

Université Pierre et Marie Curie
Paris 6

MÉMOIRE

**POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME UNIVERSITAIRE
« ASSURANCE QUALITÉ AU LABORATOIRE
DE BIOLOGIE MÉDICALE »**

**RÉFLEXION AUTOUR DE LA VALIDATION BIOLOGIQUE
DES RÉSULTATS DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL
PAR ANALYSE CHROMOSOMIQUE SUR PUCES À ADN**

LEFORT Geneviève
2013

NOTE AU LECTEUR

Les mémoires des stagiaires du « Diplôme Universitaire » « Assurance Qualité au laboratoire de biologie médicale » sont des travaux réalisés pendant l'année de formation.

Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs.

Les travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication en tout, ou partie, sans l'accord de l'auteur et du responsable du DU concerné.

AUTEUR

LEFORT Geneviève

Praticien Hospitalier - Médecin Biologiste

Responsable d'équipe médicale

Unité de Génétique Chromosomique

Département de Génétique Médicale

Hôpital Arnaud de Villeneuve

CHRU de Montpellier

REMERCIEMENTS

Merci à l'ensemble des enseignants du DU « Assurance Qualité au laboratoire de biologie médicale ».

Ils ont démystifié la norme ISO 15 189 mais surtout ont osé me démontrer que même ma discipline - qui me séduit par son côté artisanal - peut bénéficier d'une approche plus scientifique, sans pour autant perdre son charme.

Merci à Franck Pellestor, mon voisin de bureau et néanmoins ami,
Pour sa bonne humeur, son enthousiasme et son énergie contagieuses.

Merci à toute l'équipe l'Unité de Génétique Chromosomique du CHRU de Montpellier.
Vous avez suppléé mes nombreuses absences parisiennes avec efficacité et élégance.

Merci à l'ensemble de mes collègues du Département de Génétique Médicale
pour votre collaboration aussi agréable qu'efficace, elle témoigne de notre intérêt commun, celui du patient.

And...last but not least...

Merci à tous les participants du DU.

Votre bonne humeur, intelligence, humour et sens du partage ont fait de ces déplacements à Paris de véritables vacances... enfin... presque...

SOMMAIRE

INTRODUCTION

- 1- Pôles et organisation qualité au CHRU de Montpellier
- 2- Le Département de Génétique Médicale
- 3- L'Unité de Génétique Chromosomique et plate-forme puces à ADN

INTÉRÊT ET OBJECTIF DU TRAVAIL

- 1- Extrait de la norme 15 189
- 2- Limite du travail

DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

- 1- Fondements et références
- 2- Exigences spécifiques à la Génétique

DÉFINITION DE L'ACPA ET PARTICULARITÉS DE LA PÉRIODE PRÉNATALE

- 1- Principe de l'ACPA
- 2- Particularités liées à l'analyse pangénomique en période prénatale

MÉTHODOLOGIE UTILISÉE

- 1- Méthodologie générale
- 2- Gestion du travail d'après la roue de Deming ou PDCA
 - 2.1 - PLANIFIER :
 - 2.2 - RÉALISER :
 - a) Groupe de travail de la plateforme puces à ADN
 - b) Groupe de travail clinico-biologique
 - c) Éléments pour la validation du résultat
 - 2.3 - VÉRIFIER :
 - 2.4 - AGIR :

ANALYSE DU TRAVAIL ACCOMPLI

- 1- Considérations générales
- 2- Bilan des processus pré-analytique et analytique
- 3- Enquête de satisfaction
- 4- Mise en conformité des documents recommandés et réglementaires
- 5- Proposition d'une stratégie pour la mise en place de l'ACPA comme analyse de première intention en diagnostic prénatal

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ANNEXES

ANNEXES

RÉSUMÉ

GLOSSAIRE ET ABRÉVIATIONS

ACLF : Association des Cytogénéticiens de Langue Française

ACPA : Analyse chromosomique sur puces à ADN

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

ED : Examen direct

VC : Villosités chorales

DPN : Diagnostic Prénatal

FISH : Fluorescence in Situ Hybridisation

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LA : Liquide amniotique

LBM : Laboratoire de Biologie Médicale

Pangénomique : l'ensemble du génome d'un individu

PCR : Polymerase Chain Reaction (qPCR pour quantitative PCR, QF-PCR pour quantitative fluorescent PCR)

AChroPuce : Réseau national des laboratoires utilisant la technique d'Analyse Chromosomique sur Puces à ADN

SROS-PRS : Schéma Régional d'Organisation des Soins – Projet Régional de Santé

VisioPuce : base de données des microremaniements identifiés chez les patients analysés sur puces à ADN dans notre unité (base développée localement)

VOUS : Variant Of Unknown Significance (variant de signification inconnue)

INTRODUCTION

1- Pôles et Organisation Qualité au CHRU de Montpellier:

Le CHRU est organisé en 13 pôles d'activité hospitalo-universitaires (11 pôles Cliniques, un pôle Pharmacie et le Pôle Biologie-Pathologie).

Le Laboratoire de Biologie Médicale du CHRU de Montpellier (LBM), qui comprend l'ensemble de la Biologie Médicale, la Biologie de la Reproduction et la Génétique Chromosomique, est à cheval sur 2 pôles (cf annexe I) :

- le pôle Biologie-Pathologie :
 - le pôle Naissance et Pathologie de la Femme :
- Biologie Médicale
 - Biologie de la Reproduction
 - Génétique Chromosomique

Le fonctionnement du LBM est dirigé par :

- le Responsable du LBM, le Chef du Pôle Biologie-Pathologie,
- une équipe de direction au niveau de chaque pôle, constituée d'un Cadre Supérieur de Santé et d'un Cadre administratif de gestion.

Garantir la qualité des procédures analytiques et des résultats délivrés est une obligation légale pour l'ensemble des laboratoires de biologie médicale, qui s'inscrit dans les exigences de la norme ISO 15 189 relatives aux compétences des laboratoires de biologie médicale, indispensables à l'octroi d'une accréditation par le COFRAC. Depuis 2005, le pôle s'est doté d'une cellule transversale qualité, le bureau Qualité, qui coordonne la démarche qualité de l'ensemble des unités du LBM. Le bureau Qualité est composé du responsable Qualité (RQ) du LBM, biologiste nommé par la direction générale du CHRU et le président de la Commission Médicale d'Établissement, de son suppléant, biologiste nommé par le responsable du LBM, du cadre supérieur de santé du pôle Biologie-Pathologie, du responsable des audits internes, d'un secrétaire, d'un technicien d'une unité du LBM et d'un ingénieur qualité de la direction Qualité-Gestion des Risques référent du LBM.

Le bureau Qualité a pour fonctions essentielles : de piloter le projet d'accréditation dans son aspect opérationnel, de définir la politique Qualité en concertation avec le responsable du LBM, de définir les niveaux de mutualisation, de fixer et de suivre les plans d'actions généraux et de vérifier l'adéquation des moyens aux besoins constatés.

Les dispositions générales prévues dans le cadre de la politique qualité du LBM et mises en place pour obtenir et garantir la qualité de ses prestations sont présentées dans le manuel Qualité du LBM. Le manuel Qualité est complété par des procédures et des documents Qualité qui précisent les dispositions opérationnelles, organisationnelles et managériales relatives au LBM.

L'ensemble de ces documents sont gérés au travers d'une procédure de gestion documentaire.

Le dossier d'accréditation partielle avec les éléments d'entrée dans la démarche a été adressé au COFRAC le 28 mai 2013 et le LBM a été avisé de la recevabilité du dossier le 4 septembre 2013. Le LBM est actuellement en attente d'une date d'audit et de la liste des auditeurs attendus. Le périmètre de l'accréditation partielle du LBM concerne 5 examens des sous-domaines hématologie, microbiologie et biologie de la reproduction.

Dans la situation actuelle, les différentes activités du LBM du CHRU sont dispersées sur plusieurs sites. Un comité de Pilotage travaille actuellement sur un projet de regroupement des activités de biologie du CHRU avec comme objectif l'implantation du Laboratoire de Biologie Médicale sur un site unique en 2018.

2- Le département de Génétique Médicale

Le département de Génétique Médicale (cf annexe II), dans lequel se trouve l'Unité de Génétique Chromosomique, est dans le pôle Naissance et Pathologie de la Femme. Il assure une activité de consultation qui couvre tous les champs de la génétique (les maladies mendéliennes et chromosomiques, avec handicaps de tous types, et l'oncogénétique), mais aussi le diagnostic prénatal avec participation au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), le diagnostic préimplantatoire et le diagnostic pré-symptomatique (maladies neurodégénératives de l'adulte) pour toute la région Languedoc-Roussillon. Le département comprend aussi l'Unité de Fœtopathologie et l'Unité de Génétique Chromosomique.

Le département a aussi un Centre de Référence labellisé dans le cadre du plan des maladies rares pour les anomalies du développement et syndromes malformatifs (Centre Sud - France) et un Centre de Compétence pour les maladies osseuses rares.

3- L'Unité de Génétique Chromosomique et la plate-forme puces à ADN

L'Unité de Génétique Chromosomique, avec la plate-forme puces à ADN, fait partie du Département de Génétique Médicale (cf annexe III). Son fonctionnement s'inscrit parfaitement dans les orientations prévues par le SHROS-PRS publié par l'arrêté ARS-LR du 9 mars 2012. En particulier, la mise en place

depuis fin 2011 de la plateforme puces à ADN Agilent au sein de l'Unité de Génétique Chromosomique a permis de réaliser toutes les demandes d'Analyse Chromosomique sur Puces à ADN (ACPA), émanant du CHRU, chez les patients enfants et adultes atteints de syndromes retard mental/malformation. Depuis quelques mois, l'unité s'efforce de mettre en place l'ACPA en première intention dans le cadre du diagnostic prénatal pour l'indication d'anomalies morphologiques constatées à l'échographie fœtale dans les grossesses à risque.

L'activité de l'Unité de Génétique Chromosomique réalise les examens de cytogénétique constitutionnelle et s'organise autour de 5 secteurs reliés et complémentaires (cf annexe III) :

1. le secteur prénatal qui concerne la réalisation des caryotypes fœtaux à partir de cultures cellulaires de liquide amniotique ou de villosités choriales.
2. le secteur postnatal qui s'occupe de la réalisation des diagnostics postnataux sur caryotypes métaphasiques à partir de prélèvements sanguins ou tissulaires.
3. le secteur FISH, correspondant à l'activité de cytogénétique moléculaire, qui complète et approfondit les résultats des diagnostics réalisés dans les 2 secteurs précédents. La technique FISH peut être réalisée sur les métaphases ou sur les noyaux interphasiques. Utilisée sur des cellules non cultivées, elle permet de faire un diagnostic rapide. La mise en oeuvre de cette technique nécessite une orientation guidée par la clinique ou le caryotype pour le choix des sondes employées.
4. le secteur Puces à ADN qui développe une nouvelle forme d'analyse panchromosomique basée sur l'hybridation de l'ADN du patient sur un réseau d'oligonucléotides ADN disposé sur des lames appelées puces à ADN. Le pouvoir de résolution de cette nouvelle méthode d'analyse des chromosomes est 10 à 100 fois supérieur à celui du caryotype classique. Elle permet donc de mettre en évidence des déséquilibres chromosomiques non visibles sur le caryotype, en s'affranchissant de la culture cellulaire et de l'analyse morphologique des chromosomes.
5. Le secteur Cellules Souches (baptisé Chromostem) qui regroupe les analyses chromosomiques (caryotype, FISH, puces à ADN) réalisées sur les cellules souches pluripotentes à la demande des laboratoires de divers organismes de recherche.

La plate-forme Puces à ADN (Plateforme de recherche de microremaniements chromosomiques par puces à ADN) est un secteur spécifique comprenant du personnel dédié (ingénieur bio-technique, ingénieur bioinformaticien, technicien) et les biologistes de l'unité, avec la collaboration des biologistes de l'Unité de Génétique Moléculaire (Unité des Maladies Rares et Auto-inflammatoires, Pr Isabelle TOUITOU).

Une partie de l'activité de l'unité concerne le diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques. Cette activité est réalisée grâce à une étroite collaboration entre les Biologistes Cytogénéticiens, les Généticiens Cliniques et les autres membres du CPDPN.

En ce qui concerne l'ACPA en prénatal, les indications sont discutées au CPDPN pour toutes les pathologies malformatives fœtales de la région Languedoc-Roussillon, permettant ainsi aux grossesses à risque fœtal de bénéficier de la meilleure prise en charge possible.

INTÉRÊT ET OBJECTIF DU TRAVAIL

1- Extrait de la norme ISO 15 189

Le travail du mémoire porte sur le chapitre 5.7 de la norme ISO 15 189, à savoir

« **Chapitre 5.7 : Processus post-analytiques (V2012)**

5.7.1 Revue des résultats

Le laboratoire doit disposer de procédures visant à garantir que le personnel autorisé consulte les résultats des analyses avant de les diffuser et qu'il les évalue par rapport au contrôle interne de la qualité et, si approprié, aux informations cliniques disponibles et aux résultats des analyses précédentes. »

L'application de l'ACPA au diagnostic prénatal est un développement récent. Par l'analyse du paragraphe 5.7. de la norme, nous cherchons à apporter à la validation biologiques des résultats une réflexion. Cette réflexion permettra par la suite de construire une procédure qui sera, d'une part, conforme à la norme ISO 15 189 et au manuel Qualité du LBM en respectant les exigences spécifiques aux résultats de génétique, et, d'autre part, conforme aux données de la littérature internationale (les recommandations françaises sont en cours de rédaction) et à l'attente des cliniciens. La réflexion entreprise contribuera ainsi à la sécurité du résultat, sa cohérence avec le contexte clinique et à la qualité du service rendu au patient.

2- Limite du travail

La validation biologique du résultat commence après la validation du système analytique sur laquelle elle s'appuie et se termine au moment de la rédaction du compte rendu qui lui s'appuie à son tour sur le travail de validation biologique des résultats, avant leurs diffusions sous forme de compte rendu. La prétention de ce travail n'est pas de rédiger la procédure de validation biologique des résultats mais plutôt de concrétiser notre réflexion sur certains points qui découlent des exigences de la norme.

DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

1- Fondements et références

- Norme ISO 15 189
- COFRAC SH REF 02 - Rév. 02
- COFRAC SH GTA 04
- COFRAC SH INF 50 - Rév. 00
- COFRAC SH FORM 44 - Rév. 00
- Ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale
- Manuel de Qualité du LBM du CHRU de Montpellier

2- Exigences spécifiques à la Génétique

- **L'activité de DPN cytogénétique doit être réalisée dans une structure autorisée par l'ARS** (demande de « Renouvellement d'autorisation d'exercer une activité de soins : Diagnostic Prénatal Cytogénétique et Biologie Moléculaire appliquée à la Cytogénétique ») avec déclaration des personnes compétentes pour la validation des résultats de DPN (par courrier adressé à l'ARS). L'autorisation de structure est donnée après avis consultatif de l'Agence de la Biomédecine et doit être renouvelée tous les 5 ans.
- Décret n° 2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales.
- LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bio éthique.
- Décret n°2006-1661 du 22 décembre 2006 relatif au diagnostic prénatal et au diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires).
- Avis du Comité National d'Ethique à propos de l'obligation d'information génétique familiale en cas de nécessité familiale.

- Arrêté du 12 novembre 1997 portant modification de l'arrêté du 30 septembre 1997 relatif au consentement de la femme enceinte à la réalisation des analyses mentionnées à l'article R. 162-16-1 du code de la santé publique.

DÉFINITION DE L'ACPA ET PARTICULARITÉS DE LA PÉRIODE PRÉNATALE

1- Principe de l'ACPA

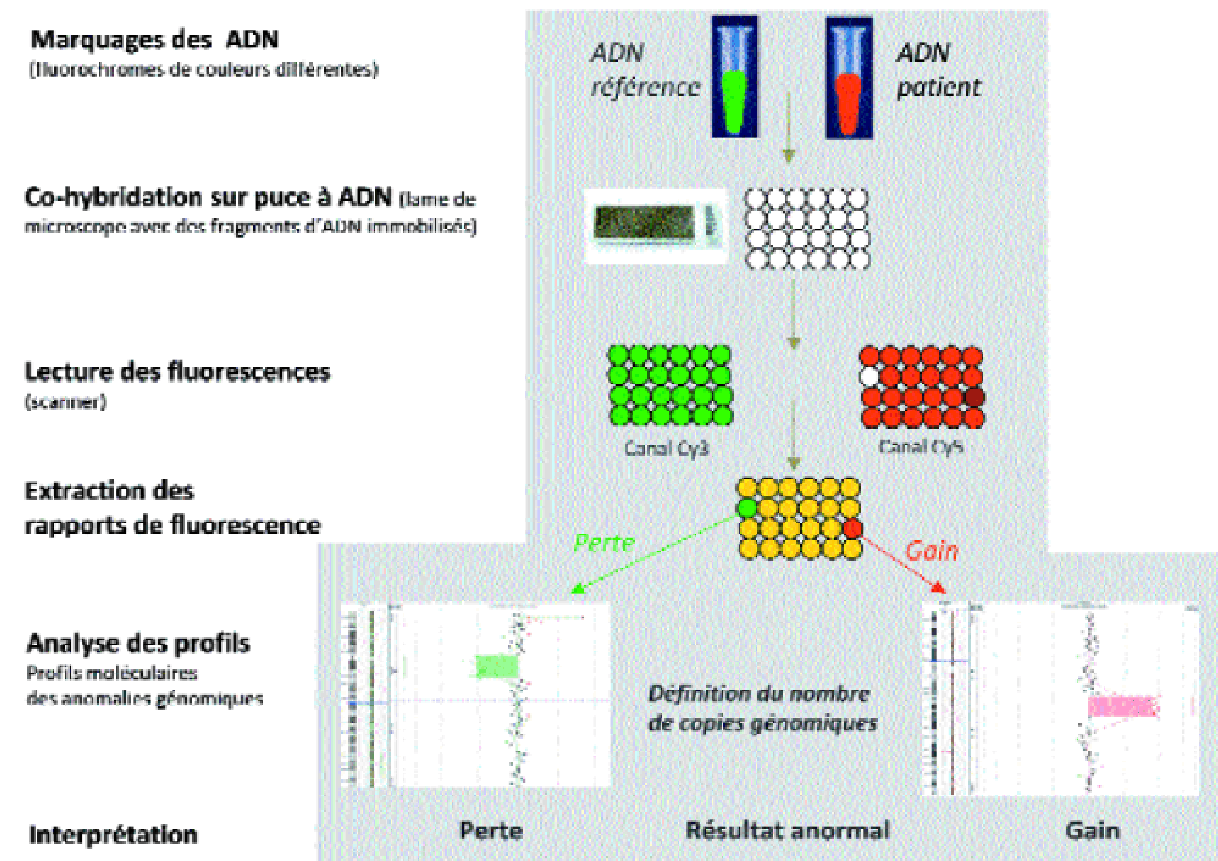


Figure 1 : Schéma résumant le principe de l'ACPA.

De nombreux fragments oligonucléotidiques d'ADN distincts appelés sondes sont déposés sur une lame de verre (la puce) en position déterminée. Un échantillon d'ADN patient marqué avec un fluorochrome A et un échantillon d'ADN témoin marqué avec un fluorochrome B sont co-hybridés en quantité égale sur la

puce (hybridation compétitive). Un scanner laser mesure ensuite l'intensité de chaque fluorochrome au niveau des différentes sondes. L'intensité de chaque fluorochrome est proportionnelle à la quantité d'ADN dans l'échantillon. Une diminution ou une augmentation du nombre de copies d'une séquence donnée d'ADN se traduit par une modification du ratio d'intensité du fluorochrome A par rapport au fluorochrome B (délétion ou duplication) (cf figure 1).

2- Particularités liées à l'analyse pangénomique en période prénatale

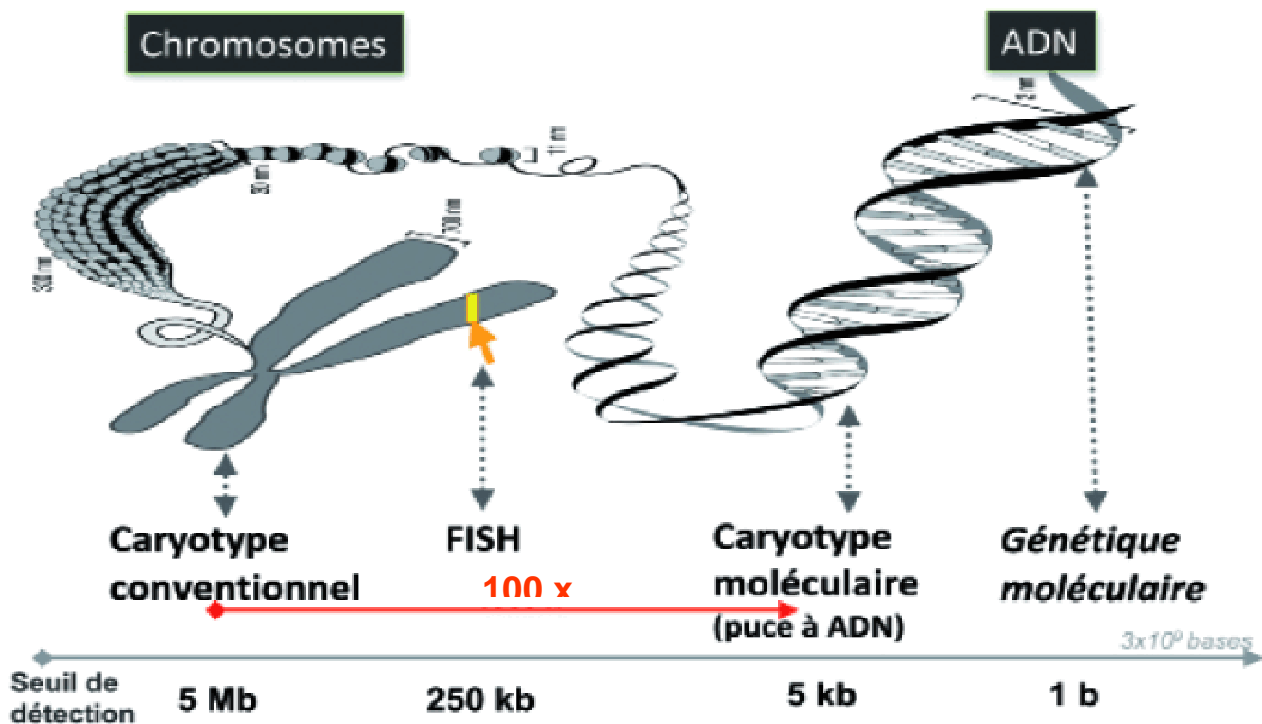


Figure 2 : Échelle des niveaux de résolution selon les techniques d'analyse employées.

L'ACPA est une analyse pangénomique du nombre de copies de l'ADN. Cette analyse est de 10 à 100 fois plus résolvante que l'analyse classique par le caryotype sur chromosomes en métaphase pour l'identification des déséquilibres du nombre de copies (cf figure 2). Ceci permet d'améliorer considérablement le rendement diagnostique en identifiant beaucoup plus de microremaniements chromosomiques (microdélétion et microduplication). Il n'est pas nécessaire que l'analyse soit dirigée par le phénotype du patient (analyse globale non orientée) mais ce phénotype peut aider à l'interprétation du résultat et par conséquent la validation biologique du résultat.

Une telle analyse globale non-orientée est particulièrement indiquée en période prénatale dans le cas de malformations fœtales vues à l'échographie car ces malformations ne sont souvent que la pointe visible, mais malheureusement non spécifique, de l'iceberg, le contexte clinique global sous-jacent ne pouvant être exploré directement.

De ce fait, la validation biologique du résultat nécessite le recours à plusieurs bases de données, mises à jour régulièrement, ainsi qu'une revue des données les plus récentes de la littérature. L'interprétation est d'autant plus complexe que le fœtus reste relativement inaccessible, ceci malgré les progrès de l'analyse morphologique fœtale grâce à l'évolution technologique continue de l'imagerie médicale (échographie et IRM).

Malgré ces difficultés il est du devoir du biologiste de transmettre au clinicien un résultat clairement interprété et précis, utilisable pour son dialogue avec le patient.

MÉTHODOLOGIE UTILISÉE

1- Méthodologie générale

La réalisation de ce travail s'est appuyée sur les connaissances acquises tout au long des cours et ateliers du DU « Assurance Qualité au Laboratoire de Biologie Médicale ». Elle a plus particulièrement mis à contribution la méthode de gestion de procédure proposée d'abord par W.A. Shewhart et formalisée ensuite en tant qu'outil de management par W.E. Deming qui lui a légué son nom de « roue de Deming » appelé encore avec l'acronyme anglais PDCA : **P**lan (Planifier) - **D**o (Réaliser) - **C**heck (Evaluer) - **A**ct (Agir) (cf figure 3). Le principe de cette roue ascendante nous semble particulièrement adapté à notre travail qui, à peine terminé, doit être remis à jour.

Nous avons aussi fait usage de logigrammes et d'arbres décisionnels pour la clarté de certaines étapes de notre étude. Durant la troisième phase d'évaluation du travail, nous nous sommes appuyés sur une enquête de satisfaction, destinée aux médecins prescripteurs qui sont, en médecine fœtale, un témoin indirect de la qualité du service rendu au patient.

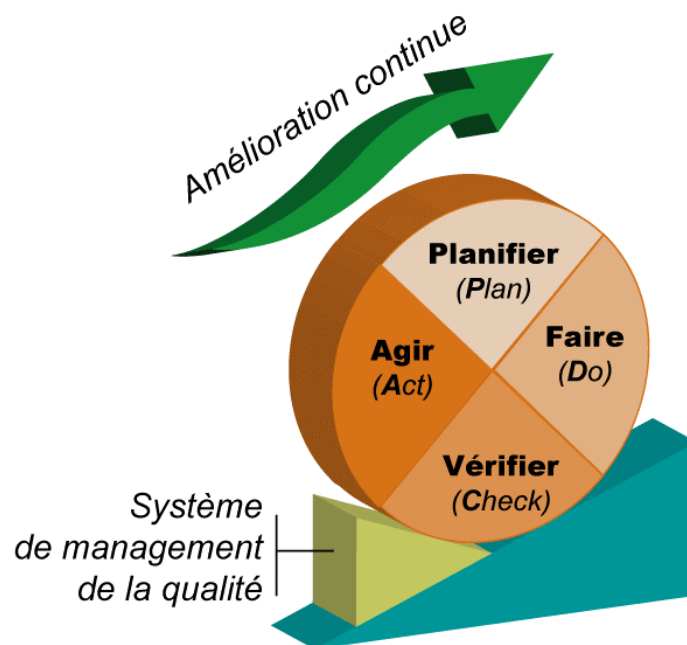


Figure 3 : Schéma représentant la roue de Deming ou PDCA.

2- Gestion du travail d'après la roue de Deming ou PDCA

2.1 - PLANIFIER :

Pour donner une direction à notre travail, nous avons établi le planning prévisionnel suivant (cf tableau I) :

ACTIONS	QUAND	QUI
Prendre connaissance des documents concernant la validation des résultats biologiques rédigés par le bureau Qualité du LBM.	Février	Biologistes
Se familiariser avec la littérature internationale récente concernant le diagnostic prénatal par ACPA (et notamment les aspects concernant la validation biologique des résultats).		Équipe de la plate-forme
Faire le point sur le travail accompli pour la validation des phases pré-analytique et analytique des ACPA.		Équipe de la plate-forme
Participer au groupe de travail ACPA DPN du réseau national AChroPuce qui se poursuivra durant toute l'étude.		Biologistes
Constituer un groupe de travail avec les membres de la plate-forme puces à ADN (ingénieur bio-informaticien, ingénieur bio-technique, techniciens, biologistes).	Mars	Équipe de la plate-forme
Constituer un groupe de travail réunissant les cliniciens prescripteurs et l'équipe de la plate-forme puces à ADN pour discuter des indications à retenir, de la résolution de l'analyse, du délai de rendu attendu et des modalités pré-analytiques de l'analyse.		Équipe de la plate-forme et cliniciens prescripteurs
Rédaction d'un arbre décisionnel ACPA en DPN.	Avril	Biologistes
Validation du document décisionnel par l'équipe de la plate-forme puces à ADN.		Équipe de la plate-forme
Proposer un logigramme pour la procédure de validation biologique des résultats.		Biologistes
Faire une enquête de satisfaction auprès des prescripteurs.	Septembre	Équipe de la plate-forme

Tableau I : Planning prévisionnel de la gestion du travail

2.2 - RÉALISER :

Le travail a débuté au mois de février 2013. Le début a fait suite à la présentation des sujets de mémoire. À cette occasion, les commentaires du jury avaient permis de recentrer le travail et de développer une stratégie mieux adaptée pour le déroulement du travail.

La consultation de documents européens et internationaux associée aux discussions émanant du groupe de travail ACPA DPN du réseau national AChroPuce (Analyse Chromosomique sur puces à ADN) nous ont permis de mieux appréhender et établir les bases pré-analytiques et analytiques sur lesquelles s'appuie la procédure de validation biologique des résultats. Par ailleurs, nous avons consulté la trame « Procédure de Validation Biologique des Résultats » rédigée par le bureau Qualité du LBM.

a) Groupe de travail de la plate-forme puces à ADN

L'équipe de la plateforme puces à ADN s'est réunie pour :

- discuter des informations obtenues après consultation des documents et publications internationales concernant le diagnostic prénatal par ACPA qui ont servi de bases de travail. Ces informations ont été complétées au fur et à mesure par l'implication des biologistes dans le travail du groupe ACPA DPN du réseau national AChroPuce.

- procéder à la mise à jour de la feuille d'information et de la feuille de consentement spécifiques pour l'ACPA en DPN (cf annexes 4 et 5). Les documents de la phase pré-analytique à disposition étaient des documents destinés au départ aux premières analyses réalisées dans le cadre de la recherche clinique. Ils comportaient donc un certain nombre d'affirmations inadaptées à la situation diagnostique en prénatal qui était notre préoccupation.

- faire l'état des lieux des phases pré-analytique et analytique de l'ACPA. La validation biologique du résultat fait suite à la validation analytique et précède la procédure de diffusion du résultat. Elle est donc en lien permanent et s'appuie sur toutes les étapes de la gestion de la qualité (procédures pré-analytiques et analytiques, habilitation des personnels, gestion des réactifs et matériels, gestion documentaire, management de la qualité, gestion des non-conformités, diffusion des comptes rendus, ...). L'état des lieux découvre des documents formalisés concernant les fiches de postes (ingénieurs et techniciens), les fiches de vie et de maintenance de certains équipements (scanner laser, four à hybridation), des fiches de consommables et réactifs, des fiches de travail et un mode opératoire fournisseur pour réalisation de l'ACPA. Pour la partie bioinformatique, il existe des procédures pour l'extraction des données et le traitement des dossiers dans la base de données VisioPuce, ainsi que pour la traçabilité des ADN (base de données) et un formulaire de résultat pour

l'ACPA (cf annexe VI). Nous notons donc ici une grande insuffisance documentaire concernant les phases pré-analytique, analytique et post-analytique de l'ACPA.

b) Groupe de travail clinico-biologique

Un deuxième groupe de travail, associant les équipes de génétique clinique et de la plate-forme puces à ADN, avait ensuite comme mission :

- de valider les documents d'information et de consentement spécifiques, mis à jour par le groupe de la plate-forme puces à ADN,

- de préciser certains critères concernant les 3 phases (pré-analytique, analytique et post analytique) de l'analyse, :

Indications (et non-indications) :

Sans rentrer dans le détail des indications, il s'agit principalement des signes d'appel échographiques de pathologies malformatives fœtales.

Résolution de l'analyse :

Une taille minimale de microremaniement de 1,5 Mb a été choisie, sauf pour les microdélétions/microduplications récurrentes décrites dans la littérature.

Délai de rendu du résultat :

- 15 jours pour un résultat interprété « sans anomalie »
- 6 semaines (minimum) pour un résultat avec « anomalie détectée » car une vérification par une technique validé (FISH ou biologie moléculaire) est dans ce cas indispensable chez le fœtus et ses parents.

Prescription de l'examen :

Par un généticien clinicien, au cours d'une consultation, avec remise de la lettre d'information et signature d'un consentement éclairé spécifique pour l'ACPA et prise de sang des parents soit systématique soit dans un deuxième temps (en fonction du terme de la grossesse et/ou de la disponibilité du couple en cas de demande secondaire).

Rendu de résultat :

Par le généticien clinicien, dans le cadre d'une consultation de génétique.

- cette réunion de travail a bénéficié d'un compte rendu détaillé qui était ensuite soumis aux différents intervenants pour modification éventuelle et validation.

- au décours de cette réunion, les biologistes ont présenté leur traitement au laboratoire des prélèvements ovulaires (LA ou VC) réalisés sur indication de signes d'appel échographique (cf figure 4).

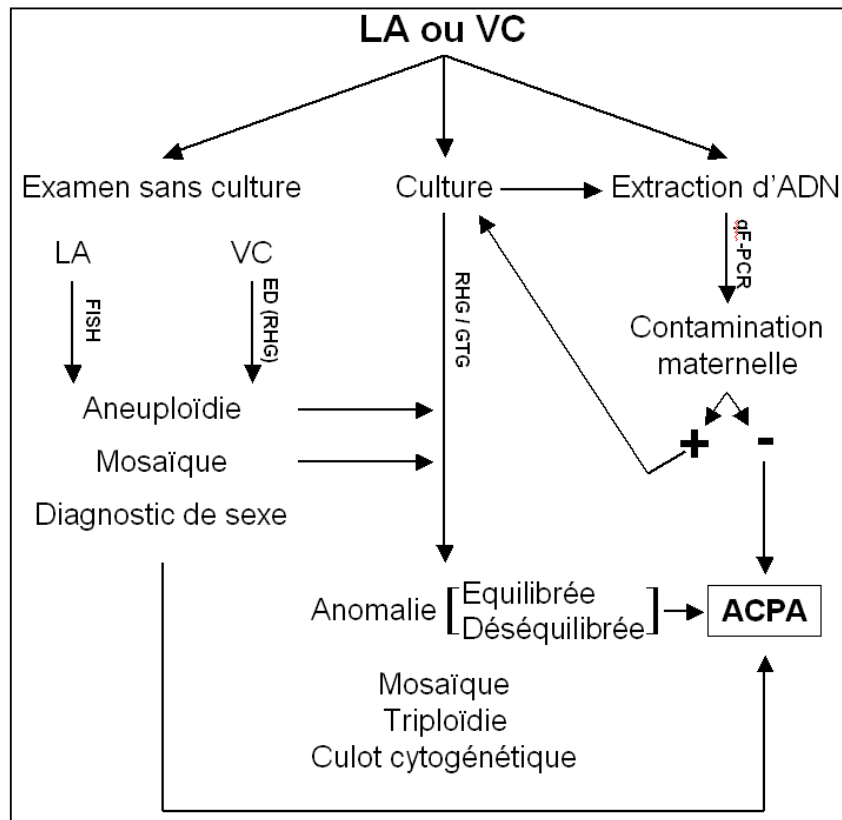


Figure 4 : Traitement d'un prélèvement fœtal sur signe d'appel échographique par ACPA (LA, liquide amniotique ; VC, villosités choriales).

c) Éléments pour la validation du résultat

L'ACPA met en évidence des variations du nombre de copies (ou régions génomiques en délétion ou duplication) qui sont des altérations structurales de l'ADN d'un génome. Ces altérations peuvent impliquer des segments d'ADN de taille et de contenu génique très variables.

Les réunions de travail avec les généticiens cliniciens ont permis de définir les indications cliniques de l'analyse, à savoir les signes d'appel échographique pour lesquels l'ACPA est indiquée. Par

ailleurs, ces réunions ont permis de choisir la résolution d'étude la mieux adaptée pour ces indications. La difficulté majeure pour la validation des résultats réside maintenant dans le travail d'interprétation et de prestation conseil du biologiste qui dépend à son tour de la classification des microremaniements retrouvés :

- remaniement sans signification pathologique ou bénin
- remaniement de signification inconnue ou VOUS
- remaniement pathologique
- remaniement pathologique mais non lié au phénotype échographique ou de découverte fortuite (« Incidental Findings »).

Il devient de plus en plus évident que la validation biologique du résultat ACPA en période prénatale est en quelque sorte victime du pouvoir de résolution de l'analyse qui permet de mettre en évidence des remaniements de très petite taille, ou encore non décrits, donc de signification inconnue, ou déjà décrits en période postnatale, mais avec alors un risque de biais de recrutement entraînant des difficultés d'interprétation liées à la nature même des maladies géniques (expressivité variable, pénétrance incomplète, spectre large, révélation tardive, maladies récessives, maladies liées à l'X, gènes tumoraux, gènes de susceptibilité, gènes dosages sensibles ou non, maladies multifactorielles, ...). De plus, l'interprétation est compliquée par l'absence du patient dont l'examen ne peut être qu'indirect grâce aux techniques morphologiques prénatales, associée aux particularités de « l'expression » des maladies génétiques. La plus grande prudence s'impose donc si les données de la période postnatale doivent être utilisées, par exemple, pour une prise de décision d'interruption médicale de grossesse en période prénatale. De plus, comme nous l'avons dit, les bases de données et les publications, que nous consultons, sont mises à jour quasi quotidiennement, ce qui rend indispensable une ré-évaluation régulière de la pathogénicité ou non des remaniements et des patients pour lesquels nous avons conclu un VOUS.

Au terme de ce travail, nous avons proposé :

1- un arbre décisionnel pour l'interprétation des remaniements découverts à l'ACPA pour signes d'appel échographiques en période prénatale (cf figure 5).

2- un logigramme pour la validation biologique du résultat (cf figure 6).

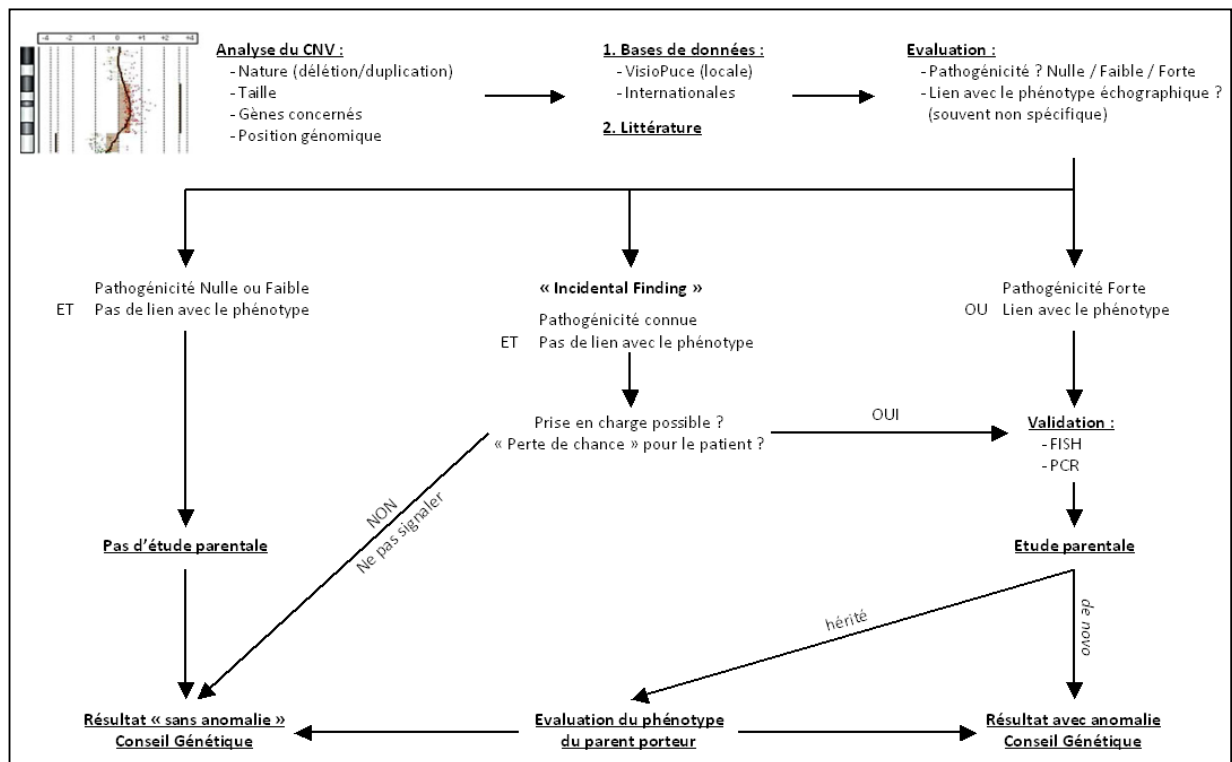


Figure 5 : Arbre décisionnel devant la découverte d'un remaniement par ACPA en situation prénatale.

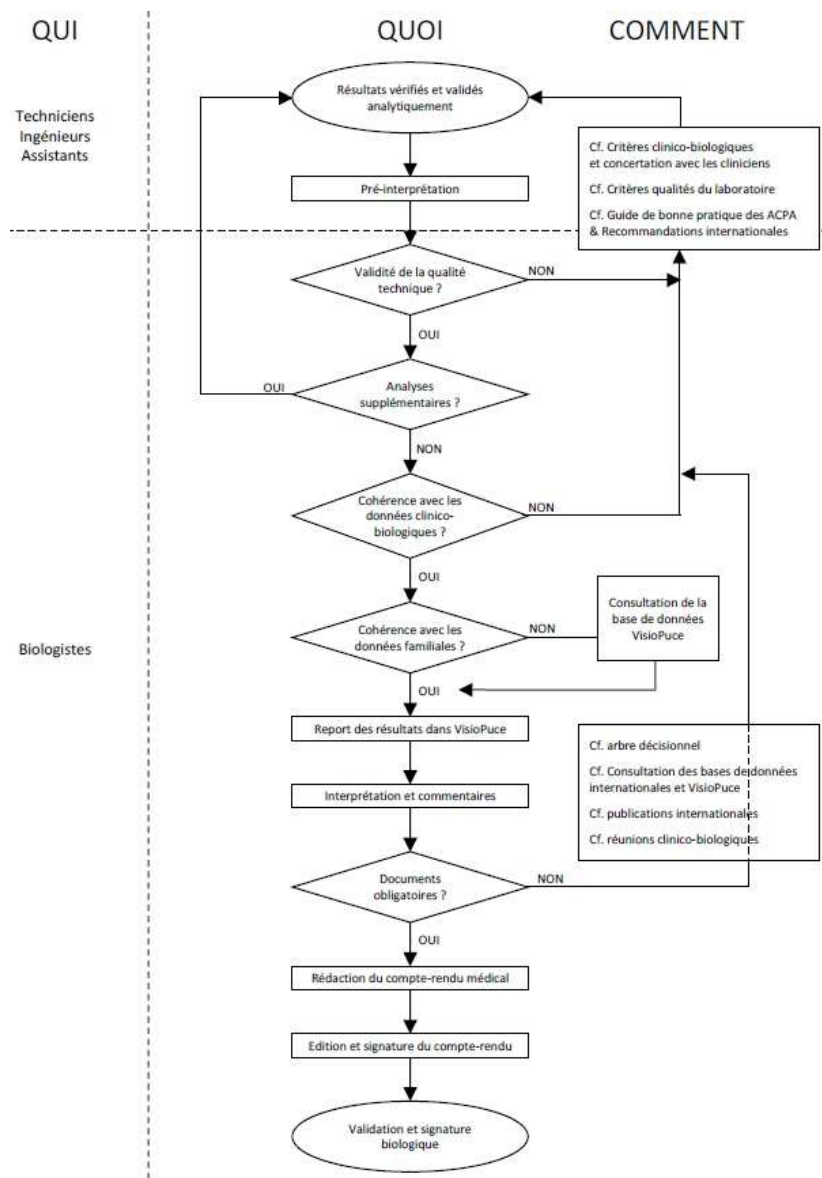


Figure 6 : Logigramme proposé pour la validation biologique du résultat.

2.3 - VÉRIFIER :

Entre la date de mise en place de l'ACPA en routine en période prénatale et l'enquête de satisfaction (entre février et septembre 2013), nous avons réalisé 35 puces à ADN chez des fœtus avec syndrome malformatif. Nous avons cherché à savoir l'opinion des généticiens cliniciens concernant ce début de mise en œuvre en routine de l'ACPA en période prénatale, afin d'apporter les modifications nécessaires, par l'intermédiaire d'un questionnaire.

Une fois le questionnaire validé par les biologistes, il a été adressé aux 8 généticiens cliniciens prescripteurs du Département de Génétique Médicale et nous avons obtenu 8 réponses, ce qui témoigne déjà de la forte implication des prescripteurs dans notre démarche qualité (cf tableau I).

Le tableau II suivant résume les questions et les réponses.

Questions	Non	Oui	NC*	Commentaires
Êtes-vous satisfaits des délais de rendu des résultats pour votre pratique clinique ?		8		
Préférez-vous un résultat unique à la fin des étapes de validation ou souhaitez-vous des résultats écrits partiels à chaque étape de la validation ?		8		1 réponse : prévenir si délai allongé 3 réponses : souhaitent des résultats intermédiaires non officiels
Considérez-vous que l'énoncé des résultats soit directement utilisable pour votre consultation génétique ?	2	5	1	1 réponse : fait une recherche complémentaire pour les VOUS potentiellement pathogène
Avez-vous l'impression, en tant que clinicien, de devoir interpréter vous-même vos données puces à la réception du résultat ?	6	1	1	
Pensez-vous que le temps passé en réunion puces est justifié par rapport au bénéfice apporté à chaque diagnostic ?	3	3	2	1 réponse non : demande de vérifier plus de remaniements 1 réponse non : cela dépend des dossiers 1 réponse oui : cela dépend des dossiers et intérêt pour la formation du DES
Pensez-vous qu'il soit préférable de discuter des dossiers difficiles à interpréter avec le clinicien prescripteur plutôt qu'en réunion clinico-biologique qui pourraient être alors supprimées ?	5	2	1	1 réponse oui : réunion réservée aux dossiers difficiles 3 réponses non : intérêt de la collégialité pour l'interprétation et l'évocation d'autres pistes diagnostiques
Êtes-vous satisfaits de l'interaction, de la disponibilité et des échanges avec les biologistes en ce qui concerne l'ACPA ?		8		
Avez vous des suggestions pour améliorer le rendu et l'interprétation des résultats puces (période postnatale et/ou anténatale) ou des remarques ?	7	1		1 réponse oui : améliorer le formulaire de prescription (phase pré-analytique)

Tableau II : Présentation de l'enquête de satisfaction sur l'ACPA (NC : non concerné jusqu'à présent).

Les prescripteurs sont globalement satisfaits pour le délai de rendu du résultat, la clarté du résultat lui-même et la qualité des échanges avec les biologistes. Ils demandent quand même des résultats intermédiaires non officiels, notamment dans les cas où des vérifications de microremaniements sont en

cours ou si le délai de rendu du résultat est allongé. Ils souhaitent le maintien des réunions pour profiter des connaissances réciproques (collégialité) et discuter d'autres hypothèses diagnostiques. Cependant, ils suggèrent des réunions moins fréquentes réservées à quelques dossiers difficiles. Un clinicien suggère d'améliorer le formulaire de prescription pour plus de clarté et de simplification.

2.4 - AGIR :

Nous tiendrons compte dans nos actions d'amélioration des commentaires issues de l'enquête de satisfaction. Nous sommes en train de nous concerter pour la réorganisation des réunions avec les cliniciens afin de mieux cerner les dossiers qui doivent bénéficier d'une discussion clinico-biologique.

Par ailleurs, nous allons réviser notre formulaire de prescription de l'ACPA en période prénatale et envisager des informations intermédiaires qui seront communiquées oralement ou par courrier électronique aux cliniciens.

Les documents et procédures formalisés des phases pre-analytique, analytique et post-analytique sont quasi inexistantes. Nous allons réunir l'équipe de la plate forme puces à ADN et concentrer nos efforts pour décider d'un plan d'action pour palier à ces insuffisances.

ANALYSE DU TRAVAIL ACCOMPLI

1- Considérations générales

Le planning prévisionnel a été respecté, tout au moins pour les grandes lignes des différents objectifs, même si les phases se sont quelque peu chevauchées.

Le travail bibliographique et la participation aux réunions ACPA DPN nous ont permis de mieux appréhender et définir les critères pour la mise en place des ACPA en période prénatale.

2- Bilan des processus pré-analytique et analytique

Ce travail nous a permis de prendre connaissance des insuffisances dans les phases pré-analytique et analytique. Plusieurs actions ont été menées et un certain nombre de documents qualité pertinents existent. Cependant, actuellement ces documents ne traduisent pas un système global clairement

formalisé et ne répondent pas dans leur ensemble aux multiples requis annoncés dans les chapitres 4 et 5 de la norme. Une grande partie du travail reste donc à faire mais ceci sort du cadre de ce mémoire.

3- Enquête de satisfaction

Afin d'appréhender si la façon d'aborder notre travail nous a mis sur la voie de la qualité, nous avons adressé une enquête de satisfaction aux généticiens prescripteurs. L'idée semblait simple à mettre en œuvre mais la rédaction de questions pertinentes et leur formulation se sont avérées plus compliquées que prévu. Avant l'envoi, les questions ont bénéficié d'une relecture test par un biologiste expérimenté de l'équipe. Tous les cliniciens ont répondu à notre enquête. Nous cherchions des réponses sur les résultats (rendu, délai, clarté) et sur les réunions clinico-biologiques. Les résultats du questionnaire témoignent d'une bonne satisfaction globale de nos prescripteurs pour les analyses réalisées à ce jour. Nous tiendrons compte des commentaires faits pour améliorer notre pratique.

4- Mise en conformité des documents recommandés et réglementaires

Ce travail a permis de mettre en conformité pour une démarche diagnostique des documents de la phase pré-analytique initialement rédigés dans le cadre d'une étude en recherche, à savoir le document d'information pour le patient (selon les recommandations internationales) et le document du consentement spécifique ACPA DPN (obligation réglementaire en France).

5- Proposition d'une stratégie pour la mise en place de l'ACPA comme analyse de première intention en diagnostic prénatal

Nous avons élaboré un certain nombre d'outils pour l'analyse chromosomique sur puces à ADN en première intention pour des grossesses à risque avec des signes d'appel échographique (anomalie morphologique fœtale).

Pour faciliter l'interprétation des microremaniements en période prénatale, nous proposons une première version d'un arbre décisionnel. Cet arbre décisionnel comporte bien entendu de nombreuses insuffisances mais il constitue une première étape dans la formalisation d'une démarche d'interprétation. Nous allons le tester maintenant sur nos prochains dossiers.

Par ailleurs, nous présentons une ébauche de logigramme pour la procédure de validation des résultats biologiques de l'ACPA en période prénatale.

CONCLUSION

Nous avons porté une réflexion sur la validation biologique des résultats, intégrant certaines exigences des phases pré-analytique et analytique, en accord avec les requis de la norme ISO 15 189 et du manuel qualité du LBM, dans le cadre de la démarche qualité pour la mise en place de l'ACPA en diagnostic prénatal. A ce jour, l'ACPA reste une analyse hors nomenclature, même si elle ne peut plus être considérée comme un examen de biologie médicale innovant. Cette nouvelle technique d'analyse a révolutionné la pratique de la cytogénétique et il n'est pas possible d'en faire abstraction dans le diagnostic cytogénétique actuel, notamment en période prénatale, à cause du gain diagnostique.

Le document COFRAC SH INF 50 classe l'ACPA en méthode de type qualitatif et quantitatif. Dans le LBM du CHRU de Montpellier, cet examen est spécifique à l'unité de Génétique Chromosomique. La procédure à rédiger s'appliquera à tous les résultats des examens de diagnostic prénatal par ACPA diffusés par le LBM du CHRU de Montpellier, d'ou l'exigence de conformité avec les documents qualité du LBM.

Dans la littérature internationale, l'ACPA est préconisée comme analyse de première intention en diagnostic prénatal pour les grossesses à risque avec des anomalies de la morphologie fœtale. Les recommandations nationales pour ces analyses en période prénatale sont en cours d'élaboration. Il s'agit d'une problématique à caractère clinico-biologique, où, plus encore que dans les autres domaines de la biologie médicale, la collaboration entre cliniciens prescripteurs et biologistes prend toute son importance. Il nous a donc semblé logique d'établir les critères de prescription clinique et de validation biologique en concertation avec les médecins prescripteurs. Un bon indicateur pour évaluer la qualité de notre travail est donc la satisfaction des médecins prescripteurs des analyses, qui utilisent nos résultats pour la prise en charge et le conseil génétique de leurs patients.

Nous avons rédigé et validé deux documents de la phase pré-analytique qui sont les formulaires d'information et de consentement (obligatoires dans le cadre de la législation française) spécifiques pour les analyses ACPA en DPN. Par ailleurs, nous proposons une première version d'un arbre décisionnel et d'un logigramme de validation biologique des résultats qui pourront servir de base de travail pour notre démarche qualité. Ces documents seront bien entendu revus conformément aux recommandations nationales à paraître et à celles internationales.

Comme nous l'avons précisé dans ce travail, le résultat de chaque analyse est interprété individuellement, en fonction des informations les plus récentes dans les bases de données locales et publiques, et de la littérature, garantissant ainsi la précision et la fiabilité du résultat communiqué au médecin prescripteur. Ceci est d'autant plus pertinent que, comme l'a révélé notre enquête de satisfaction, le clinicien

prescripteur souhaite, de la part du biologiste, un résultat clair et directement applicable à sa situation diagnostique face au patient.

Un bénéfice inattendu constaté au cours du développement de ce travail est la réaction très positive et la forte implication des différentes équipes, aussi bien au niveau des généticiens cliniciens que des différents personnels du laboratoire. Les équipes de la plate-forme puces à ADN et de l'unité de Génétique Chromosomique n'ont pas ménagé ni leur temps ni leurs efforts pour aider à la concrétisation des objectifs. Grâce à l'implication de chacun, nous avons avancé rapidement dans notre démarche de mise en place, en conformité avec les exigences de la Norme et le manuel Qualité du LBM , de l'ACPA en DPN. Ceci vient confirmer une fois de plus que la Qualité n'est pas quelque chose que l'on fait tout seul dans son coin.

BIBLIOGRAPHIE

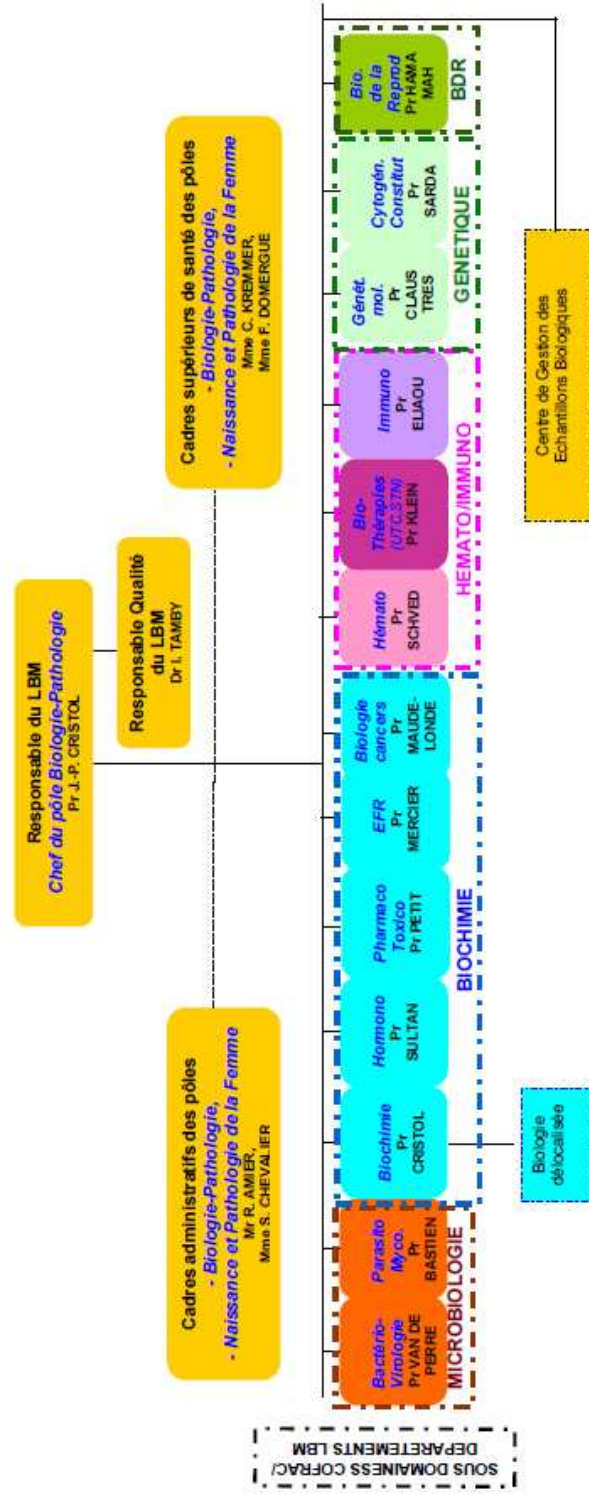
1. Guide des bonnes pratiques pour l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (Réseau AchroPuce, Version 1.0 novembre 2010).
2. ECA General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics guideline v2.0 (29 January 2012).
3. ISCN (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature), Karger, Basel, 2013.
4. Special Issue: Focus on CNV Detection with Diagnostic Arrays, June 2012, Volume 33, Issue 6 Pages v–v, 905–1019, E2341–E2355
5. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, Meller CH, Williams D, Wapner RJ, Maher ER, Kilby MD. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jun;41(6):610-20.
6. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 2012 Dec 6;367(23):2175-84.
7. American College of Medical Genetics. *STANDARDS AND GUIDELINES FOR CLINICAL GENETICS LABORATORIES*. 2008 Edition, Revised 03/2011.
8. Manning M, Hudgins L; Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med.* 2010 Nov;12(11):742-5.
9. Genetic Counselling and Prenatal Array, version 2/5/2013, BelCoCyt working group.

LISTE DES ANNEXES

1. Organigramme fonctionnel du LBM
2. Organigramme du Département de Génétique Médicale
3. Organigramme de l'Unité de Génétique Chromosomique
4. Notice d'information concernant la prescription d'une analyse chromosomique sur puces à ADN en diagnostic prénatal
5. Formulaire de consentement pour l'analyse chromosomique sur puces à ADN en diagnostic prénatal
6. Exemple de résultat « analyse chromosomique sur puce à ADN »

ANNEXE I

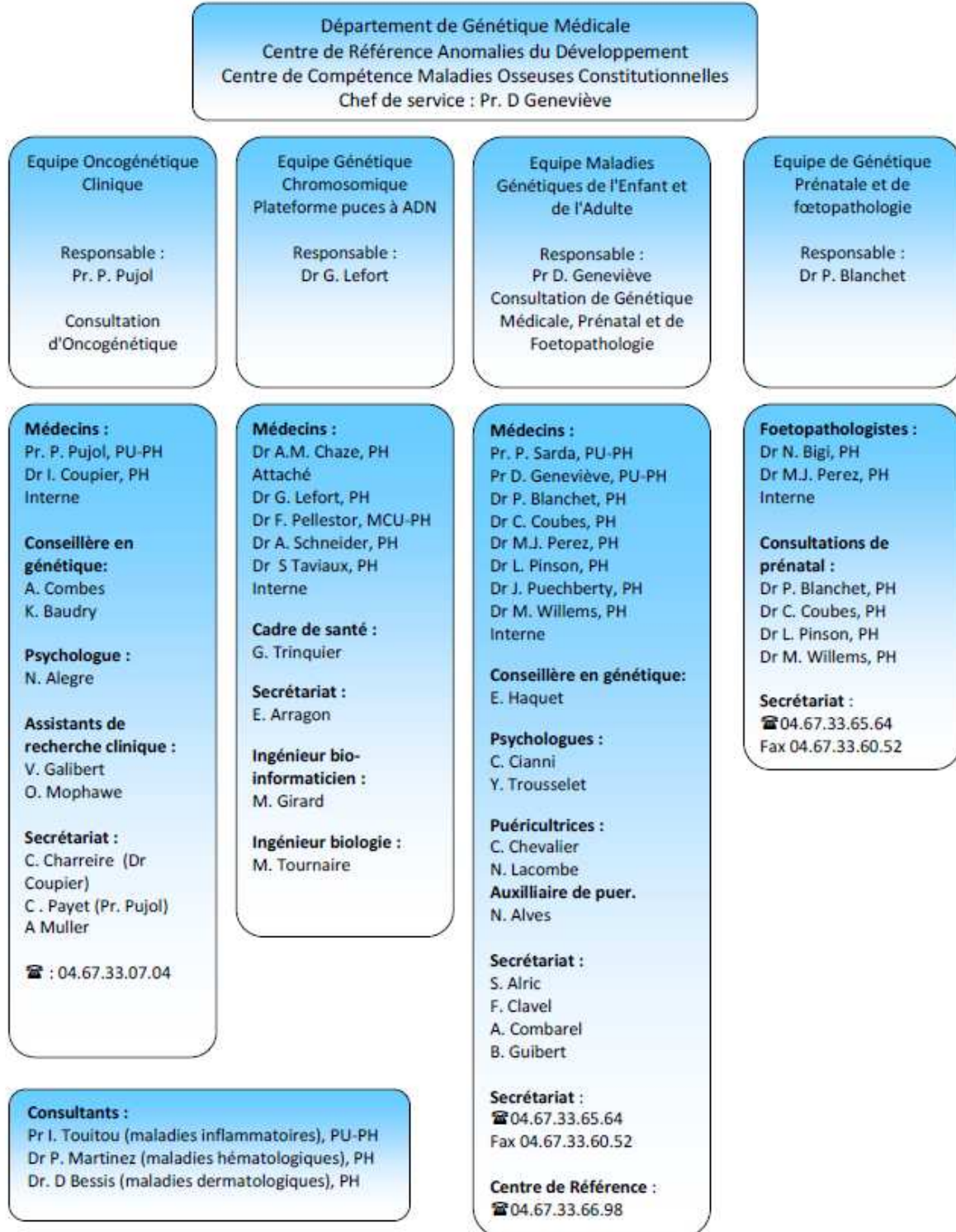
Organigramme fonctionnel du LBM



----- Liaison fonctionnelle

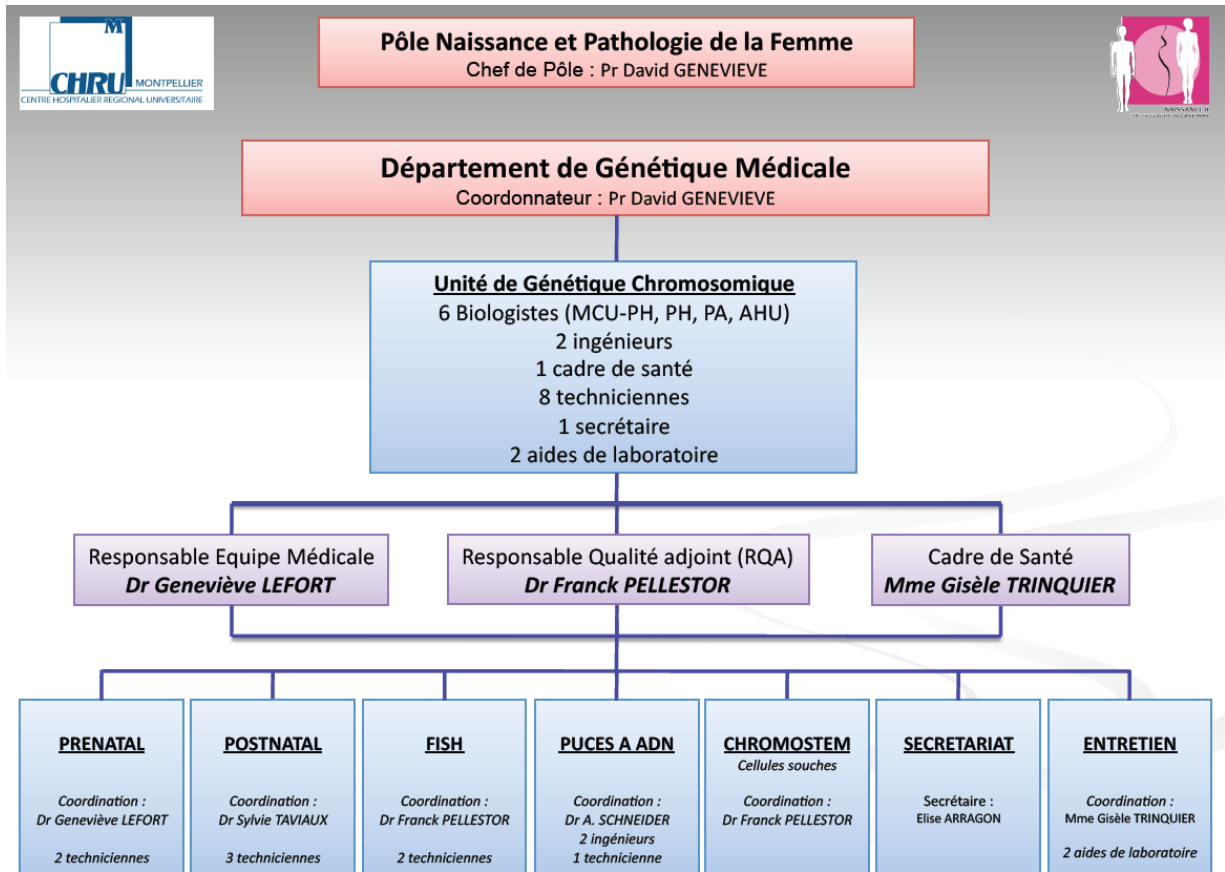
ANNEXE II

Organigramme du Département de Génétique Médicale



ANNEXE III

Organigramme de l'Unité de Génétique Chromosomique



ANNEXE IV (2 pages)

Notice d'information concernant la prescription d'une analyse chromosomique sur puces à ADN en diagnostic prénatal

Madame, Monsieur

L'étude échographique a mis en évidence des anomalies chez votre enfant. L'équipe de diagnostic prénatal est là pour vous informer au mieux de la signification des anomalies observées et pour discuter avec vous de la prise en charge de votre grossesse.

L'analyse génétique des chromosomes de votre enfant (caryotype fœtal) est un des tests complémentaires qui peut être proposé pour essayer de mieux comprendre ce qui arrive à votre enfant. Ce caryotype est fait sur les cellules de l'enfant obtenues après amniocentèse (liquide amniotique), choriocentèse (placenta) ou prélèvement de sang fœtal.

Cependant, pour être visible sur un caryotype classique, une anomalie chromosomique doit se traduire soit par une anomalie du nombre des chromosomes (par exemple la trisomie 21), soit par une anomalie de la structure des chromosomes (par exemple perte ou gain d'un morceau chromosomique) mais dans ce cas les morceaux chromosomiques impliqués doivent être de grande taille pour être visibles.

Une technique récente, l'analyse chromosomique sur puces à ADN, permet de détecter des anomalies de plus petite taille que le caryotype classique. Les études ont montré que, chez des enfants présentant des malformations congénitales, l'analyse sur puces à ADN permet parfois de mettre en évidence une anomalie chromosomique quand le caryotype classique était considéré comme « normal ». L'application de cette technique de puces à ADN au diagnostic prénatal reste cependant assez peu répandue et nous souhaitons améliorer les connaissances dans ce domaine.

La détection d'une anomalie chromosomique de petite taille peut être importante pour la prise en charge et le pronostic de la grossesse, c'est pourquoi nous vous proposons de réaliser en plus du caryotype classique une analyse chromosomique sur puces à ADN pour votre grossesse.

L'application de ce test au diagnostic prénatal est récente et comporte des difficultés et des limites :

- Un résultat normal n'élimine pas la possibilité d'une anomalie grave chez votre enfant. De la même façon que toutes les anomalies ne sont pas visibles à l'échographie, toutes les anomalies génétiques ne sont pas détectables par puces à ADN.
- L'interprétation des puces à ADN peut être compliquée. La composition des chromosomes est très variable d'un individu à un autre et il n'est donc pas toujours facile de savoir si une modification constatée est une vraie anomalie ou un variant sans signification pathologique. Il est donc souvent nécessaire de comparer les chromosomes de l'enfant avec ceux de ses parents pour déterminer le caractère accidentel ou transmis de la modification constatée, c'est pourquoi nous avons besoin d'un prélèvement sanguin de chacun des parents.
- Vous recevrez le résultat de l'analyse chromosomique sur puces à ADN dans le cadre d'une consultation de génétique où ces résultats vous seront expliqués.
- Il peut arriver que l'analyse détecte des anomalies dont la signification, d'après nos connaissances actuelles, n'est pas claire. Nous observons régulièrement de petites variations qui n'ont pas encore été constatées chez un autre individu auparavant et il n'est donc pas possible de déterminer s'il s'agit d'une vraie anomalie ou d'un variant qui n'est pas responsable de malformations congénitales ou de troubles du développement. Dans la mesure où nous ne pouvons pas utiliser ces d'informations pour la prise en charge de la grossesse et que ces

informations n'ont pas d'impact sur les grossesses futures, nous pensons qu'il n'est pas utile de vous en informer et elles ne seront pas discutées avec vous.

- Exceptionnellement peuvent être découvertes des anomalies sans relation avec les signes échographiques mais qui cependant pourraient avoir une incidence sur la santé de votre enfant ou la vôtre. Dans ce cas, nous vous en avertirons et leur signification et leurs conséquences seront discutées avec vous.

Dans la mesure où ce test est récent dans son application au diagnostic prénatal nous conserverons toutes les données pour une analyse scientifique. Ceci nous permettra d'évaluer l'utilité de cette nouvelle technique en diagnostic prénatal en routine.

La confidentialité des données sera respectée.

Il est possible que la mise en œuvre de cette technique d'analyse sur puces à ADN échoue pour différentes raisons et il ne sera alors pas possible de rendre un quelconque résultat. De la même façon, en fonction de l'avancée de la grossesse, il est possible que le résultat ne puisse être rendu avant la date prévue de l'accouchement.

Nous vous demandons si vous voulez ou non réaliser cette recherche. Si vous nous donnez votre accord, nous vous demandons de signer un consentement.

Vous êtes libres de refuser de faire cette analyse. Ce refus n'affectera pas la prise en charge de votre grossesse.

Mère	Père
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Signature	Signature

Pour des informations supplémentaires, vous pouvez contacter les médecins et biologistes généticiens référents suivants (téléphone) :

-
-
-
-
-

ANNEXE V

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR L'ANALYSE CHROMOSOMIQUE SUR PUCES À ADN EN DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Il m'a été expliqué, j'ai lu la feuille de renseignements et je comprends que :

- Au vu des anomalies constatées à l'examen échographique du fœtus, une analyse génétique est proposée pour rechercher une cause.
- Cette analyse comporte un caryotype classique, éventuellement associé à une étude ciblée, comme cela a été discuté avec le médecin.
- Une analyse supplémentaire, sur puces à ADN, susceptible de détecter des anomalies plus petites que celles détectées sur le caryotype classique, est disponible et sera réalisée après le caryotype classique. Cependant, un résultat « normal » ne permet pas d'exclure une pathologie génétique grave.
- Cette analyse requiert aussi un échantillon de mon sang.
- Je serai informé(e) des anomalies chromosomiques qui peuvent être reliées, d'après les connaissances actuelles, aux anomalies échographiques constatées et elles seront discutées avec moi. Je ne serai pas informé(e) des anomalies pour lesquelles la signification, d'après les connaissances actuelles, n'est pas ou mal connue.
- Dans certains cas exceptionnels, des anomalies chromosomiques peuvent être détectées, qui sont sans lien avec les signes échographiques, mais qui sont cependant connues pour avoir des conséquences pathologiques pour la santé de l'enfant ou celle de la mère ou du père. J'accepte, dans ce cas, d'en être informé(e) et que la signification clinique soit discutée avec moi.
- Toutes les données obtenues par cette analyse seront approfondies et utilisées pour évaluer le bénéfice que cet examen apporte au diagnostic prénatal.

J'autorise l'analyse génétique prénatale sur puces à ADN :

OUI / NON (rayer la mention inutile)

Mère

Nom :

Prénom :

Signature

Père

Nom :

Prénom :

Signature

Signature du médecin

ANNEXE VI

Exemplaire de résultat « analyse chromosomique sur puce à ADN »

Département de Génétique Médicale
Laboratoire de Génétique Chromosomique
CHRU de Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve
371, avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 MONTPELLIER cedex 5

Montpellier, le .././20..

Secrétariat :
Téléphone : 33- (0)4 67 33 68 67
Télécopie / Fax : 33- (0)4 67 33 68 68 / 60 52

Dr
Adresse

ANALYSE CHROMOSOMIQUE SUR PUCE A ADN

NOM : ...	Prénom : ...	Numéro : ...
Date de naissance : ...	Sexe : ...	
Matériel cellulaire : ...	Date du prélèvement : ...	Reçu le : ...
Extraction ADN : ...	Version du génome : ...	

INDICATION : ...

Type de puce : ...
Plan expérimental : ...
Logiciel d'analyse et d'extraction : ...
Paramètres d'analyse : ...
Contrôles qualités : ...
Résolution moyenne : ...

RÉSULTATS

FORMULE CHROMOSOMIQUE (ISCN2013) :

...

COMMENTAIRES :

....

À NOTER :

Présence d'une ou plusieurs variations génomiques interprétées comme polymorphismes selon les connaissances actuelles.

Les résultats ont été interprétés par rapport au phénotype du patient indiqué dans la prescription.

Toute délétion ou duplication identifiée par puce à ADN doit être validée chez le propositus et recherchée chez les parents, soit par une analyse FISH sur métaphases, soit par une technique de biologie moléculaire, selon la taille du microremaniement.

Les variations génomiques polymorphes sont souvent des duplications. Il est possible que des variations actuellement décrites comme CNV (variations du nombre de copies) polymorphes soient dans l'avenir décrites comme responsables de syndromes cliniques, il faudrait alors réévaluer les résultats et rechercher ces variations sur les ADN des parents biologiques. Les faibles mosaïques et les remaniements équilibrés ne sont pas détectés par cette technique.

Préanalyse : ...

Dr ...