

## RAPPORT FINAL des EEQs constitutionnels ACLF de la session octobre 2014

Comité de pilotage : JM Dupont, M Doco-Fenzy, C Missirian, D Sanlaville

Experts : N.Joye, D.Molina, A.Moncla, S.Brisset, A Coussement, C.Leroy, M.L.Maurin, F Vialard, M Till, G Nadeau, MC Combrisson, H Dessuant, N.Douet, G Lefort, P kleinfinger

### Planning

La session s'est déroulée du 20 septembre 2014 au 30 avril 2015

- Inscription : 28 09 – 23 10 2014
- Soumission : 01 10 – 28 10 2014
- Expertise du : 30 10 2014 – 27 01 2015

Nb Mise en place de la Note critique indicateur de mauvaises performance. Cette note a été mise en place cette année dans le cadre de la demande d'accréditation 17043

- Synthèse avec réunion des experts le 14 janvier 2015 : 15 12 2014 – 20 01 2015
- Libération des rapports individuels : 28 01 2015
- Droits de réponse : du 30 janvier au 21 février
- Réponse aux droits de réponse après avis pris auprès des experts et du comité de pilotage du 05 mars au 23 avril 2015 :
- Rédaction du rapport final (avec réunion des experts le 08 avril 2015)

### 1. EEQs de cytogénétique Constitutionnelle

---

Lancement des EEQ :

*Mail adressé aux laboratoires : « Les EEQ (CQE) 2014 vont démarrer le 28 septembre. Vous pourrez alors vous inscrire sur le site de l'ACLF. Vous trouverez ci-joint le tutorial pour les informations concernant la connexion sur le site Vous pourrez soumettre à partir du 1er octobre. Le temps de soumission sera de 4 semaines et terminé le 28 Octobre avec deux types de contrôle : prospectif et rétrospectif. Afin de gagner du temps préparez vos documents avant de soumettre et faites attention au format des fichiers.*

*Sous peine de ne pouvoir visualiser les documents, vous devez respecter :*

*le format pour les images : .jpg, .jpeg, .gif, .png, .bmp*

*le format pour les données textes : .pdf, .docx, .doc, .rtf et .txt*

*le nom du fichier ne doit pas comporter de caractères spéciaux (accents, "/", ";", ...).*

*Seuls le jpg ou jpeg permettent de voir les miniatures*

*Les bases de l'expertise sont le guide de bonnes pratiques de l'ACLF et l'ISCN en vigueur.*

*L'expertise se déroulera entre novembre et Janvier. Les notes seront rendues fin Janvier et le droit de réponse se déroulera en Février 2015. Pour rappel, le référent doit être à jour de sa cotisation pour inscrire son Laboratoire.*

#### 1) Contrôle rétrospectif:

Vous devez sélectionner un dossier par tissu à partir du 1er février 2014, si vous n'avez pas de dossier de la catégorie demandée à partir de cette date, vous pouvez remonter dans le temps, c'est à dire prendre des dossiers antérieurs à cette date:

- **Villosités choriales** :

Le premier dossier avec anomalie de nombre. Cette anomalie doit être vue au caryotype et pas seulement en FISH (ou autre technique), le but étant d'apprécier la qualité des chromosomes.

- **Liquides amniotiques** :

Le premier dossier avec anomalie de nombre. Cette anomalie doit être vue au caryotype et pas seulement en FISH (ou autre technique), le but étant d'apprécier la qualité des chromosomes.

- **Sang** :

Le premier dossier avec anomalie de structure visible au caryotype.

Pour chaque dossier il sera demandé le compte rendu **original, qui sera scanné et anonymisé (prescripteur, signataire et ville)**, tout document complémentaire adressé au prescripteur, 3 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 3 mitoses. Les images FISH peuvent également être chargées.

Vous pouvez utiliser les cases réservées aux commentaires pour donner des informations complémentaires concernant vos documents (forme, typographie etc.) si besoin.

Si le compte rendu n'est pas chargé le dossier ne sera pas expertisé. Aucun document ne pourra être accepté après la fin de la soumission.

## Résultats

A l'issue de la campagne sur l'ensemble des dossiers deux dossiers ont été exclus

l'un en PVC avec échec de culture ne permettant pas une expertise totale du dossier

l'autre pour mauvais choix de dossier (anomalie de nombre à la place d'une anomalie de structure

## 2) Contrôle prospectif

Attention vous devrez vous inscrire dès l'ouverture de la phase d'inscription fin septembre pour pouvoir charger les images sur le site. N'attendez pas la dernière minute.

- Un dossier de PVC
- Un dossier pour le liquide amniotique
- Un dossier pour le sang

Vous pourrez télécharger, après la phase d'inscription, les mitoses et les éléments du dossier sur le site gérant l'EEQ. Les images sont disponibles sur le site dans chaque dossier **sous format "brut" et sous format "traité" et "brut" avec les liens de chaque dossier ou par le lien global: <http://www.eacrf.org/docsCQE/EEQ2014-Constit/>. Pour tous les tissus, vous devrez répondre aux deux types de contrôle rétrospectif et prospectif. Les bases de l'expertise sont le guide de bonnes pratiques de l'ACLF et l'ISCN en vigueur. Le contrôle est spécifique à chaque laboratoire**

## Participation globale :

89 laboratoires participants

21 Hémato(HK) purs et **68 constitutionnels**

16 laboratoires mixtes HK et constitutionnel

34+13= 47 LA + PVC+ sang dont 13 HK

3 LA et PVC dont 1 HK

7 LA et Sang

2 PVC et sang

3 LA  
6 Sang  
Soit : LA : 60, PVC : 52, sang : 62

## 2. EEQ Prospectif sur PVC

### Cas clinique proposé

Mme L. c.

DN : 10 03 1980

Première grossesse, Grossesse monofoetale

Date de début de grossesse : 6 07 2014

Echographie à 12SA

Signes d'appel échographique: hygroma kystique (8mm), cardiopathie (canal atrio ventriculaire), oedème diffus sous cutané, holoprosencéphalie, fente labiale, encéphalocèle occipitale, malformation du rachis, immobilité des membres inférieurs

Prélèvement de villosités choriales à 12SA le 29 septembre 2014 prescrit par le Dr Mr EEQ pour la réalisation d'un caryotype.

Prélèvement de bonne qualité et de quantité satisfaisante.

Traitement direct et culture ont été réalisés, Le consentement et l'attestation de consultation sont disponibles dans le dossier de la patiente

PVC :	Points
<a href="#">Clinique cf plus haut</a>	
Résolution	2
Mitose G1: Nombre de bandes définie par les experts : 300	(0,5)
Mitose R1: Nombre de bandes définie par les experts : 300	(0,5)
Mitose R2: Nombre de bandes définie par les experts : 300	(0,5)
Mitose R10: Nombre de bandes définie par les experts : 300 ou 400	(0,5)
Nombre total de métaphases analysées : D'après GBPC en vigueur, nombre de métaphases issues de X clones ou X issues de X supports ou de cultures	1
Nombre de caryotypes classés: D'après GBPC ACLF en vigueur,	1
Résolution globale: Définie par les experts : 300	1
Résolution compatible avec l'indication clinique : oui	1
Demandez-vous une FISH : point si demandé	1
FISH choisie adaptée : wcp 18, 18qtel	
évaluation de la formule ISCN: 46,XX,i(18)(qter->q10::q10->qter) ou 46,XX,i(18)(q10)	2
La formule de la FISH est-elle rédigée: oui	
46,XX,i(18)(q10).ish i(18)(wcp18+,D18S552-,VIJyRM2050++,D18Z1+).nuc ish (D18S552x1,VIJyRM2050x3) Exemple Cf iso Yp p108 ISCN 2013	1
Remaniement correctement identifié? : <b>Note critique « chromosome iso 18q »</b>	<b>3</b>
Remaniement correctement décrit expliqué et interprété dans le texte (intelligible pour le clinicien): <b>chromosome 18 anormal, centromère en position médiane, observé dans toutes les mitoses.</b>	2

caryotype des parents demandé <b>oui</b>	1
Commentaire complet : conseil génétique demandé, référence au motif de la prescription, description du syndrome potentiellement associé <b>ou aux conséquences sur le foetus</b> , toute technique complémentaire expliquée si associée ( <b>FISH ou analyse directe par exemple dans le commentaire</b> ), etc...	3
CR conforme guide des bonnes pratiques	1
Points de Malus à inscrire en fonction du problème : incompréhension majeure ou rédaction très inappropriée	
Total	20

Exemple de compte rendu attendu :

« En traitement direct, 5 mitoses ont été obtenues: caryotype féminin présentant un chromosome 18 remanié évoquant un isochromosome 18q (résolution < 300 bandes)

ISCN : 46,XX,i(18)(q10)

Après culture cellulaire, 21 mitoses ont été analysées

Résolution : 300 bandes.

Description :

Caryotype féminin déséquilibré présentant dans toutes les cellules examinées un isochromosome 18q, confirmé par l'étude en FISH avec les sondes subtélomériques, centromérique et de peinture du chromosome 18 (Sondes EEQ). Ce remaniement est responsable d'une trisomie pour le bras long du chromosome 18 et d'une monosomie pour le bras court du chromosome 18, homogène.

Interprétation et commentaire :

Ce résultat est compatible avec les signes d'appel échographiques.

Un caryotype parental peut être proposé de principe dans ce contexte ainsi qu'un conseil génétique.

Les techniques utilisées ne permettent pas d'éliminer un remaniement de petite taille. »

Afin d'harmoniser les 2 groupes qui expertisent les PVC, voici les recommandations qui sont formulées

- **Caryotype des parents** : Après échange sur le caractère accidentel de l'iso18q, on convient qu'il n'y a pas lieu de pénaliser si le caryotype des parents n'est pas demandé

- **Cas particuliers** :

Pour un dossier : il y a un échec de la culture de VC, seul un CR de l'examen direct est soumis. On ne connaît pas l'origine des métaphases et caryotypes transmis (à priori examen direct) : faut-il expertiser uniquement l'examen direct ? il est décidé l'exclusion du dossier. Un autre dossier aurait dû être soumis, avec examen direct et culture. La grille ne permet pas l'expertise de ce dossier sans pénalisation très importante du laboratoire

Pour un dossier: aucune réponse au niveau de l'EEQ pour le nombre de métaphases caryotypées et analysées mais ces informations sont présentes dans le CR. Il est décidé de mettre juste une remarque, puisque le CR est complet.

- **Date de rendu** : Pour de nombreux laboratoires, il n'est pas possible de vérifier la date de rendu de l'examen direct, car cette date semble se modifier lorsque l'ensemble de l'analyse (direct et culture) est rendu : problème de logiciel de gestion du laboratoire. A signaler au moment de la réunion de synthèse. Il est décidé que si on ne peut pas vérifier les dates il sera fait un commentaire sans pénalité.

Question de la date d'édition. Attention à bien préciser aussi : réception, prélèvement par exemple.

#### - Formule FISH :

L'ordre dans lequel sont nommés la peinture et les sondes ne doit pas être pénalisé, si tous les éléments qui doivent figurer y figurent.

La formule ISCN pour la FISH est très discutée car l'ordre des sondes dans la nomenclature n'est pas clair pour les anomalies. L'ordre dans lequel sont nommés la peinture et les sondes ne doit pas être pénalisé, si tous les éléments qui doivent figurer y figurent.

La référence suivante concernant la FISH est reprise ISCN 2013 p106 : rédaction des chromosomes anormaux : ish, espace, symbole de l'anomalie de structure, le chromosome entre parenthèses, le point de cassure, le locus de ou des sondes utilisées. Le nom du clone est préférable, sinon le locus issu de GDB doit être utilisé, dans l'ordre d'apparition sur le chromosome normal, de pter à qter. La position de la peinture semble être au début de la description cf ISCN p108.

Proposition (cf. p108 ISCN) : ne pas mettre les localisations chromosomiques des sondes mais les loci, mettre la peinture en premier, mais il est décidé de ne pas pénaliser pas sur la position de la peinture.

A la question « formule FISH est-elle rédigée », dans la grille oui = 1 point mais sur le site oui =0 : les points ont été attribués manuellement.

Dans la grille, question « évaluation de la formule ISCN », la correction ne prend pas en compte la formule FISH. Les points ont été donnés juste pour la formule du caryotype et si il y avait des erreurs dans formule FISH elles ont été sanctionnées si besoin sur les points « malus »

#### - Résolution globale

La résolution du dossier a été estimée par les experts à 300 et non 400. Donc 400 est surestimé. Mais effectivement, cette résolution ayant permis de trouver l'anomalie, on peut dire, par une phrase, qu'elle est suffisante. la résolution est **insuffisante d'après les recommandations mais suffisante pour le diagnostic car l'anomalie a été trouvée** - le problème n'est pas lié à la résolution estimée par les experts - pas de pénalité si réponse "non" avec en commentaire que l'anomalie a été retrouvée.

#### - Chapitre commentaires

Il est suggéré de créer un item pour le Conseil génétique (Conseil génétique Oui / Non mettre 1 point)

La référence aux signes d'appel écho n'est pas souvent rappelée dans le commentaire

### **3. EEQ de cytogénétique Prospectif sur Liquide amniotique**

Cas clinique

Renseignements cliniques:

Amniocentèse de Mme Ne. , Prénom Al. , Née le 24/11/1986 (27 ans)

Examen demandé et prélevé le 29 septembre 2014 par le Dr EEQ  
 Consentement et attestation de consultation reçus par le laboratoire  
 Motif de la demande : signes d'appel échographiques : atrésie duodénale  
 Antécédents familiaux: absence d'antécédents  
 3ième grossesse  
 Début de grossesse 2 mai 2014  
 Terme 23 SA. Grossesse unique.  
 Mitoses obtenues sur deux flacons de culture

LA :	Points
Cas clinique cf plus haut	
Résolution	2
Mitose R7: Nombre de bandes définie par les experts :400	(0,5)
Mitose R9: Nombre de bandes définie par les experts :400	(0,5)
Mitose G2: Nombre de bandes définie par les experts :400 ou 550	(0,5)
Mitose G10: Nombre de bandes définie par les experts :300	(0,5)
nombre total de métaphases analysées : D'après GBPC en vigueur, nombre de métaphases issues de X clones ou X issues de X supports	1
nombre de caryotypes classés: D'après GBPC ACLF en vigueur,	1
Résolution globale: Définie par les experts : 400	1
résolution compatible avec l'indication clinique : oui	1
FISH choisie : wcp18 et télomères du 18	1
évaluation de la formule ISCN : add(18)(p11.?) ou 46,XY,der(18)t(18;20)(p11.32;p11.?)	2
La formule de la FISH est-elle rédigée:  46,XY,add(18)(p11.?).ish der(18)t(18;20)(p11.32;p11.2?1)(wcp20+,dJ106L1+,74G18dim, dJ964M9+,wcp18+)  46,XY,der(18)t(18;20)(p11.32;p11.2?1).ish der(18)t(18;20)(wcp20+,dJ106L1+,74G18dim, dJ964M9+,wcp18+)	
74G18 :18p, dJ964M9 : 18q, dJ106L1 :20p : exemple de clones des régions subtélomériques	1
Remaniement correctement identifié? : <b>note critique</b> : chromosome 18 anormal avec un bras p évoquant une translocation	3
Remaniement correctement décrit expliqué et interprété dans le texte (intelligible pour le clinicien): défini avec les experts : description de l'aspect du chromosome 18, bras court ou p anormal.	2
caryotype des parents demandé si : oui	1
commentaire complet : conseil génétique demandé, référence au motif de la prescription, description du syndrome potentiellement ou des conséquences de l'anomalie et toute technique complémentaire expliquée si associée mais ici l'atrésie duodénale n'est pas classiquement associée à la délétion 18p ni à la trisomie 20p ne pas pénaliser si pas de référence à ce signe d'appel.	3
CR conforme guide des bonnes pratiques	1
Points de Malus à inscrire en fonction du problème : incompréhension majeure ou rédaction très inappropriée	
Total	20

Exemple de compte rendu attendu :

« Résultat obtenu à partir de 20 mitoses issues de 2 boîtes de culture cellulaire et de 4 classements  
\*

Résolution : 400 bandes.

ISCN : 46,XY,der(18)t(18;20)(p11.32;p11. ?2)

Description :

Caryotype masculin déséquilibré. Présence dans toutes les cellules examinées d'un chromosome 18 anormal au niveau de son bras court .

Référence aux autres techniques :

Ceci est confirmé par l'hybridation in Situ réalisée avec les sondes EEQ de peinture des chromosomes 18 (et 20 si vu) ainsi que les sondes subtélomériques 18p, 18q, (20p et 20q si vu).

Interprétation et commentaire :

Anomalie chromosomique pouvant dériver d'une translocation sous forme déséquilibrée avec trisomie 20p partielle et monosomie 18p partielle subtélomérique.

La réalisation du caryotype des parents est indispensable à la recherche d'une translocation réciproque t(18;20);

Ce résultat peut expliquer le signe d'appel échographique observé.

Le couple doit être adressé pour conseil génétique. »

Afin d'harmoniser les 2 groupes qui expertisent les PVC, voici les recommandations qui sont formulées

- **Références** : Il existe de nombreuses références sur la monosomie 18p Cf Schinzel etc...

Exemple : Orphanet

*La monosomie 18p est une anomalie chromosomique due à une délétion totale ou partielle du bras court du chromosome 18. L'incidence est d'environ 1:50 000 naissances viables. Dans sa forme la plus classique, le syndrome dysmorphique est discret et non-spécifique. Les signes cliniques principaux sont une petite taille, un visage rond avec un philtrum court, une ptose palpébrale et de grandes oreilles décollées. Le retard mental est modéré. 10 à 15% des patients sont atteints de graves malformations du cerveau et du visage de type holoprosencéphalie. Dans deux tiers des cas, le syndrome 18p- est dû à une simple délétion terminale apparaissant de novo. Dans le reste des cas, il peut s'agir d'une translocation de novo avec perte de 18p, d'une mauvaise ségrégation d'une translocation ou d'une inversion parentale ou, enfin, d'un chromosome 18 en anneau. Des cas de transmission parentale d'un syndrome 18p- ont été décrits. L'analyse cytogénétique est nécessaire pour établir le diagnostic. Les diagnostics différentiels possibles comprennent un grand nombre de syndromes associant petite taille et retard mental modéré. Le risque de récurrence pour les germains est faible pour les délétions et translocations de novo, mais il est réel si un réarrangement est présent chez l'un des parents. Il n'existe pas de traitement spécifique, mais une rééducation du langage et une prise en charge précoce peuvent contribuer à améliorer les performances des enfants atteints. Sauf pour les patients atteints de malformations cérébrales importantes, l'espérance de vie ne semble pas significativement diminuée....*

C.Turleau

- **Question** : doit-on pénaliser si on ne voit pas le chromosome 20 ?

Les groupes d'experts ont suivi la grille, et la totalité des points n'a pas été mise pour les labos qui n'ont pas vu le 20, afin de les différencier par rapport à ceux qui ont bien vu la t(18;20). Néanmoins, ces labos ont eu de très bonnes notes et la note « critique » n'a pas été baissée, si la formule et le commentaire étaient cohérents et complets. Un point a été retiré pour l'item "sondes demandées" quand la sonde du 20 n'a pas été demandée alors qu'elle était suggérée sur l'image wcp18/wcp20.

- **Définition des points de cassure**

- Il y a une tolérance sur les points de cassure à 2 bandes près.
- **Mauvaises performances**
  - Il y a mauvaise performance si l'anomalie du 18 n'est pas vue du tout

#### ***4. EEQ de cytogénétique Prospectif sur sang constitutionnel***

##### Cas clinique

Médecin prescripteur Dr EEQ

Patient : Nom C., Prénom d.

Née le 06 12 1990

Examen demandé et prélevé le 25 septembre 2014

Homme célibataire, deuxième enfant d'une fratrie de 2, présentant une épilepsie partielle frontale pharmaco-résistante ayant débuté dans l'enfance.

Prescription : caryotype métaphasique

Le consentement et l'attestation de consultation sont disponibles dans le dossier du patient au laboratoire

<b>Sang:</b>	points
<b>Cas clinique cf plus haut</b>	
nombre de caryotypes classés: <b>au moins 3</b>	1
résolution globale: <b>définie par les experts : 550</b>	1
Résolution	2
<b>Mitose G6 : Nombre de bandes définie par les experts :550</b>	(0,5)
<b>Mitose G7 : Nombre de bandes définie par les experts :550</b>	(0,5)
<b>Mitose R6 : Nombre de bandes définie par les experts :400</b>	(0,5)
<b>Mitose R7 : Nombre de bandes définie par les experts :550</b>	(0,5)
nombre total de métaphases analysées : <b>point à partir du nombre attendu de mitoses (en fonction du guide ACLF en vigueur)</b>	1
Question 104 / résolution compatible avec l'indication clinique : <b>oui</b>	1 mais non activée
demandez-vous une FISH : <b>oui</b>	1
FISH choisie adaptée : <b>wcp20 recommandée, télomère(s) du 20 accepté(s)</b>	1
formule ISCN : en fonction de la réponse attendue et de la version de l'ISCN en vigueur:	
évaluation de la formule: correcte, erreur mineure, erreur majeure: <b>mos 46,XY,r(20)(p13q13)[7]/46,XY[13].ish r(20)(wcp20+)</b> <b>NB points de cassure facultatifs</b>	2
La formule de la FISH est-elle rédigée	1
remaniement correctement identifié? : <b>note critique : anneau du 20 en mosaïque</b>	3
remaniement correctement décrit expliqué et interprété dans le texte (intelligible pour le clinicien): <b>Caryotype masculin anormal, Présence d'un anneau dérivé du chromosome 20 à la place du chromosome 20 normal dans X métaphases analysée et présence d'un clone normal dans X métaphases testées. Pénalité de 0,5 si il n'est pas dit que le r(20) remplace l'anneau (à remplacer par le chromosome 20 normal). Il ne s'agit pas d'un anneau surnuméraire."</b>	1

caryotype des parents demandé : <b>non et oui</b>	mettre 1 point si NON demandé
commentaire complet : conseil génétique demandé, référence au motif de la prescription, description du syndrome potentiellement associé, toute technique complémentaire expliquée si associée <b>Résultat compatible avec le motif de la prescription et le syndrome de l'anneau du 20</b>	3
CR conforme guide des bonnes pratiques	1
Points de Malus à inscrire en fonction du problème : incompréhension majeure ou rédaction très inappropriée	
<b>Total</b>	20

Remarque la question q104 n'est pas « activée » ainsi le point ne peut être attribué. La note est donc sur 19.

Exemple de compte rendu attendu :

« Nombre de mitoses étudiées : 20

Résolution : 550 bandes

ISCN : mos 46,XY,r(20)(p13q13)[7]/46,XY[13].ish r(20)(wcp20+)

Description :

Le caryotype masculin en mosaïque avec présence de 2 populations cellulaires : une population majoritaire de cellules à caryotype normal (13 cellules/20 examinées au total) et une minoritaire (7 cellules/20 examinées au total) avec un chromosome 20 anormal en anneau à la place d'un chromosome 20.

Description des autres techniques :

Cette anomalie en mosaïque a été confirmée par la technique de FISH avec la peinture du chromosome 20 (et ou des télomères).

Interprétation et commentaire :

Ce résultat est compatible avec le motif de la demande et avec le phénotype du patient.

Le caryotype des parents est souhaitable afin de rechercher une rare forme familiale.

Le phénotype est compatible avec le syndrome de l'anneau du 20. Un conseil génétique est nécessaire.

Les techniques utilisées ne permettent pas d'éliminer un remaniement de petite taille. »

Vous trouverez ci-joint la référence du texte de Orphanet mais il existe d'autres références concernant la structure de l'anneau (points de cassure emportant ou non la région subtélomérique) en fonction du fait que l'anneau du 20 est en mosaïque ou pas.

**Conlin LK** et al J Med Genet 2011. Molecular analysis of ring chromosome 20 syndrome reveals two distinct groups of patients." *These studies revealed two distinct groups of patients. Group 1 (N=21) was **mosaic** for the r(20) and a normal cell line with no detectable deletions or duplications of chromosome 20 in either cell line. The mosaic nature of these rings suggests a postzygotic origin with formation of the **ring by fusion of the telomeric regions with no apparent loss of subtelomeric or telomeric DNA**. Group 2 (N=7) had non-mosaic ring chromosomes with a deletion at one or both ends of the chromosome, near the ring fusion point. The non-mosaic nature of these rings is consistent with a meiotic origin. The age of onset of seizures was significantly lower in the non-mosaic patients (group 2, median age of onset 2.1 years) than in the mosaic patients (group 1, median age of onset 6.0 years). Patients from group 2 had more extensive comorbidities. »*

Orphanet (nb parfois contradiction avec la littérature sur les délétions des extrémités)

*Le syndrome du chromosome 20 en anneau est caractérisé par une épilepsie typique. En fonction de la taille du fragment chromosomique perdu et du mosaïcisme associé, le chromosome 20 en anneau peut se traduire par une macrocéphalie, un déficit intellectuel léger à modéré, et des troubles du comportement. Plus rarement, des malformations cérébrales, rénales ou cardiaques sont observées. La croissance pré et post-natale est normale, comme l'est a priori le développement psychomoteur. Il n'y a pas de dysmorphie caractéristique, bien que strabisme, micrognathie, fentes palpébrales anti-mongoloïdes, et anomalies des oreilles aient été rapportés chez certains patients. Plus de 50 cas ont été décrits dans la littérature. L'épilepsie se traduit par des crises partielles complexes, avec une progression fréquente vers des crises toniques ou tonico-cloniques généralisées. L'épilepsie est presque systématiquement présente à l'âge de trois ans, mais peut se manifester dès la période néonatale. Les manifestations les plus typiques sont l'épilepsie du lobe frontal et les terreurs et hallucinations ictales. Les crises de panique débutent dans la petite enfance. Chez les jeunes enfants, un tracé d'EEG montrant une activité thêta rythmique à ondes lentes avec des pics apparaît sans manifestations cliniques concomitantes (épilepsie électrique inter-ictale). Il prédomine dans la zone frontale. Ces épisodes de mal épileptique non convulsif entraînent une dégradation cognitive progressive qui peut aboutir à un déficit intellectuel sévère. L'épilepsie associée au chromosome 20 en anneau est souvent partiellement ou totalement résistante aux traitements médicaux et chirurgicaux. Un chromosome en anneau est une anomalie dans laquelle l'extrémité du bras court d'un chromosome a fusionné avec l'extrémité du bras long. Généralement, la constitution d'un anneau s'accompagne de la perte de matériel dans la région subtélomérique d'un ou des deux bras. Les chromosomes en anneau sont instables : au cours de la mitose, l'anneau peut se perdre, ou se dédoubler. Ainsi, les personnes possédant un chromosome en anneau ont un caryotype en mosaïque, avec des cellules normales, des cellules avec le chromosome en anneau, des cellules avec une monosomie, et/ou des cellules avec des anneaux réorganisés ou dupliqués. La proportion de chaque type de cellules peut varier au cours du temps. La plupart des patients (mais pas tous) ont un chromosome en anneau ayant perdu la partie terminale 20q (monosomie 20q terminale). Le mécanisme responsable des crises d'épilepsie n'est pas connu, même s'il est possible que deux gènes d'épilepsie (CHRNA4 et KCNQ2) situés dans la région 20q subtélomérique soient impliqués dans la pathogenèse.*

A Verloes

Ci-joint également les références concernant plusieurs cas dans la littérature avec une transmission familiale :

**Kosztolanyi G**, Mehes K, Hook EB. Inherited ring chromosomes: an analysis of published cases. Hum Genet 1991

**Back E**, Voiculescu I, Brunger M, Wolff G. Familial ring (20) chromosomal mosaicism. Hum Genet 1989

Afin d'harmoniser les 2 groupes qui expertisent, voici les recommandations qui sont formulées

- **FISH :**

A propos de la question « FISH choisie adaptée » : wcp20 et tel 20p

**Pour la FISH** nous avons proposé la peinture du 20 mais toute autre sonde adaptée peut-être proposée. Les dossiers sont notés en fonction du compte rendu et du contexte. Nous n'avons pas donné de phénotype très détaillé donc les laboratoires peuvent choisir de passer plusieurs type de sondes. Le 20p paraissait important à cause de l'épilepsie mais ceci se discute au regard de la littérature. Le 20q peut-être demandé pour le point de cassure

- **Caryotype parental**

Effectivement la plupart du temps ce sont des accidents mais pas de pénalité si la réponse est oui puisque des cas de transmission sont rapportés. Il est vrai qu'une anomalie en mosaïque est

considérée en général comme un accident postzygotique, cependant, de très rares cas de transmission familiale de r(20) ont été rapportés. Le parent porteur du r(20) n'a pas forcément un phénotype anormal.

#### - Description de l'anomalie

Pénalité de 0,5 si il n'est pas dit que le r(20) remplace l'anneau. Il ne s'agit pas d'un anneau surnuméraire.

- **Note critique** indicateur de mauvaises performance.

L'anneau du 20 doit être vu

Pas de mauvaise performance si on dit « délétion » mais pas d'anomalie clairement identifiée en FISH

#### - Interprétation

La référence au DPN n'est pas obligatoire, le Conseil génétique suffit.

### 5. Expertise

---

Les experts se sont réunis le 15 janvier et le 8 avril 2015 pour l'harmonisation des notes et la préparation des prochains EEQs

Concernant le choix des dossiers rétrospectifs il sera précisé de ne pas sélectionner de variants de la normale pour la prochaine session.

Il faudra spécifier si les marqueurs font partie des anomalies de nombre, (un marqueur surnuméraire ne sera pas considéré comme une simple anomalie de nombre) et rattraper les malus en rapport avec le choix des dossiers si ce n'était pas clair dans l'intitulé du choix des dossiers.

En cas de mauvais choix de dossier : ex : Klinefelter et non anomalie de structure: le dossier est exclu exclusion (ne pas mettre 0).

En cas de problème de chargement de fichier le laboratoire doit le signaler au Web Master.

#### Étude des notes par groupes et tissus

##### PVC

Prospectif : 8DDR	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	<b>15,85</b>	<b>17,37</b>
Moyenne nationale	16,61	16,61
minimum	11,5	13
maximum	19	20

Rétrospectif : 7DDR	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	<b>16,12</b>	<b>17,3</b>
Moyenne nationale	16,69	16,69
minimum	12,55	11,55

maximum	20	20
---------	----	----

**LA**

Prospectif : 11DDR	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	<b>16,07</b>	<b>17,75</b>
Moyenne nationale	16,91	16,91
minimum	11	11
maximum	19	20

Rétrospectif : 3DDR	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	<b>15,59</b>	<b>18,96</b>
Moyenne nationale	17,25	17,25
minimum	5,89	11,67
maximum	20	20

**Sang**

Prospectif : 8DDR	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	<b>17,37</b>	<b>17,67</b>
Moyenne nationale	17,52	17,52
minimum	12,63	14,74
maximum	19,47	19,47

Rétrospectif : 6DDR	groupe 1	groupe 2
Moyenne groupe	<b>17,96</b>	<b>17,29</b>
Moyenne nationale	17,61	17,61
minimum	14,96	10,61
maximum	20	20

**Droits de réponse** au 20 février 2015

DDR : 43

**LA** : 15 / 119 dossiers

11 pro (anomalie de structure) : Groupe 1 : 5 , Groupe 2 : 6

3 rétro : Groupe 1 : 3 , Groupe 2 : 0

**PVC** : 15 / 103 dossiers

8 pro : Groupe 1 : 5 , Groupe 2 : 3

7 rétros : Groupe 1 : 4 , Groupe 2 : 3

**Sang** : 14 / 126 dossiers

6 pro : Groupe 1 : 4 , Groupe 2 : 2

8 rétros : Groupe 1 : 3 , Groupe 2 : 5

Motifs des droits de réponse :

**LA Pro :**

Identification du « dérivé » 20 et sa formule ou formule du dérivé 18

Demandes de précision sur la notation,

Remarques à propos du contenu du commentaire

**LA Rétro :**

Remarques à propos du contenu du commentaire

**PVC Pro :**

Discussion autour du choix des sondes, des noms des sondes ou loci et de la formule FISH

Problème d'impression des bas de pages

Absence de commentaire des experts pour certains points

**PVC Rétro :**

Nombre de cellules examinées et nombre en fonction des indications

Absence ou décalage de date ou difficulté d'appréciation du délai de rendu du résultat notamment en cas de rendu partiel (problème de logiciel)

Absence de commentaire des experts pour certains points

**Sang Pro :**

Discussion autour de la résolution des bandes

Formule de la FISH

L'indication de la FISH

Anonymisation

**Sang Rétro :**

Mention des techniques complémentaires dans le compte rendu

Indication de la FISH (ou CGH)

Données du commentaire (plus ou moins complet)

Soumission de variants

Fin

Comité de pilotage : 29/04/2015