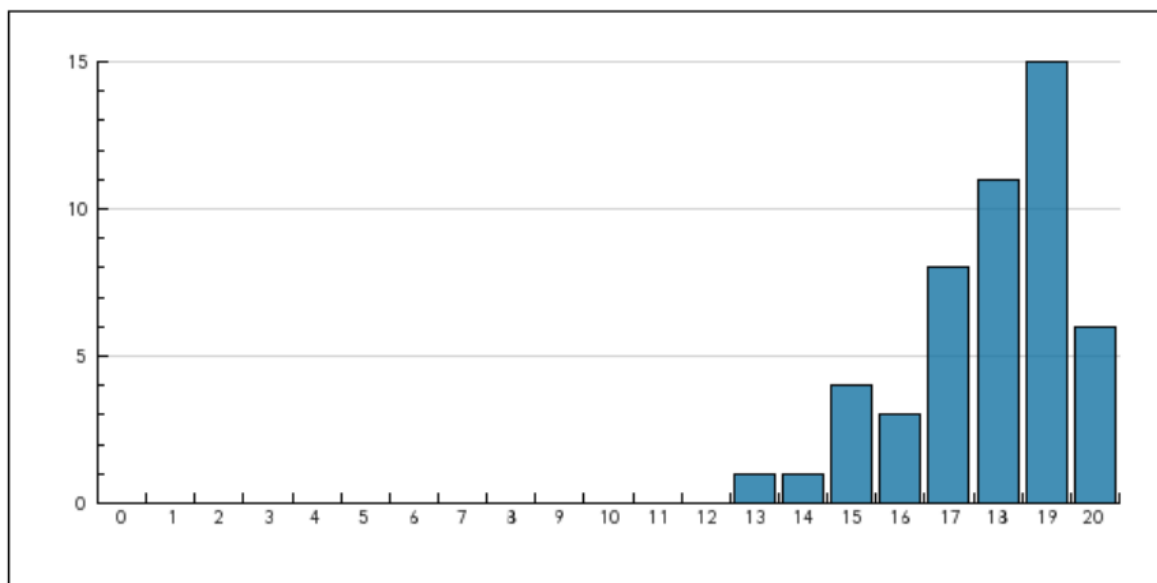


LA Prospectif 2019



LA Rétrospectif 2019



Sang prospectif 2019**Sang Rétrospectif 2019**

Annexe 2

Liste des Droits De Réponse

Les droits de réponse sont retranscrits tel quel, sans correction typographique !

1. Droits de réponse EEQ Villosité Chorale

PVC PROSPECTIF : 8 droits de réponse

- **Labo253 - 12/02/2020 10:27 (note 12,22)** (Groupe Expert 1)

Bonjour, le laboratoire a été lourdement pénalisé pour cette EEQ vis-à-vis des questions relatives à l'examen direct (- 5 points).

Selon le GBP de l'ACLF, le choix de l'examen direct est laissé au laboratoire :
 « *L'analyse en deux temps associant un examen rapide et une culture à long terme est souhaitable. Le choix de la technique rapide est laissé au choix du cytogénéticien : FISH, PCR ou caryotype conventionnel direct.* »

De plus, selon le chapitre 5.6.3.3 de la norme NF EN ISO 15189 Analyse des échantillons de comparaison interlaboratoires
Le laboratoire doit intégrer les échantillons des comparaisons interlaboratoires dans les séries régulières de manière à ce qu'ils suivent, autant que possible, le même traitement que les échantillons de patients. Les échantillons de comparaison interlaboratoires doivent être analysés par le personnel qui analyse régulièrement les échantillons de patients selon les mêmes procédures que celles utilisées pour les échantillons de patients.

Le laboratoire a fait le choix de la FISH pour réaliser l'examen direct comme je pense beaucoup de laboratoire en France. Le caryotype sur PVC est un examen que nous avons accrédité et nous avons fait le choix (le plus logique à mon sens et en accord avec la norme et les exigences du Cofrac) de traiter cet EEQ comme un patient lambda et donc de rendre un examen direct sur FISH ce qui correspond à notre pratique quotidienne.

C'est un problème récurrent qui survient chaque année lors de cet EEQ avec des corrections très variables d'une année sur l'autre (sanctionné certaines années et d'autre non), donc une appréciation expert-dépendant, ce qui va à l'encontre de la norme NF EN ISO/CEI 17043.

Modifier nos comptes rendus pour pouvoir rendre un examen direct sur métaphases nécessiterait de plus des modifications de paramétrage informatique pour 1 patient à l'année correspondant à l'EEQ.

Compte tenu des conséquences que cela implique pour le laboratoire lorsque nos critères de performances ne sont pas satisfaits et la mise en œuvre des actions correctives qui en découlent pour un examen que nous ne réalisons pas en routine je souhaiterais que notre dossier d'EEQ soit réexaminé.

Il est troublant de faire comme si vous aviez fait de la FISH et utiliser dans le compte rendu le résultat des mitoses du direct, tout ça pour faire « semblant » de traiter l'échantillon comme d'habitude !! Evidemment leur argument COFRAC ne tient pas la

route puisque dans le prospectif ils ne traitent pas l'échantillon, mais on leur demande d'interpréter l'histoire qu'on leur raconte et les résultats qu'on leur donne. Maintenant, je suis d'accord que la notation est un peu sévère.

Réponse

Pour l'erreur majeure de la formule ISCN elle s'explique car telle qu'elle est écrite, elle mentionne juste la tri 13, sans signaler la discordance foeto placentaire. Il aurait fallu à minima dans votre optique FISH/Caryo, mettre au moins la formule FISH du direct pour montrer l'absence de tri 13 sur le direct, ce qui change l'interprétation à la lecture de la formule. Pour cette raison 0 pt à la formule ISCN est justifié. En revanche, le 0 à la question sur la description de l'anomalie qui est correcte avec description de la suspicion de discordance et nécessité de discuter d'un LA est curieux. Au final, la note est remontée d'1 point.

- **Labo261 - 13/02/2020 14:22 (note 17,78)** (Groupe Expert 1)

Concernant le CR du résultat de l'examen direct, l'item "type de culture" n'est pas modifiable sur notre logiciel, et correspond aux 2 techniques, ex direct et culture. C'est une contrainte liée au paramétrage et non une donnée manquante sur le CR. Le point retiré est il justifié?

Nous prévoyons de supprimer cette ligne et de noter le terme cytotrophoblaste à côté de Examen direct dans l'encadré.

- **Labo261 - 13/02/2020 14:25 (complément) :**

Concernant le CR du résultat de l'examen direct, l'item "type de culture" n'est pas modifiable sur notre logiciel, et correspond aux 2 techniques sur cytotrophoblaste et axe mésenchymateux. C'est une contrainte liée au paramétrage et non une donnée manquante sur le CR. Le point retiré est il justifié?

Nous prévoyons de supprimer cette ligne et de noter le terme cytotrophoblaste à côté de Examen direct dans l'encadré.

Réponse

Nous avons bien noté votre intention de modifier cet item. En l'état actuel de vos résultats la présentation de cet item est perturbant pour nos différents experts.

- **Labo436 - 24/02/2020 22:57 (note 18,89)** (Groupe Expert 1)

Nous ne comprenons pas la réserve des experts qui nous reprochent de ne pas avoir mentionné la corrélation avec les signes cliniques, alors que la mention de cette corrélation est présente dans le compte rendu : "Une ponction de liquide amniotique est indispensable pour pouvoir établir le caryotype foetal et faire une corrélation avec les signes d'appel échographiques."

Simplement il nous semble que pour pouvoir faire cette corrélation, il faut au préalable avoir établi correctement l'anomalie en cause. L'interprétation sera effectivement différente selon qu'il s'agit d'une anomalie confinée au placenta ou d'une mosaïque foetale vraie.

D'ou la nécessité d'attendre le caryotype foetal sur LA avant de répondre à la question de la corrélation phénotype génotype.

Nous ne pensons pas que le retrait d'un point soit justifié.

Réponse

Nous comprenons votre réponse. Votre conclusion est « technique » et n'alerte pas sur le caractère potentiellement pathogène de l'anomalie chromosomique ce qui a motivé la notation. Tous les praticiens ne sont pas à même de bien comprendre les conséquences de la discordance.

- **Labo169 - 13/02/2020 16:51 (note 18,89)** (Groupe Expert 1)

Suite à la remarque selon laquelle il manque la corrélation avec l'indication, il ne nous paraît pas possible de corréler l'indication au résultat : il y a une discordance entre le direct et la culture. Le résultat définitif ne sera connu qu'après un second prélèvement ovulaire. Si une trisomie 13 est confirmée chez le fœtus, alors elle pourra être corrélée avec la nuque épaisse...

Réponse

Nous comprenons votre réponse. Votre démarche est très bien détaillée et correcte simplement elle est très « technique » et n'alerte pas sur le caractère potentiellement pathogène de l'anomalie chromosomique ce qui a motivé la notation. Tous les praticiens ne sont pas à même de bien comprendre les conséquences de la discordance.

0,5 point ont été ajoutés

- **Labo209 - 24/02/2020 16:31 (note 18,89)** (Groupe Expert 1)

Nous avons perdu 1 point pour la réponse "la formule est-elle décrite, interprétée..." avec comme commentaire des correcteurs "le LA est nécessaire et non-pas a discuter".

Le mot "discuter" est utilisé délibérément car nous pensons qu'il reflète mieux la situation diagnostic prénatal. Le LA est indiquée - oui - mais le mot "discuter" sous entend en plus la nécessité d'une discussion avec le couple qui comprend des explications complètes sur le contexte diagnostic, l'apport de l'amniocentèse, etc... et ceci dans le cadre d'une consultation de génétique et non seulement par un simple geste d'amniocentèse parce que ce geste est "nécessaire".

Nous avons comme habitude d'utiliser le mot "discuter" dans ce type de contexte pour les raisons exposées et ne trouvons pas justifié de perdre un point.

Merci de prendre en compte cette remarque

Réponse

Nous avons pris en compte votre remarque mais le terme "indiqué" serait plus adapté

1 point a été ajouté

- **Labo228 - 25/02/2020 17:42 (note 12,78)** (Groupe Expert 2)

Les remarques formulées par les experts concernant l'anonymisation:

- la signature manuscrite: elle ne permet pas d'identifier le biologiste ni le laboratoire ayant validé l'analyse,

- l'adresse du prescripteur (code postal): lors du paramétrage de notre SGL pour les EEQ ACPA, il a été attribué par défaut l'adresse de Lyon au Dr EEQ. Il nous est impossible de supprimer ces coordonnées. De plus le Dr EEQ n'existe pas.

Concernant l'absence de mention de "conseil génétique": le biologiste ayant validé l'analyse a considéré qu'il s'agissait d'un résultat partiel pour la prise en charge de la patiente. Cette information aurait été notée sur le résultat des analyses de contrôle qu'il a demandées

Réponse

Il est important d'anonymiser le patient pour les dossiers rétrospectifs, le médecin prescripteur (en dehors du Dr EEQ) et votre laboratoire avec le praticien qui a validé le résultat. C'est un élément du contrat qui vous relie avec l'ACLF pour cet EEQ, et qui garantit l'absence de conflit d'intérêt avec les experts qui doivent noter en toute indépendance et ne pas vous reconnaître. Nous nous sommes engagés pour cela dans notre démarche d'accréditation. Vous n'avez pas été pénalisé pour cela.

Concernant le conseil génétique, il doit être proposé avec les résultats de génétique et il est préférable de le prévoir en anticipation dans ce contexte. Nous vous suggérons de le paramétrer en phrase type pour ne pas l'oublier.

Cordialement

- **Labo364 - 18/02/2020 13:03 (note 14,44)** (Groupe Expert 2)

Concernant les résultats de FISH sur l'examen direct, nous comprenons et acceptons votre réponse. La FISH interphasique sur examen direct (X/Y/18 et 13/21) est actuellement réalisée de façon systématique dans notre laboratoire. Lors des EEQ précédents, nous avons toujours fait apparaître cet examen et son résultat même en l'absence d'image, et cela ne nous a jamais été signalé voire reproché; c'est la raison pour laquelle nous avons reproduit cette procédure cette année.

Réponse

Nous vous remercions de cette remarque. Nous pourrions demander à nos experts et programmeurs une grande vigilance concernant les données pour la rédaction de la FISH interphasique.

- **Labo204 - 23/02/2020 18:40 (note 15,79)** (Groupe Expert 3)

2 points de pénalités pour la Formule FISH: *le nombre de mitoses ne doit pas être indiqué en absence de mosaïque, dans le cadre d'une anomalie constitutionnelle.* Cette pénalité est sévère car le résultat n'est pas faux et justifie seulement un commentaire.

Il y a également 1 point de pénalité pour la rédaction du compte rendu avec les commentaires : *Compte-rendu FISH: il manque les limites de l'examen et Compte-rendu caryotype: indiquer clairement le nombre de mitoses analysées pour le direct et pour la culture.*

Nous sommes étonnés car les limites sont précisées sur le résultat du caryotype et nous avons donné le nombre de mitoses analysées en traitement direct et après culture. Nous vous remercions de vérifier

Réponse

Effectivement on ne sanctionne pas si il y a le nombre de cellules analysées indiqué, même en l'absence de mosaïque (il n'est pas indiqué que c'est interdit dans l'ISCN). Concernant le CR, je ne trouve effectivement pas les limites de la FISH comme indiqué par les experts. Le fait de mentionner les limites du caryotype n'empêche pas aussi de mentionner les limites de la FISH. En revanche, le nombre de mitoses au direct et à la

culture est bien indiqué, mais ça ne change rien à la note. Enfin, ce n'est pas relevé donc n'en parlons pas, mais je trouve très juste la notation par les experts à 0,5 l'item conseil génétique sous prétexte qu'il n'est pas fait mention de la nécessité d'un LA. On peut en effet considérer que cette mention sera faite lors de ce conseil génétique, même si c'est mieux de l'écrire pour éviter d'oublier. Au final, il faut remonter la note de 2 points en mettant +3 à l'item Formule ISCN

PVC RETROSPECTIF : 4 droits de réponse

- **Labo261 - 13/02/2020 14:17 (note 15,26)** (Groupe Expert 1)

Nous ne sommes pas d'accord avec la résolution rendue par les experts pour les mitoses soumises (K1 et M3) de ce dossier PVC retrospectif que nous estimons à 400 pbh et non inférieures à 400, selon les critères du GBPC. Est il possible de revoir ces mitoses et d'avoir votre retour?

Réponse

Suite au droit de réponse : 1 point a été ajouté sur la mitose ,1 néanmoins de nombreux chevauchements et bandes peu visibles. 2 images K1 sur le formulaire

- **Labo 228 - 25/02/2020 17:46 (note 16,32)** (Groupe Expert 2)

Nous ne comprenons pas la remarque formulée par les experts concernant le défaut d'anonymisation du compte rendu. Certes, la signature est partiellement visible mais il est impossible d'identifier le biologiste signataire.

Réponse

Il est important d'anonymiser le patient pour les dossiers rétrospectifs, le médecin prescripteur (en dehors du Dr EEQ) et votre laboratoire avec le praticien qui a validé le résultat C'est un élément du contrat qui vous relie avec l'ACLF pour cet EEQ, et qui garanti l'absence de conflit d'intérêt avec les experts qui doivent noter en toute indépendance et ne pas vous reconnaître. Nous nous sommes engagés pour cela dans notre démarche d'accréditation. Vous n'avez pas été pénalisé pour cela

Cordialement

- **Labo209 - 24/02/2020 15:54 (note 16,84)** (Groupe Expert 1)

Nous pensons que la perte de 2 points pour " délai de rendu trop long " est excessif.

Le résultat de la QF-PCR était en concordance avec l'indication de l'examen et les généticiens et le CPDPN n'attendent pas le caryotype (qui n'est plus d'une extrême urgence ce qui permet d'ailleurs à l'équipe d'avancer sur des dossiers plus urgents) pour informer le couple en consultation de génétique et donner un avis CPDPN sur une IMG si elle est demandée.

Le caryotype en précisant le caractère à priori "de novo" ou familial permet ensuite de discuter du risque pour les futures grossesses et d'une étude familiale éventuelle.

D'ou vient le commentaire final "le LA est nécessaire et non à discuter"

Réponse

Concernant les points perdus pour délai de réponse trop long, L'idée est de maintenir un effort des laboratoires pour répondre dans un délai acceptable, même quand un premier résultat a été rendu avec une technique rapide. C'est évidemment un plus pour la prise en charge des patientes mais cela ne doit pas nous amener à une réduction de qualité sur les techniques de caryotype associées. La grille de notation est ainsi configurée pour tous les laboratoires. En revanche, nous sommes d'accord avec votre interrogation sur

la remarque finale des experts "le LA est nécessaire et non à discuter" il s'agit d'un copier coller pour un autre dossier sans doute caché. Sans pénalité.

- **Labo204 - 23/02/2020 18:49 (note 15,79)** (Groupe Expert 3)

Nous remercions les experts pour leur expertise mais nous avons une remarque concernant l'item évaluation de l'ISCN avec 1 point de pénalité « *Formule FISH: le nombre de noyaux ne doit pas apparaître dans la formule en absence de mosaïque.* » Cette pénalité est sévère car le résultat n'est pas faux et justifie seulement un commentaire.

Pouvez-vous vérifier

Réponse

Suite au droit de réponse 1 point a été remis dans l'onglet ISCN : note 16,84

2. EEQ Liquide amniotique

LA PROSPECTIF : 4 droits de réponse

- **Labo364 - 18/02/2020 13:36 (note 5,56)** (Groupe Expert 3)

Il est évident que nous n'avons pas eu le marqueur du chromosome X : le fait d'avoir proposé la procédure habituelle de notre laboratoire, à savoir la FISH interphasique, sans pouvoir demander les images correspondantes qui ne sont pas proposées ne nous a permis de rattraper cette erreur, ce qui aurait le cas en pratique quotidienne.

La FISH interphasique (X/Y/18 et 13/21) est actuellement réalisée de façon systématique dans notre laboratoire, devant des SAE. Lors des EEQ précédents, nous avons toujours fait apparaître cet examen et son résultat même en l'absence d'image, et cela ne nous a jamais été signalé voire reproché; c'est la raison pour laquelle nous avons reproduit cette procédure cette année.

Réponse

La stratégie mise en place dans votre laboratoire devant un SAE aurait très certainement permis d'identifier cette anomalie chromosomique (FISH interphasique sur LA direct + ACPA). Toutefois dans un contexte d'EEQ il est demandé au laboratoire de répondre en fonction des données communiquées. Vous ne pouvez pas rédiger un résultat de FISH interphasique non réalisée dans cette EEQ et d'extrapoler son résultat en tenant compte des images des métaphases transmises.

Par ailleurs le GBPC recommande en cas de monosomie X apparemment homogène de rechercher un second clone notamment par FISH : ce qui n'a pas été réalisé par votre laboratoire ce qui vous aurait permis d'identifier ce marqueur chromosomique.

Par contre, un conseil génétique a été proposé.

Pas de modifications de note pour la formule ISCN et l'identification de l'anomalie mais rajout +1 point pour le conseil génétique

- **Labo204 - 23/02/2020 19:05 (note 15)** (Groupe Expert 3)

Nous remercions les experts pour leur expertise mais nous avons 2 remarques

Concernant l'identification du remaniement : 2 point de pénalité car nous n'avons pas précisé que le remaniement est homogène. Cela est surprenant car nous avons décrit dans le détail le marqueur et (de plus nous avons expliqué que nous avons observé 100 mitoses justement dans ce but). Nous avons bien vu le marqueur et ne méritons pas une note critique.

Concernant l'item : le commentaire précise-t-il le lien éventuel (ou l'absence de lien) avec le phénotype ? nous avons 0,5 point de pénalité alors que nous avons écrit : « *Ce résultat peut expliquer le retard de croissance et l'épanchement pleural. Il peut être associé à un syndrome de Turner* » Nous vous remercions de vérifier

Réponse

Concernant la première remarque sur l'interprétation du caryotype: le caractère homogène doit également figurer sur le résultat du caryotype et pas uniquement sur celui de la FISH. D'autre part, vous ne mentionnez pas l'indication à contrôler la présence/absence du locus XIST ce qui est indispensable pour donner un conseil génétique. Si vous ne réalisez pas de FISH pour XIST, l'ACPA est alors indispensable et non « peut être proposée ». Pas de modification de note réalisée

Pour la deuxième remarque concernant le lien avec le phénotype : une corrélation entre la présence de ce marqueur chromosomique et les SAE a été établie : la note sera modifiée

Par contre, pour la conformité du compte rendu : les experts ont omis de mentionner l'absence de limite pour la technique FISH.

Conclusion: la note finale n'est pas modifiée

Très cordialement,

Le comité de pilotage

- **Labo214 - 03/02/2020 19:05 (note 16,67)** (Groupe Expert 2)

- Concernant notre sous-estimation de la métaphase 2 (300 au lieu de 400 bandes). Les critères de 400 bandes ne sont pas atteints puisqu'il manque les 3 bandes des bras longs des chromosomes 5 qui ne sont pas distinctes. Nous l'avions argumenté dans le dossier.

- Pour la recherche par FISH du centromère de l'Y ou de SRY : devant ce marqueur surnuméraire avec un seul X, les deux hypothèses sont un anneau de l'X ou de l'Y. La peinture de l'X recouvrant l'ensemble du marqueur, sa nature est définie et la FISH du chromosome Y ne nous paraît pas justifiée. Si le marqueur n'avait pas pris la peinture de l'X (ou partiellement), les sondes du chromosome Y étaient la prochaine étape.

- Enfin, baser le pronostic uniquement sur la présence ou non de XIST ne nous paraît pas adapté car, en sa présence, sur un petit anneau de l'X, le pronostic neurologique est parfois péjoratif (délétion des séquences avoisinants XIST, essentielles à son fonctionnement). De même, un petit anneau de l'X sans XIST mais ne contenant que de l'hétérochromatine péricentromérique n'engagera pas le pronostic neurologique. C'est donc intentionnellement, que XIST n'a pas été cité dans notre conclusion, mais que nous avons préféré l'expression " selon le contenu en gènes" qui aurait ensuite été précisé en ACPA.

Réponse

Pour la 1° remarque : la majorité des experts s'étant prononcée pour une résolution de 400 bandes pour la mitose 2 nous devons suivre l'avis majoritaire et respecter la grille de notation : nous ne pouvons donc pas modifier cette note.

Pour la 2° remarque : nous sommes d'accord avec votre raisonnement et accordons la révision de la note.

Pour la 3° remarque : il aurait été souhaitable de mentionner dans le compte rendu que le pronostic de ce marqueur chromosomique était sous tendu à la présence/absence du locus XIST. Toutefois, vous indiquez la poursuite des investigations par ACPA pour sa caractérisation donc acceptable. Par contre, la corrélation de cette formule chromosomique avec le retard de croissance n'est pas notée.

Conclusion: résolution métaphase 2 : note non modifiée ; FISH est-elle faite : 0 ; lien avec le phénotype : note non modifiée. Au total +1 à la note finale

Très cordialement

Le comité de pilotage

- **Labo182 - 13/02/2020 15:49 (note 17,78)** (Groupe Expert 3)

La perte de 2 points dans la FISH pour n'avoir pas mentionné la CEPY négative nous semble sévère : nous aurions réalisé cette FISH en 1^{ère} intention car nous l'aurions réalisée en même temps que la CEPX. Si nous avons choisi de faire d'abord la CEPX puis la CEPY uniquement si la CEPX avait été absente, nous n'aurions pas réalisé la FISH CEPY au vu du résultat de la CEPX. Si nous n'avions pas prescrit la CEPY en même temps que la CEPX, aurions nous également été sanctionnés de 2 points ?

Merci d'avance pour la prise en compte de cette remarque

Réponse

Les experts ne remettent pas en question votre choix des sondes mais uniquement le fait de ne pas avoir noté dans la formule ISCN l'absence de résultat pour une sonde sélectionnée (sonde centromérique de l'Y). L'absence de signal pour une sonde a également son importance dans une formule chromosomique. D'autre part, l'ordre des sondes dans la formule ISCN est erroné.

L'ensemble de ces arguments justifie l'erreur mineure notée par les experts dans la formule ISCN et donc le retrait de 2 points. La note n'est pas modifiée.

Très cordialement

Le comité de pilotage

LA RETROSPECTIF : 5 droits de réponse

- **Labo364 - 18/02/2020 12:24 (note 14,76)** (Groupe Expert 3)

Concernant la résolution de la métaphase n°2, après relecture, nous maintenons notre choix de résolution à 400 bandes en raison de la visualisation des 3 bandes du 5q, des 2 bandes du 8p et des 2 bandes du 9p. De fait, la résolution globales du dossier est maintenue à 400 bandes.

Réponse

Nous sommes d'accord qu'on est à la limite entre 300 et 400 bandes : en 8p : 2 bandes visibles mais pas sur le 9p, en 5q les 3 bandes sont limites visibles. Nous acceptons de remettre le 0,5 point manquant.

Au final il en résulte également des modifications de notes concernant : le niveau global de l'analyse mentionné à 400 blh : rajout + 1 point (après analyse des mitoses complémentaires transmises) ainsi que de la note sur la qualité globale adaptée à l'indication : rajout + 0,5 point

Conclusion: + 0,5 à la note sur la résolution de la métaphase 2, + 1 point à la résolution globale et + 0,5 point à la qualité globale adaptée à l'indication

Très cordialement

Le comité de pilotage

- **Labo362 - 11/02/2020 14:51 (note 14,76)** (Groupe Expert 2)

Les experts nous ont enlevé des points pour une erreur sur la formule nuc ish en indiquant " Pour la formule nuc ish : [3/104] est réservé à la cytogénétique somatique, pour le constitutionnel, il aurait fallu écrire : nuc ish(D3Z1x3)[3]/(D3Z1x2)[101]"

Dans le chapitre 13 In Situ Hybridization de l'ISCN, le sous-chapitre 13-1 correspond à l'introduction, le sous-chapitre 13-2 correspond à "Metaphase in Situ Hybridization (ish)", le sous chapitre 13-3 correspond à "Interphase/Nuclear in Situ Hybridization (nuc ish)". Il ne me semble pas avoir lu que ce chapitre 13-3 "nuc ish" est intégralement dédié à la cytogénétique somatique et du cancer et qu'il ne concerne pas la cytogénétique constitutionnelle. Par ailleurs, un paragraphe situé au milieu de la page p 108 de l'ISCN 2016 indique "When normal and abnormal cells are found, the number of abnormal cells is listed over the total number of cells scored for each abnormal locus. The normal cells are not listed as it is implied that are the remainder of the total...". Il n'est pas indiqué que ce paragraphe ne concerne que la cytogénétique somatique ou du cancer. Il semble que ce paragraphe s'applique également au constitutionnel.

Notre formule ISCN a été rédigée en respectant ce paragraphe de l'ISCN p 108.

Réponse

N'ayant pas de consensus parmi les experts au sujet de la rédaction des formules de FISH interphasique en cas de mosaïque constitutionnelle et en raison d'interprétations différentes possibles dans l'ISCN 2016 (cf. effectivement page 108 mais également page 120), nous acceptons la correction de la note attribuée à l'évaluation de la formule ISCN

Conclusion: formule ISCN +3 (au lieu de +1)

Très cordialement

Le comité de pilotage

- **Labo209 - 24/02/2020 15:03 (note 17,14)** (Groupe Expert 1)

La question posée par le CPDPN concernait la présence de matériel Y.

Le résultat QF-PCR rendu 48h après le prélèvement est joint à l'EEQ. Il a mis en évidence la présence d'un chrom X et d'un chromosome Y avec un ratio X/Y perturbé.

Ce dossier a été discuté en staff en présence des cytogénéticiens et la première question était de savoir s'il y avait du matériel Y ou non - répondu dans le résultat de la QF-PCR.

Les conséquences cliniques de la mosaïque concernent par ailleurs la période post-natale. Elles ont été rapportées au couple mais n'avaient pas d'incidence directe sur la prise en charge prénatale

Ce dossier a donc été rendu en collaboration étroite constante avec le CPDPN et les généticiens clinique et il nous semble que la perte de 2 points pour retard de résultat n'est pas justifiée.

Merci pour votre considération.

Réponse

Certes un premier résultat de QF-PCR a été communiqué permettant la prise en charge de la grossesse. Toutefois, cette analyse rapide ne doit pas conduire à augmenter le délai de rendu du caryotype et devons maintenir ce critère qualité. La pénalité attribuée en raison d'un délai de rendu trop long est maintenue.

Conclusion: pas de modification de note

Très cordialement

Le comité de pilotage

- **Labo339 - 11/02/2020 08:49** (note 17,19) (Groupe Expert 1)

Pour ce dossier de LA rétrospectif, 1 point nous a été enlevé pour un nombre insuffisant de chambres de culture.

hors, comme cela est bien noté sur notre compte rendu, nous avons utilisé 3 supports différents.

serait il possible de récupérer ce point?

Réponse

Le nombre de support mentionné sur le compte rendu est effectivement de 3. Nous prenons en compte votre remarque et accordons + 1 point à l'item nombre de support.

Conclusion: modification de la note pour le nombre de support: + 1 point

Très cordialement

Le comité de pilotage

- **Labo204 - 23/02/2020 19:11** (note 18,10) (Groupe Expert 3)

Nous remercions les experts pour leur expertise mais nous avons 1 remarque concernant la rédaction du compte rendu ou il y a 1 point de pénalité. Le nom des sondes est bien mentionné dans la formule FISH qui permet de les identifier

nuc ish(DXZI,DYZ3)x1 [100],(RBI x2,1 8q21 x2,DSCR4x3)

Réponse

Le GBPC précise les items à noter lors d'un rendu de résultat de FISH, à savoir l'identification, la nature et le locus des sondes, le nombre de mitoses et/ou de noyaux examinés. Figurer ces informations uniquement dans la formule ISCN est insuffisant. La note n'est pas modifiée.

Très cordialement

Le comité de pilotage

3. Droits de réponse pour l'EEQ Sang

SANG PROSPECTIF : 5 droits de réponse

- **Labo164 - 24/02/2020 13:51** (note 16,67) (Groupe Expert 1)

J'utilise mon droit de réponse pour trois raisons:

1- Pour la formule, vous avez sanctionné pour les BAC négatif. En constitutionnel, il nous a toujours été dit que pour ne pas surcharger une formule, il était préférable de ne pas mettre les BAC -.

2- Dans l'interprétation, je n'ai pas précisé "**bras long**": J'ai bien écrit 14q dans le commentaire et étant donné qu'il s'agit d'un chromosome arocentrique bien connu des cliniciens, je ne pense pas qu'il puisse y avoir la moindre ambiguïté.

3- J'ai évoqué le fait que l'on puisse avoir recours au "**DPI**" dans un contexte de fausses couches spontanées à répétition, en sachant que l'inversion paracentrique est reconnue dans quelques articles comme étant responsables de FCS objectivées. En 2020, cette technique se développant, peut-on considérer comme une erreur de la proposer?

Réponse

Concernant la formule ISCN, comme indiqué dans le commentaire, il faut indiquer les BAC négatifs puisque vous utilisez la notation détaillée. On peut s'en passer pour plus de clarté dans la notation réduite proposée par les experts. De plus les virgules n'ont effectivement pas lieu d'être, ce qui justifie de toute façon une erreur mineure.

Le commentaire indique bien 14q, ce qui est compréhensible pour la majorité des professionnels de santé impliqués en génétique, mais pas forcément pour tout le monde. L'idée est bien de décrire de la façon la plus claire possible les remaniements pour qu'il n'y ait pas d'ambiguïté liée à des codes ou termes trop spécifiques. De la même manière, une monosomie ne signifie pas automatiquement perte d'un chromosome pour tout le monde, homogène n'implique pas de manière intuitive que toutes les cellules sont concernées. Ces termes spécifiques doivent être précisés pour éviter toute erreur d'interprétation par un lecteur non cytogénéticien. Le demi point perdu n'est donc pas rétabli.

Je suis d'accord avec les experts pour penser que le DPI est excessif dans ce contexte, mais là n'est pas le sujet, puisque votre compte rendu ne fait qu'envisager l'intérêt d'en discuter ce qui ne justifie pas la perte de 0,5 points qui sont donc ajoutés. En revanche, je suis plus gêné à titre personnel par la formulation de la nécessité d'un diagnostic prénatal, ce qui pour moi devrait aussi faire partie d'une discussion non tranchée a priori lors d'un conseil génétique. Une telle formulation dans le compte rendu rend plus compliqué je pense la tenue d'un conseil non orienté par la suite. Mais là encore cela ne justifie pas d'enlever des points.

Très cordialement

Proposition : Pas de modification de la note Formule ISCN, pas de modification de la note Description de l'anomalie, Ajout de +0,5 à la note Commentaire

- **Labo182 - 13/02/2020 15:59 (note 18,89) (Groupe Expert 1)**

Dans la mesure où l'inversion se voit au caryotype et que le 14 est intégralement peint par la wcp14, cela ne peut être qu'une inversion qui ne nécessite donc pas de faire une FISH supplémentaire.

Dans le GBPC p 33 : « il est recommandé en cas d'anomalie de novo de confirmer le nombre et les partenaires impliqués par des peintures chromosomiques éventuellement associées à des sondes loci-spécifiques ».

La recommandation concerne donc la détermination du nombre de chromosome impliqué. La peinture réalisée répond à cette recommandation. Il n'est pas utile de faire en plus des sondes loci spécifiques.

vous remerciant par avance pour la prise en compte de cette remarque,

Réponse

Vous avez parfaitement raison le GBPC demande a minima la réalisation d'une peinture pour éliminer un remaniement plus complexe, vous êtes donc bien conforme à cette recommandation minimale. Mais, et surtout dans le cas d'une telle inversion paracentrique dont l'analyse est parfois trompeuse en bandes, il n'est pas inutile de préciser ces points de cassure par des sondes locus spécifique pour établir un diagnostic cytogénétique précis.

La grille prévoyait donc ces deux niveaux d'analyse, le minimum recommandé qui apportait le minimum de point et le niveau complet avec analyse des points de cassure qui apportait la totalité des points. C'est le choix des experts, et il n'est plus possible à l'issue de l'EEQ de modifier cette grille de notation. Nous ne pouvons donc pas modifier votre note.

Très cordialement

Proposition : Pas de modification de la note FISH

- **Labo209 - 24/02/2020 16:49 (note 17,78)** (Groupe Expert 2)

Les correcteurs ont retiré un point avec le commentaire "Il aurait été souhaitable de faire une FISH spécifique pour déterminer précisément les points de cassure"

Pour une raison de commodité dans le laboratoire nous utilisons des sondes commerciales souvent déjà disponibles.

La précision extrême d'un point de cassure dans le contexte diagnostique de ce patient est certes intéressant mais n'aurait pas apporter une information significative au dossier ni à une enquête familiale .

Pour cette raison nous pensons qu'il n'est pas justifié, dans le cadre diagnostique, de retirer un point pour ce dossier.

Merci de prendre en considération notre remarque.

Réponse

Vous avez parfaitement raison le GBPC demande a minima la réalisation d'une peinture pour éliminer un remaniement plus complexe, vous êtes donc bien conforme à cette recommandation minimale. Mais, et surtout dans le cas d'une telle inversion paracentrique dont l'analyse est parfois trompeuse en bandes, il n'est pas inutile de préciser ces points de cassure par des sondes locus spécifique pour établir un diagnostic cytogénétique précis.

La grille prévoyait donc ces deux niveaux d'analyse, le minimum recommandé qui apportait le minimum de point et le niveau complet avec analyse des points de cassure qui apportait la totalité des points. C'est le choix des experts, et il n'est plus possible à l'issue de l'EEQ de modifier cette grille de notation. Nous ne pouvons donc pas modifier votre note.

Très cordialement

Proposition : Pas de modification de la note FISH

- **Labo222 - 04/02/2020 10:50 (note 16,67)** (Groupe Expert 2)

Bonjour

- la mitose 1 était validée à 400 et 550 il nous semble à la suite des échanges de mail et de la réunion des experts, énormément de laboratoires ayant répondu à une résolution de 550.

- le fait de réaliser une peinture seule ne devait pas être pénalisé comme convenu à la suite des échanges de mails et de la réunion des experts car cela est conforme aux recommandations actuellement en vigueur.

Excellente fin de journée.

Réponse

La majorité des experts se sont prononcés pour une résolution de 400 bandes pour cette première mitose, mais il est exact qu'un tiers environ penchaient pour une résolution de 550 bandes. Nous devons cependant suivre l'avis majoritaire et nous ne pouvons donc pas modifier cette note.

Concernant la FISH, vous avez parfaitement raison le GBPC demande a minima la réalisation d'une peinture pour éliminer un remaniement plus complexe, vous êtes donc bien conforme à cette recommandation minimale. Mais, et surtout dans le cas d'une telle inversion paracentrique dont l'analyse est parfois trompeuse en bandes, il n'est pas inutile de préciser ces points de cassure par des sondes locus spécifique pour établir un diagnostic cytogénétique précis.

La grille prévoyait donc ces deux niveaux d'analyse, le minimum recommandé qui apportait le minimum de point et le niveau complet avec analyse des points de cassure qui apportait la totalité des points. C'est le choix des experts, et il n'est plus possible à l'issue de l'EEQ de modifier cette grille de notation. Nous ne pouvons donc pas modifier votre note.

Très cordialement

Proposition : Pas de modification de la note de résolution, ni de la note FISH

- **Labo204 - 23/02/2020 18:27 (note 13,33)** (Groupe Expert 2)

Nous remercions les experts de leur expertise mais nous nous étonnons de la sévérité avec 2 points de pénalité concernant l'ISCN : « *Erreur sur les points de cassure en proximal et en distal, En FISH, en constitutionnel, ne pas mettre entre crochets le nombre de cellules analysées, Erreur formule fish* ». Nous nous sommes référés à la page 104 de l'ISCN avec la présence de crochets, les loci et les sondes décrites. Nous avons identifié et précisé les points de cassures avec la FISH et l'intervalle d'incertitude est conforme aux recommandations des années précédentes. Pouvez-vous vérifier ?

Concernant l'identification du remaniement : 0,5 point de pénalité car nous n'avons pas précisé que le remaniement est homogène. Cela est surprenant et de plus nous avons expliqué que nous avons observé 100 mitoses justement dans ce but. Nous avons bien vu l'inversion et ne méritons pas une note critique.

Concernant les commentaires : 2 points de pénalité alors que nous avons mentionné les différents item demandés. Nous avons précisé les limites dans le caryotype et nous avons précisé que nous utilisons des sondes BAC ce qui habituellement suffit. Nous avons précisé 100 mitoses car c'est ce que nous regardons habituellement. La date de réception est celle de la création du dossier . L'information dans le cas clinique ne précise pas la date de prélèvement .

Nous vous remercions de vérifier si il n'y a pas eu d'erreur dans l'évaluation des pénalités

Réponse

Effectivement, la notation sur la formule ISCN est sévère. L'erreur sur les points de cassure est acceptable puisque classiquement on admet une bande d'incertitude ; le nombre de cellules examinées en FISH n'est pas indispensable, mais pas interdit ; le seul reproche persistant est qu'avec la formule détaillée utilisée, vous auriez dû mentionner les sondes négative pour chaque point de cassure (46,XX,inv(14)(q2?3q32?.1).ish inv(14)(q23.3)(RP11-486O13-,RP11-315O17+)(q32.1)(RP11-315O17-,RP11-164H13+)). Attention : il y a eu une faute de frappe concernant la localisation du BAC RP11-315O17, en 14q32.1 et non pas en 14q31.1, mais bien évidemment cela a été pris en compte dans la notation.

Nous rétablissons la note maximale pour l'item ISCN.

Pour l'item Identification du remaniement, effectivement le 0,5 point de pénalité ne devrait pas s'appliquer là, car il concerne plutôt la description du remaniement pour le clinicien. Nous allons corriger la note de l'item et reporter la pénalité sur l'item Commentaire, mais la note finale ne sera pas modifiée.

Le but de la description en clair est d'éviter les mauvaises compréhensions par des médecins non généticiens ou par le patient. Il n'est donc pas évident pour tout le monde que d'avoir analysés 100 mitoses signifie que le remaniement est homogène, et même le terme homogène doit être explicité (dans toutes les cellules examinées par exemple). De même le bras q n'évoque sans doute pas grand chose pour beaucoup de professionnels de santé et pour la très grande majorité des patients. D'où la pénalisation.

Très cordialement

Proposition : Formule ISCN à +3 (au lieu de +1), identification du remaniement à +4 (au lieu de +3,5) et Description du remaniement à 0 au lieu de +0,5

SANG RETROSOPECTIF : 3 droits de réponse

- **Labo364 - 18/02/2020 12:35 (note 19)** (Groupe Expert 1)

Concernant la métaphase n°2, nous ne visualisons pas après relecture attentive la dernière bande du chromosome 22. Compte tenu des critères GBPC en vigueur au moment des EEQ, il n'est pas possible de retenir une résolution à 550 bandes (modification sur le nouveau GBPC du 12 novembre 2019)

Réponse

Nous sommes d'accord qu'on est à la limite entre 400 et 550 bandes, donc nous acceptons de remettre le 0,5 point manquant.

Cordialement

Proposition : mettre + 0,5 à la note sur la résolution de la métaphase 2

- **Labo271 - 18/02/2020 17:05 (note 17,50)** (Groupe Expert 2)

Concernant le dossier sang rétrospectif et la remarque justifiée de "rendre un résultat partiel plus rapidement" pour ce nouveau-né avec trisomie 21, j'ai omis de vous indiquer que nous avons réalisé une FISH sur frottis de cellules jugales qui avait montré en 24 heures un résultat compatible avec une trisomie 21.

Réponse

Précision importante qui aurait dû être mentionnée dans la rubrique commentaire, mais de toute façon ici cela ne change rien puisque vous avez obtenu la note maximale à l'item délai de réponse. Cette information est surtout importante quand le délai de rendu du caryotype excède les 21 j.

Très cordialement

Proposition : pas de modification

- **Labo253 - 12/02/2020 10:14 (note 16,50)** (Groupe Expert 2)

Concernant votre commentaire : "**le choix des sondes utilisées n'est pas suffisant, une peinture aurait été nécessaire**" : Nous avons choisi d'utiliser des sondes locus spécifique car le remaniement du caryotype avait été identifié initialement sur analyse chromosomique sur puce à ADN, vérifié dans un premier temps par qPCR et la taille d'au moins un des deux remaniements aurait été difficile à mettre en évidence en peinture chromosomique (< 3Mb).

Concernant votre commentaire : "**le CR n'indique pas la sonde utilisée (locus et fournisseur)**" : Le CR n'indique pas les sondes de FISH utilisé car il s'agit du CR du caryotype uniquement et celui-ci fait référence au dossier de FISH qui comporte bien lui les sondes, locus et fournisseur utilisés (CR que nous pouvons fournir si nécessaire).

Concernant votre commentaire : "**non conformité par rapport au CQE**" "**choix du dossier discutable**" : Une non-conformité par rapport au CQE nous a été attribuée avec un malus (-1 point) car le dossier comportait deux trisomies autosomiques : nous trouvons cela très sévère, il est aujourd'hui de plus en plus rare de mettre en évidence des trisomies isolées en postnatal. Il s'agissait pour nous du seul dossier présentant une trisomie autosomique en postnatal sur l'année 2019.

Pour rappel : on ne peut pas remonter au delà de la dernière campagne d'EEQ (et non CQE) pour sélectionner un dossier. Entre les deux campagnes 2018-2019, nous n'avons eu aucun dossier correspondant aux critères demandés

Réponse

Concernant la peinture, votre argument pour ne pas la faire n'est pas le bon : la peinture n'est pas destinée à confirmer un réarrangement vu en ACPA, mais à vérifier l'absence d'un réarrangement plus complexe avec participation d'une autre paire chromosomique. Donc ici, même si de fait le segment de 3 Mb aurait pu ne pas être vu en peinture, le but premier était de vérifier l'absence de marquage sur d'autres chromosomes.

Les sondes sont mentionnées sur le CR de FISH, dont acte...mais il aurait fallu soumettre dans ce cas ledit CR, sans quoi les experts ne peuvent pas évaluer correctement le dossier. En l'absence de ce document, nous ne pouvons pas modifier la note et la remarque.

Sans vouloir ergoter sur les termes, il ne s'agit pas deux trisomies autosomiques si on est en présence de deux duplications (trisomie partielle est un terme à éviter) secondaires à une

anomalie déséquilibrée. Je ne sais pas d'où vous tenez l'idée qu'on ne peut pas remonter au-delà de la dernière campagne d'EEQ, au contraire il a toujours été dit que si vous n'aviez pas de dossier correspondant dans la période demandée, il fallait remonter dans le temps (évidemment pas de 10 ans car les recommandations n'étaient pas les mêmes, mais on peut remonter d'un ou deux ans).

La note finale n'est donc pas modifiée.

Très cordialement

Proposition : pas de modification