



# EEQ ACPA ACLF 2021

17 Mai 2022

Martine DOCO-FENZY – Jean-Michel DUPONT

# CONTEXTE

- 2 sessions du 01/10/21 au 08/11/2021
  - ACPA Postnatale
  - ACPA DPN
- Cette année encore, pas d'envoi d'ADN, seulement fichiers scan bruts
  - Trois plateformes : Agilent, Affymetrix, Illumina
  - Validation des ADN par trois laboratoires indépendamment
- Nouveau site d'hébergement des fichiers volumineux
  - Accès possible pendant toute la durée de l'EEQ
  - Pas de problème d'accès signalé

# CERTIFICATION

- Inscription des laboratoires
  - Contrats d'engagement
  
- Charte de déontologie
  - Signée par tous les experts
  - 2 groupes de 2 experts + 1 superviseur pour chaque EEQ pré et postNatal

## Annexe 1

### Comparaisons interlaboratoires pour l'Evaluation Externe de la Qualité en Cytogénétique Humaine

### Bulletin d'adhésion

PAC-FE-06A Charte de déontologie pour l'organisation des EEQ de l'ACLF

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



## Charte de déontologie

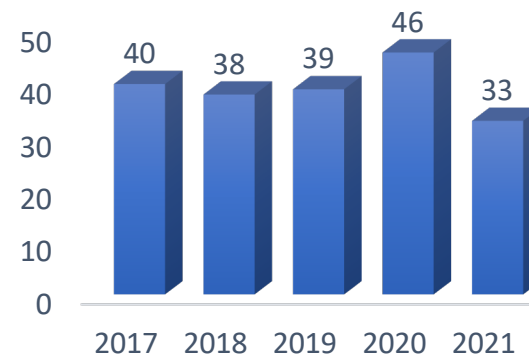
Les personnes intervenant dans l'organisation des EEQ proposés par l'ACLF se doivent de travailler dans le respect de règles déontologiques destinées à garantir aux laboratoires participants à ces EEQ **RIGUEUR**, **INTÉGRITÉ** et **CONFIANCE** dans le travail accompli.

# DIFFICULTES

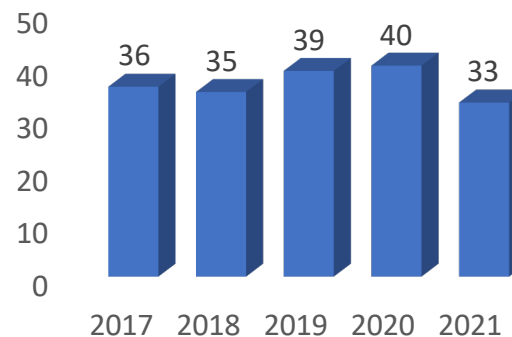
- Problème de compatibilité du design de puce utilisé
  - Cette année, un seul laboratoire a connu des problèmes de compatibilité entre les fichiers fournis et sa plateforme.
- Problème au niveau du site MediFirst qui héberge les EEQ
  - Un laboratoire n'a pas été expertisé alors qu'il a soumis un dossier de postnatal. Les documents chargés sur le site n'ont pas été accessibles aux experts.
  - MediFirst reconnaît un problème lié au logiciel mais n'a pour le moment pas d'explication. Ils poursuivent leurs efforts pour comprendre (et résoudre) le bug qui ne s'était jamais produit jusque là.

# INSCRIPTIONS

- ACPA Postnatale
  - 33 laboratoires (46 en 2020 !)
  - 1 dossiers non soumis (4 en 2020)



- ACPA DPN
  - 33 laboratoires (40 en 2020)
  - 1 dossier non soumis (1 en 2020)



ACPA Postnatale 2021

# HISTOIRE CLINIQUE

- Garçon de 17 ans né le 02/05/2004
- Signes cliniques
  - spasmes infantiles avec hypsarythmie à partir de 4 mois
  - rapidement résolutifs sous traitement corticoïde
  - reprise temporaire des crises définitivement résolutive après nouveau traitement corticoïde.
- Arrêt de tout traitement sans récurrence des crises depuis 2008.
- Retard de développement portant surtout sur le langage et des troubles du spectre autistique (notamment des troubles de la socialisation).
- IRM cérébrale sans anomalie.
- Caryotype est normal
- Une ACPA est réalisée dans le cadre de l'exploration étiologique de ses troubles neurologiques.



# RESULTAT ATTENDU

- Gain de copie (ou duplication) interstitielle en 14q12 de 3 Mb
    - Gène responsable des convulsions : FOXP1
  - Note critique si le CNV n'est pas identifié et/ou non classé Pathogène
  - Proposition de formule ISCN (ISCN 2020)
    - arr[GRCh37] 14q12(28155906\_31150530)x3
- OU
- arr[GRCh37] 14q12(28,155,906\_31,150,530)x3

# GRILLE DE REPONSE

- Proposition de commentaire

L'analyse chromosomique par puce ADN (ACPA) met en évidence une duplication interstitielle hétérozygote sur le bras long du chromosome 14 en 14q12 d'environ 3 Mb contenant 2 gènes répertoriés dans la base OMIM et impliqués en pathologie humaine, *PRKD1* et *FOXG1*.

*FOXG1* est un facteur de transcription impliqué dans le développement cérébral, dont les anomalies d'expression entraînent une encéphalopathie associant une déficience intellectuelle, des troubles du neurodéveloppement portant surtout sur le langage et une épilepsie précoce pharmacorésistante avec spasmes infantiles et hypersarythmie à l'EEG.

Cette microduplication correspond à un CNV pathogène, (classe 5), il est responsable du tableau clinique que présente votre patient. Elle doit être confirmée par une seconde technique, Hybridation in situ fluorescente (FISH) de préférence.

Bien que très probablement de novo, la recherche de cette duplication chez ses parents est nécessaire, de préférence par FISH pour éliminer un remaniement équilibré exceptionnel chez eux.

Ce résultat doit être rendu au cours d'une consultation de conseil génétique.

# GRILLE DE REPONSE

- Pénalisation si
  - pas mention de gain de copie interstitiel.
  - Manque la classification des CNV (avec ou sans mention du N° de classe) et corrélation avec le phénotype
  - la FISH n'apparaît pas comme technique de vérification nécessaire.
  - pas de demande d'enquête familiale
- Pas de pénalisation si FOXP1 est le seul gène mentionné car c'est le gène majeur

# RESULTATS DE L'EXPERTISE

- Notes
  - notes de 15 à 20
  - Moyenne nationale : 17,47
- La duplication a été identifiée par tous les laboratoires mais 2 notes critiques
  - **CNV non classé comme pathogène -> EEQ non conforme**
- 1 erreur mineure de formule ISCN
- 2 non conformités par rapport au Guide de Bonnes Pratiques ACPA
  - Indication non ou mal précisée

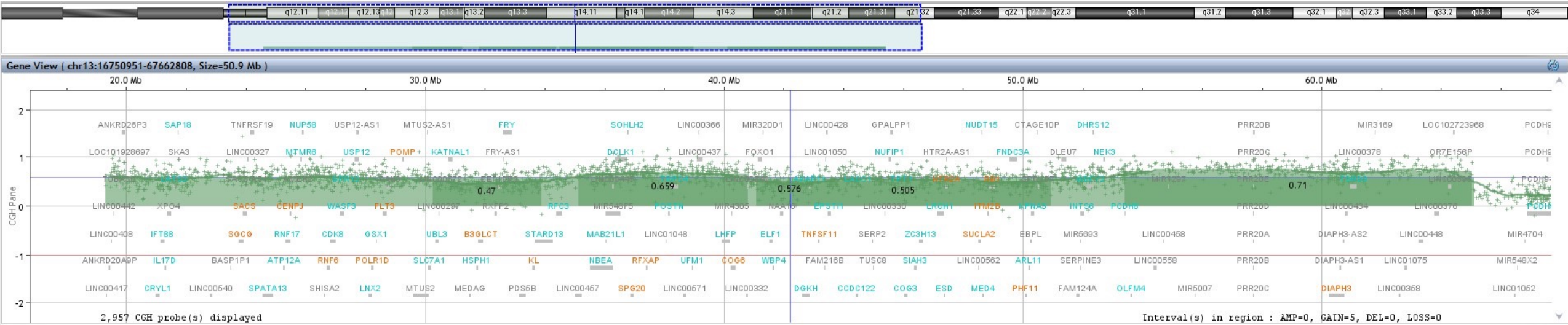
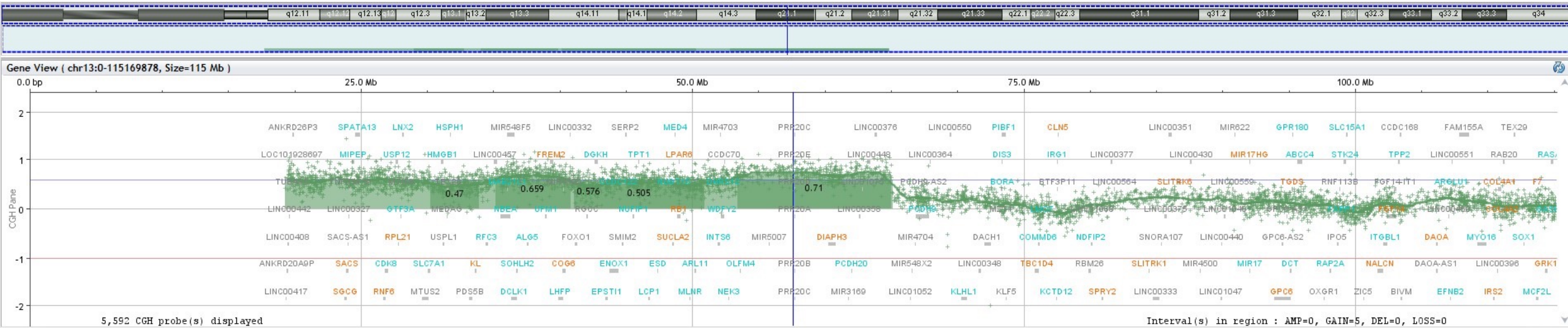
ACPA Prénatale 2021

# HISTOIRE CLINIQUE

- Mme V. ME, 31 ans, est porteuse d'une translocation familiale:  
46,XX,t(5;13)(p14.2;q21.3)
- Absence de signe d'appel échographique à 11SA et 4j, CN: 1,9 mm pour LCC 50mm
- Trophoblaste non accessible pour un prélèvement
- DPNI T21 négatif a 13SA
- Prélèvement de liquide amniotique à 16 SA, foetus masculin



# Duplication 13q proximale, 45,8 Mb



# RESULTAT ATTENDU

- 2 CNV attendus
  - Gain de copie / Duplication 13q11q21.31 interstitielle / proximale de 45,8 Mb
  - Gain de copie / Duplication 5p15.33p14.2 terminale de 24 Mb
- Proposition de formule ISCN
  - arr[GRCh37]  
5p15.33p14.2(38139\_24357450)x3,13q11q21.31(19058717\_65040487)x3
  - arr[GRCh37]  
5p15.33p14.2(38,139\_24,357,450)x3,13q11q21.31(19,058,717\_65,040,487)x3
  - Pas de consensus sur l'utilisation de dmat -> pas de pénalisation si présent ou absent
- Idem Postnatal, pas de « crispation » sur les bornes précises

# GRILLE DE REPONSE

- Note critique si les deux CNV ne sont pas identifiés et/ou si pas de lien signalé avec la translocation maternelle = 0
  - -> EEQ non conforme
- Sanctionner si ne fait pas référence à la possibilité de dérivé de translocation ou si les techniques de vérifications ne permettent pas de déterminer le mécanisme chromosomique
- Ne pas pénaliser les labos qui ne mentionnent pas le caractère interstitiel et terminal respectivement des deux duplications, sachant que le déséquilibre lié au dérivé de translocation suffit à expliquer le phénotype et à prendre une décision concernant la suite de la grossesse
- Présence de gènes dans les CNV : le nombre précis n'est pas requis vu la taille des remaniements

# GRILLE DE REPONSE

- Proposition de commentaire

L'analyse chromosomique par puce ADN (ACPA) met en évidence deux CNV : une duplication terminale de 24 Mb sur le bras court d'un chromosome 5 en 5p15.33p14.2 et une duplication interstitielle de 45.8 Mb sur le bras long d'un chromosome 13 en 13q11q21.31.

La duplication du chromosome 5 contient 60 gènes référencés dans la base de données OMIM (dont 17 considérés comme pathogènes) et celle du chromosome 13, 162 gènes OMIM (dont 40 considérés comme pathogènes).

Ce remaniement résulte très vraisemblablement de la malségrégation 3:1 de la translocation maternelle t(5;13)(p14.2;q21.31).

Compte-tenu de la taille importante des fragments chromosomiques impliqués et des nombreux gènes inclus dans ces 2 duplications, le pronostic est péjoratif avec un risque de retard psychomoteur sévère et d'anomalies congénitales multiples.

Ces 2 CNV sont pathogènes (classe 5).

Il est nécessaire de réaliser le caryotype foetal et une technique d'hybridation in situ afin de confirmer le mécanisme de survenue.

Ce résultat doit être rendu au cours d'une consultation de conseil génétique.

# RESULTATS DE L'EXPERTISE

- Notes : de 15,19 à 20
  - Moyenne nationale : 18,31
  - Tous les laboratoires ont identifié les CNV mais...
- **4 « Erreur d'interprétation »**
  - Difficulté en raison du marquage des ADN :
    - Cy3 (Vert) = patient / Cy5 (Rouge) = Témoin
    - La plupart des laboratoires ont une stratégie de marquage habituel inverse et certains se sont fait piégés
    - Détection de deux délétions au lieu de deux duplications, mais EEQ considéré comme conforme si l'interprétation est correcte car cette erreur est liée au format particulier de l'EEQ et ne serait pas arrivé au cours de la procédure normale du laboratoire
  - Pénalisation par Non conformité EEQ
- 2 non conformité au Guide de Bonnes Pratiques ACPA
  - Prescripteur non identifié sur le CR
  - Résolution annoncée insuffisante (1,5 Mb au lieu de 1 Mb)

# REMERCIEMENTS

- Les 12 experts

- Sandra CHANTOT
- Aurélie COUSSEMENT
- Martine DOCO-FENZY
- Jean-Michel DUPONT
- Vincent GATINOIS
- Guillaume JEDRASZAK
- Cédric LE CAIGNEC
- Chantal MISSIRIAN
- Eva PIPIRAS
- Morgane PLUTINO
- Véronique SATRE
- Erika LAUNAY

- Le COPIL des EEQ

- Martine DOCO-FENZY
- Jean-Michel DUPONT
- Christine TERRE
- Isabelle LUQUET
- Chantal MISSIRIAN
- Vincent GATINOIS
- Pascal CHAMBON
- Cyril SARRAUSTE de MENTHIERE

- Damien SANLAVILLE

- Valérie MALAN