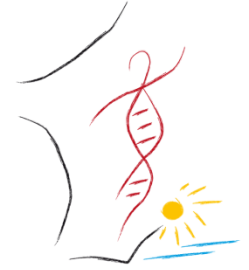




CENTRE DE REFERENCE
Anomalies du développement
et syndromes malformatifs



ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT
ET SYNDROMES MALFORMATIFS



CENTRE DE RÉFÉRENCE SUD

RÉFLEXION

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

Dr Geneviève Lefort - Médecin Biologiste

Octobre 2013

INTRODUCTION

- **LBM du CHRU de Montpellier** : à cheval sur 2 pôles
 - Pôle Biologie-Pathologie : Biologie Médicale
 - Pôle Naissance et Pathologie de la Femme :
 - .Biologie de la Reproduction
 - .Génétique Chromosomique
- **Département de Génétique Médicale** : Unité de Génétique Chromosomique, avec la plate-forme de recherche de microremaniements chromosomiques par puces à ADN
- **Bureau Qualité** : cellule transversale
- Dossier d'Accréditation Partielle : recevabilité notifiée le 04/09/2013

POURQUOI CETTE RÉFLEXION ?

- Encadrement de la mise en place d'une nouvelle analyse diagnostique
- La littérature internationale préconise l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) comme analyse de première intention pour les grossesses à risque avec anomalies de la morphologie fœtale.
- Entrée du LBM du CHRU de Montpellier dans la démarche accréditation
- Exigences de la norme ISO 15189
- Exigences spécifiques à la Génétique

- **Particularité liée au DIAGNOSTIC PRÉNATAL :**
Absence directe du patient = relation phénotype/génotype incomplet

- **Particularité liée à l'ANALYSE CHROMOSOMIQUE SUR PUCES À ADN**
Analyse globale non-orientée et très résolutive : particulièrement indiquée en période prénatale

POURQUOI CETTE RÉFLEXION ? (Suite)

- **DIFFICULTÉS DE LA VALIDATION BIOLOGIQUE DU RÉSULTAT ?**
 - Interprétation des données en « l'absence » du patient dont l'examen ne peut être qu'indirect grâce aux techniques morphologiques prénatales
 - Pouvoir de résolution de l'analyse : remaniements de très petite taille souvent non-décrits, souvent hérités et donc de signification inconnue
 - Remaniements déjà décrits en période postnatale avec un risque de biais de recrutement liés à la nature même des maladies génétiques
 - Mise à jour quasi quotidienne des bases de données et des publications : réévaluation régulière de la pathogénicité des remaniements identifiés

ÉTUDE PANGÉNOMIQUE NON ORIENTÉE

Les puces à ADN type CGH array

Marquages des ADN

(fluorochromes de couleurs différentes)

Co-hybridation sur puce à ADN (lame de microscope avec des fragments d'ADN immobilisés)

Lecture des fluorescences

(scanner)

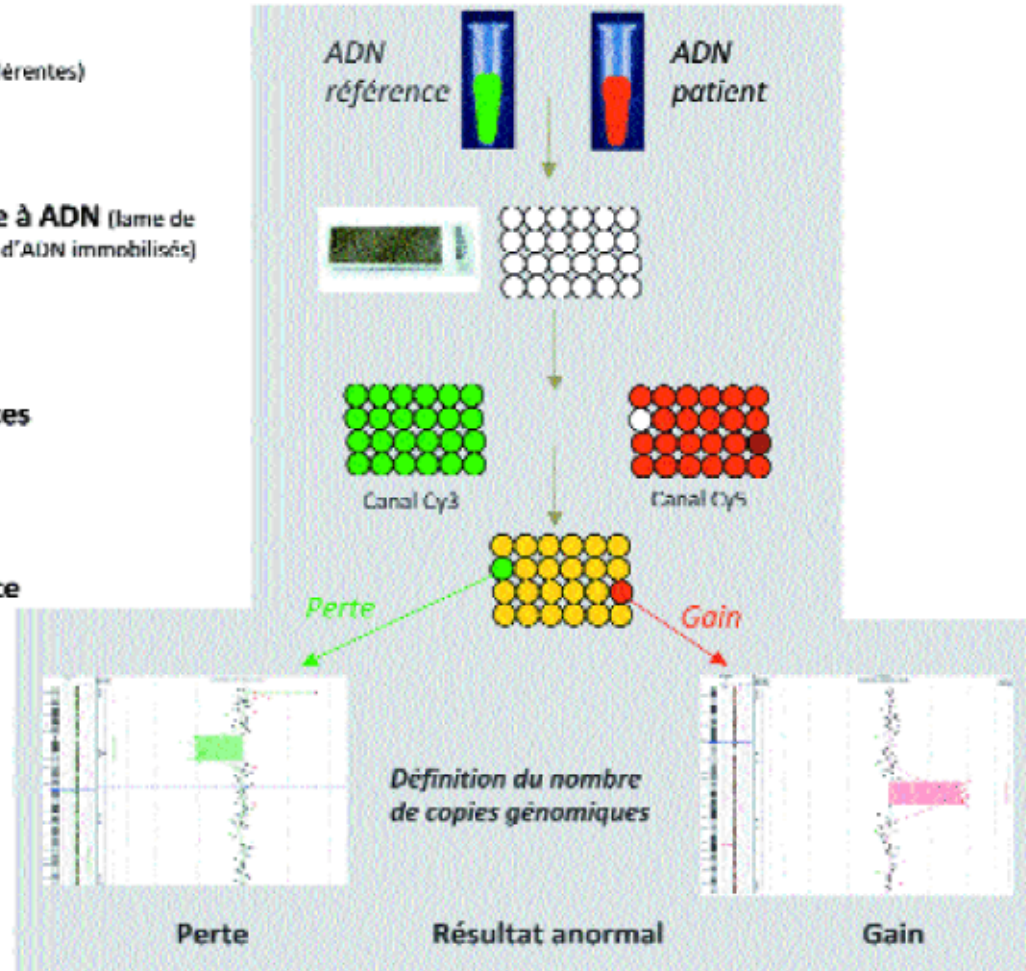
Extraction des

rapports de fluorescence

Analyse des profils

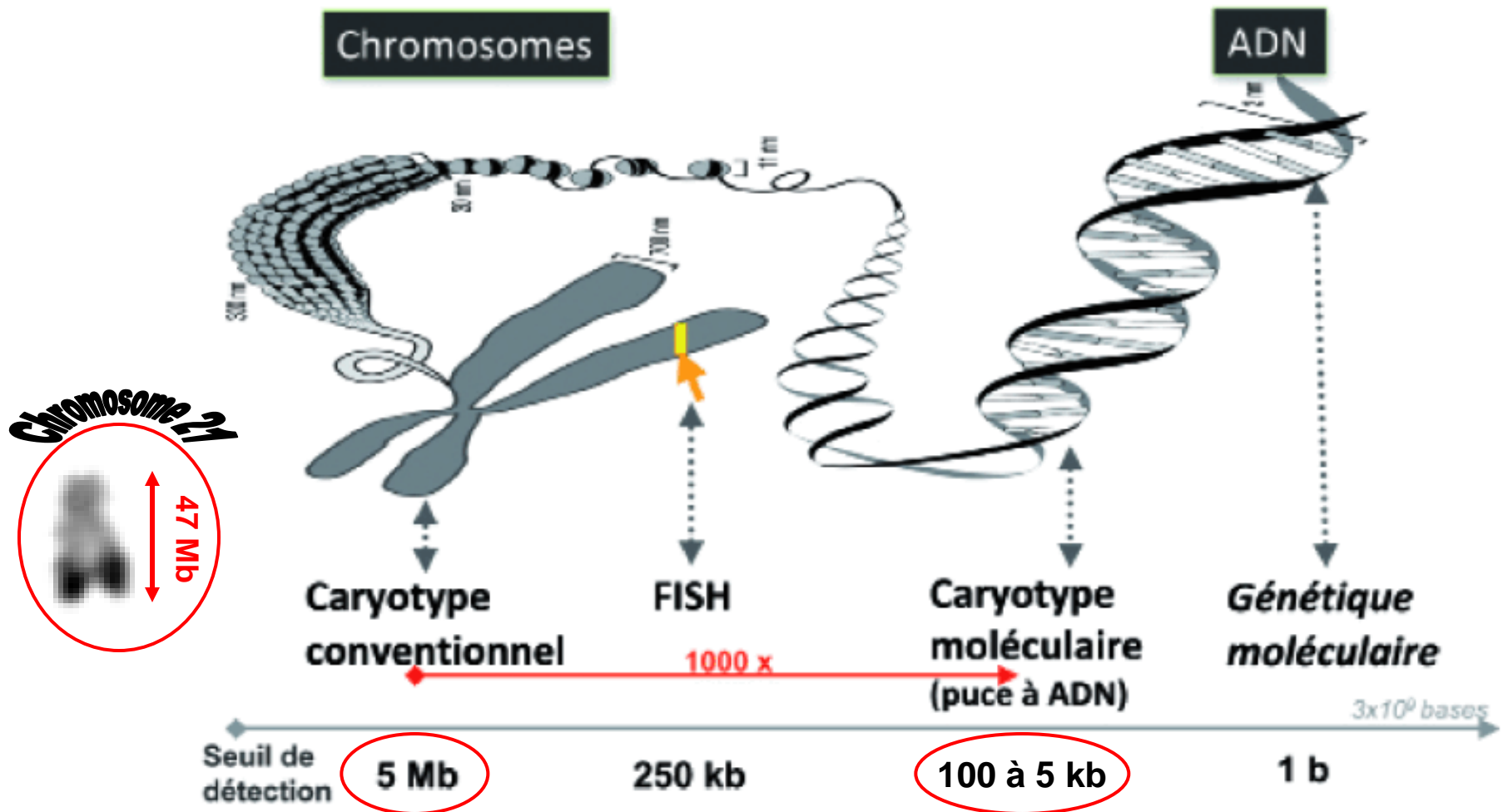
Profils moléculaires
des anomalies génomiques

Interprétation



RENDEMENT DIAGNOSTIQUE 100 FOIS SUPÉRIEUR AU CARYOTYPE CLASSIQUE

Jonction entre chromosomique et moléculaire



MÉTHODOLOGIE

- Gestion du travail d'après la roue de DEMING ou PDCA :
 Plan (Planifier) **D**o (Réaliser) **C**heck (Évaluer) **A**ct (Agir):
 Planning prévisionnel : février à septembre
- État des lieux (documents et trames du bureau Qualité, littérature, revue des documents existants dans l'unité)
- Participation au groupe de travail du réseau national ACPA pour le DPN
- Constitution de groupes de travail :
 - membres de la plate-forme puces (biologistes, ingénieurs, techniciens)
 - membres de la plate-forme avec les prescripteurs (généralistes cliniciens)
- Construction d'outils pour la validation biologique du résultat :
 arbre décisionnel, logigramme
- Enquête de satisfaction

RÉSULTATS

- Mise à jour et validation de documents conforme aux exigences spécifiques à la génétique : notice d'information, formulaire de consentement
- Définition des critères de prescription et d'interprétation
- Formalisation du traitement au laboratoire des prélèvements ovulaires pour l'ACPA
- Proposition d'arbre décisionnel pour l'interprétation des remaniements de signification inconnue
- Proposition de logigramme pour la validation biologique du résultat
- Enquête de satisfaction auprès des généticiens cliniciens prescripteurs :
 - satisfaits : délais de rendu, disponibilité et interaction avec les biologistes
 - besoins de clarification : certains résultats et le formulaire de prescription
 - demande : réorganisation des réunions clinico-biologiques

DISCUSSION

- Un gros effort reste à faire pour la formalisation de la documentation des différentes phases.
- Validation de la notice d'information et formulaire de consentement pour ACPA en période prénatale.
- La veille technologique est tout à fait satisfaisante (recherche bibliographique, consultation des bases de données, réunions du réseau national ACPA).
- Mise en place d'une stratégie de gestion technique des prélèvements ovulaires et d'une stratégie globale pour l'interprétation et la validation biologique des résultats (arbre décisionnel, logigramme), en conformité avec les recommandations nationales (sept 2013).
- Enquête de satisfaction : améliorations en fonction des commentaires.
- Bénéfice « inattendu » et très positif : intéressement de l'équipe dans la démarche qualité pour la mise en place de l'ACPA en période prénatale.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

- Intégration des nouvelles recommandations de l'ASMG (sept 2013)
- Révision de l'arbre décisionnel pour un résultat ACPA en période prénatale
- Toujours implication forte de l'équipe de Génétique Chromosomique : bénéfique très apprécié
- Travail sur les fiches d'habilitation des personnels de la plate-forme puces à ADN
- Difficultés liées à l'interprétation des exigences de la Norme pour la rédaction des documents

Merci de votre attention

