

EEQ ACPA 2019

Martine Doco

Damien Sanlaville

Objectifs de l'EEQ

- Voir si les laboratoires / biologistes
 - Trouvent le ou les CNVs importants en cliniques
 - Savent interpréter médicalement ces CNVs
 - Suivent les recommandations

Deux EEQ

- ACPA prénatal sur données brutes : pas de parties techniques sauf les laboratoires qui n'utilisent pas Agilent
- ACPA post natal

Difficultés

- Mailing list modifié
 - Passer par la mailing list ACLF
- Envoi des données : gros fichiers. Fichier ftp HCL mais données disponibles seulement 10 jours. Nécessité d'envoyer les données
 - à 3 reprises en 2017,
 - assistance en 2018,
 - **4 fois en 2019 dont une demande 1 semaine avant la date limite** et de l'assistance concernant le desgin

Démarche de Certification

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.

Signé par tous les experts

Démarche de Certification

PRO-FE-03 a3-ACPA

Association des cytogénéticiens de langue française
Processus EEQ Prospectifs (PRO) ACPA



ACPA – Formulaire individuel de validation du cas

Date : 4 avril 2015

Nom de l'EEQ : ACPA

Choix du patient : Patient suivi à Paris ayant donné son accord

Prélèvement du patient : 21 janvier 2015

Consentement signé précisant que le prélèvement est réalisé dans le but d'une étude pour l'EEQ ACPA/Puce à ADN

Oui

Consultable préciser où : consultable dans le dossier

Remplis par deux laboratoires : fiche de synthèse

Textes de référence

Analyse Chromosomique sur puce à ADN (ACPA):

GUIDE DES BONNES PRATIQUES

Version 1.0 Novembre 2010

GUIDE DE BONNES PRATIQUES EN CYTOGENETIQUE

Version 1 - 2000

Version 2 - 2007

Version 3 - 2014



Textes de référence



Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal)

7 juin 2013

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 14 sur 147

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

Compte rendu

HAS / ABM

a. Variant ayant une conséquence clinique connue

- Résultat en rapport avec l'indication de la prescription

Ce résultat doit être rendu pour que la personne testée en soit informée par le médecin prescripteur au moment du rendu du résultat.

- Résultat sans rapport avec l'indication de la prescription

Si une anomalie génétique dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins est diagnostiquée, ce résultat sera mentionné dans le compte rendu si la personne testée l'a souhaité au moment de l'information et du consentement.

b. Variant n'ayant pas de conséquence clinique

Ces résultats ne sont pas mentionnés.

c. Variant dont la conséquence clinique est inconnue

Les connaissances dans le domaine de la génétique évoluent de manière continue et par conséquent, l'interprétation du résultat peut évoluer dans le temps.

Ce type de résultat doit être mentionné au compte-rendu en précisant qu'il ne devra pas être utilisé pour la prise en charge, en particulier en diagnostic prénatal et pour l'information de la parentèle.

Textes de référence

GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE L'ANALYSE CHROMOSOMIQUE SUR PUCE A ADN (ACPA) EN PERIODE PRENATALE

Version 1.0 Septembre 2013

**Version rédigée par le groupe ACPA et DPN et le groupe qualité du
réseau Achropuce**

**Et discuté le 26 juin 2013 avec l'ensemble des membres du réseau
présent à la 7^o réunion nationale du réseau AChroPuce**

Introduction

- EEQ ouvert à tous en 2019
 - Conservation du même mode de fonctionnement
 - Laboratoires publics / privés, ACLF et non ACLF

PLANNING

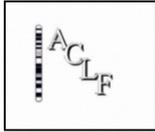
EEQ	Ouverture Clôture	Fin d'inscription	Période de soumission	Période d'expertise	Début d'envoi des rapports	Accessible pour
<u>EEQ ACPA 2019</u>	01-04-2019 02-09-2019	31-05-2019	24-04-2019 31-05-2019	03-06-2019 17-06-2019	30-06-2019	Labo ACLF et <u>Labo extérieur</u> ⁽¹⁾
<u>EEQ ACPA 2019 DPN</u>	01-04-2019 02-09-2019	31-05-2019	24-04-2019 31-05-2019	03-06-2019 17-06-2019	01-07-2019	Labo ACLF et <u>Labo extérieur</u> ⁽¹⁾

Tous les documents sur le [forum](#) : moins de problèmes pratiques

Organisation

- Trouver deux patients
 - Post natal : essai sur un autre tissu que les lymphocytes : cas du CHU de Lyon
 - Pré natal : Cas du CHU de Lyon
- Nécessité d'une pré inscription (L. Caine)
 - Préparation quantité suffisante d'ADN
 - Envoie des ADN
- Notice explicative et lettre « clinique »
- Gestion des laboratoires non ACLF OK
- Pas de test sur plateforme SNP
- **Test par 2 laboratoires**
- **Bon déroulement**
- Merci aux experts pour la rapidité

Nouveauté : envoi d'un tableau synthèse



Evaluation Externe de la Qualité en ACPA

ACLF : Association des cytogénétiiciens de langue française
 : Association loi 1901 déclarée au JO du 12 Août 1987
 Enregistrée sous le numéro de déclaration d'existence 11753796575 - Préfecture de la Région d'Ile-de-France.
 SIRET : 38828499400026 APE : 804C
Présidente : M. ~~Doco-Frenzy~~
Contact : C. ~~Coutton~~ (secrétaire)
Trésorier : I. ~~Luquet~~
Email : infos@eacjf.org

Session : Avril-Juin 2019

Organisme : ACLF

Réf EEQ : ACLFEEQACPA-2019

Prescripteur : Docteur EEQ

EEQ Prénatal 2019

Patient

NOM :	L	Prénom :	B	DDN :	02/09/1989	Sexe :	F
Indication :	RCIU, une agénésie du corps calleux et une cardiopathie complexe à type de tronc commun lors de l'écho T2 à 23SA+2j						
SA :	23+2j						
DDR :	07/11/2018						

Prélèvement

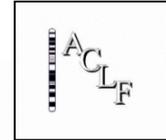
Nature du prélèvement :	Liquide amniotique	Quantité réceptionné :	20ml
Date du prélèvement :	19 avril 2019	Heure du prélèvement :	9h00
Date de réception :	19 avril 2019	Date d'extraction d'ADN :	19 avril 2019
Quantité d'ADN envoyé :	15µl	Concentration :	71.4ng/µl

Date d'envoi de l'échantillon le : mercredi 24 avril 2019

Dosage ADN sur Qubit
Kit d'extraction : ~~MasterPure~~
Logiciel d'extraction : ~~Feature~~ extraction

Pour les plates-formes non Agilent : Envoi d'un aliquot d'ADN

Pour les plates-formes Agilent : ACPA faite sur une lame 8X60 ~~PrécYTONEM~~ d'Agilent.
 Télécharger les fichiers pour l'analyse dont le lien vous sera envoyé le jeudi 25 avril afin qu'il soit accessible pendant 1 semaine.



Evaluation Externe de la Qualité en ACPA

ACLF : Association des cytogénétiiciens de langue française
 : Association loi 1901 déclarée au JO du 12 Août 1987
 Enregistrée sous le numéro de déclaration d'existence 11753796575 - Préfecture de la Région d'Ile-de-France.
 SIRET : 38828499400026 APE : 804C
Présidente : M. ~~Doco-Frenzy~~
Contact : C. ~~Coutton~~ (secrétaire)
Trésorier : I. ~~Luquet~~
Email : infos@eacjf.org

Session : Avril-Juin 2019

Organisme : ACLF

Réf EEQ : ACLFEEQACPA-2019

Prescripteur : Docteur EEQ

EEQ Postnatal 2019

Patient

NOM :	G	Prénom :	G	DDN :	12/03/2018	Sexe :	F
Indication :	Hypotonie, une dysmorphie faciale, une cardiopathie (CIA) et un signe de Peters						

Prélèvement

Nature du prélèvement :	Sang	Quantité réceptionné :	5ml
Date du prélèvement :	5 avril 2019	Heure du prélèvement :	9h00
Date réception :	5 avril 2019	Date extraction :	5 avril 2019
Quantité d'ADN envoyée :	13µl	Concentration d'ADN :	286 ng/µl

Envoi de l'échantillon d'ADN le : mercredi 24 avril 2019

Dosage ADN sur ~~Nanodrop~~
Kit extraction : ~~Nucléospin Blood L~~
Logiciel d'extraction : ~~Feature~~ extraction

EEQ 2019

- Phase de pré inscription
 - Post natal : 39 laboratoires (40 en 2017, 38 2018)
 - Pré natal : 39 laboratoires (36 en 2017, 35 en 2018)
 - Envoi de 38 ADN pour post natal et 5 pour le prénatal
 - En tout 42 laboratoires inscrits
- Phase inscription / soumission / expertise :
mêmes dates

EEQ 2019

- Post natal
 - 39 laboratoires ont souhaité participer
 - 39 laboratoires ont soumis
 - 3 non soumis en 2018

- Prénatal
 - 39 laboratoires ont souhaité participer
 - 39 laboratoires ont soumis
 - 3 non soumis en 2018

EEQ ACPA **DPN** 2019

Prospectif sur données fournies

Sauf pour labo non Agilent

39 dossiers à expertiser
39 dossiers notés

Résultats

Expertise par 2 groupes d'experts (2 x 2)
2 Superviseurs

Chère Collègue, Cher Collègue,

Merci d'avoir accepté de réaliser une analyse chromosomique sur puce à ADN pour **Mme L.B. née le 02/09/1989**, à partir de l'ADN extrait des amniocytes issues de la culture de liquide amniotique.

Pour mémoire, il s'agit d'une patiente âgée de 29 ans primipare primigeste. Le couple n'est pas apparenté et ne présente aucun antécédent.

Lors de l'échographie du 2^{ème} trimestre réalisée à 23SA+2j. a été mis en évidence un RCIU, une agénésie du corps calleux et une cardiopathie complexe à type de tronc commun.

La patiente a bénéficié, après discussion au CPDPN, d'une ponction de liquide amniotique à 24SA.

Le compte rendu d'échographie, les consentements et l'attestation de consultation qui ont été signés sont disponibles dans le dossier clinique.

Bien cordialement.

Dr. EEQ

Pré analytique / qualité

Tous les laboratoires ont pu réaliser l'EEQ

	2016 (32)	2017 (35)	2018 (32)	2019 (39)
 Est ce que la nature du prélèvement a été précisée ?				
Points				
<input checked="" type="radio"/> Oui +1	32 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	32 oui, 0 Non	34 oui, 1 Non
<input type="radio"/> Non 0				

Indication : 2017 : 35 Oui / 0 Non; 2018 : 32 Oui / 0 Non; **2019** : **37 Oui / 2 Non**

Il faut **noter l'indication** : Arrêté du 27 mai 2013 paru le 7 juin 2013

 Au moins un paramètre sur la qualité de l'expérience est-il précisé				
Points				
<input checked="" type="radio"/> Oui +1	2016 (32)	2017 (35)	2018 (32)	2019 (39)
<input type="radio"/> Non 0	32 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	32 oui, 0 Non	38 oui, 1 Non

Au moins 1 paramètre qualité cité mais pas toujours les « normales »

Renseignements

 Niveau de résolution précisé ?	2016 (32)	2017 (35)	2018 (32)	2019 (32)
Points				
<input type="radio"/> Oui +1	30 oui, 2 Non	33 oui, 2 Non	32 oui, 2 Non	38 oui, 1 Non
<input type="radio"/> Non 0				
 Mention des limites de l'examen ?	2016 (32)	2017 (35)	2018 (32)	2019 (39)
Points				
<input type="radio"/> Oui +1	32 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	32 oui, 0 Non	39 oui, 0 Non
<input checked="" type="radio"/> Non 0				

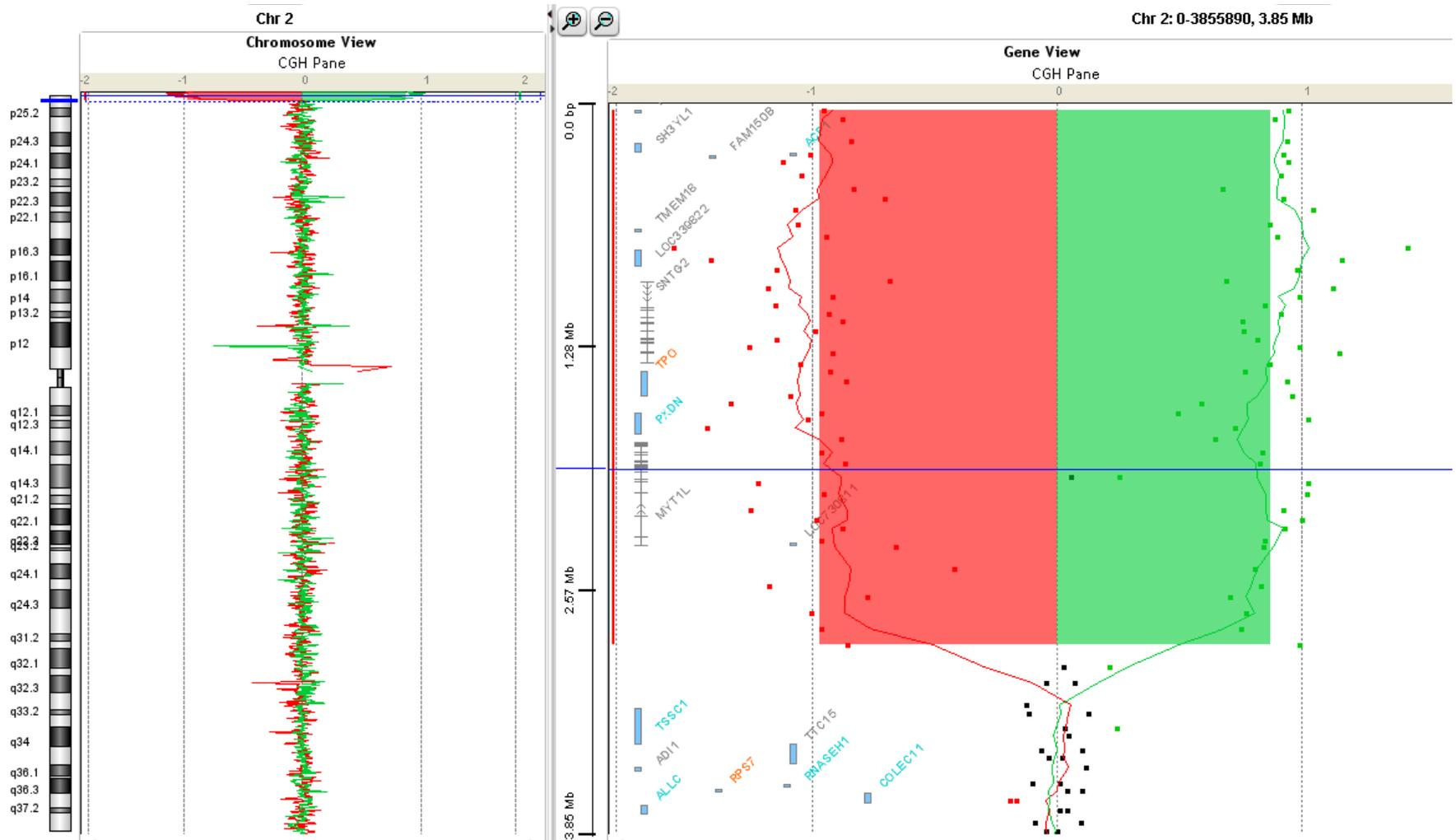
Version du génome 39 / 39 **OK**

Mentionner la résolution théorique / **pratique**. Pas toujours clair

Partie résultat

EEQ prénatal 2019

Délétion en 2p25.3 de 2,8 Mb allant de 42,444 pb à 2,859,209 pb (hg19)



Courbe rouge : Patient en Cy5 – Témoin 1 en Cy3
Courbe verte : Témoin 2 en Cy5 – Patient en Cy3

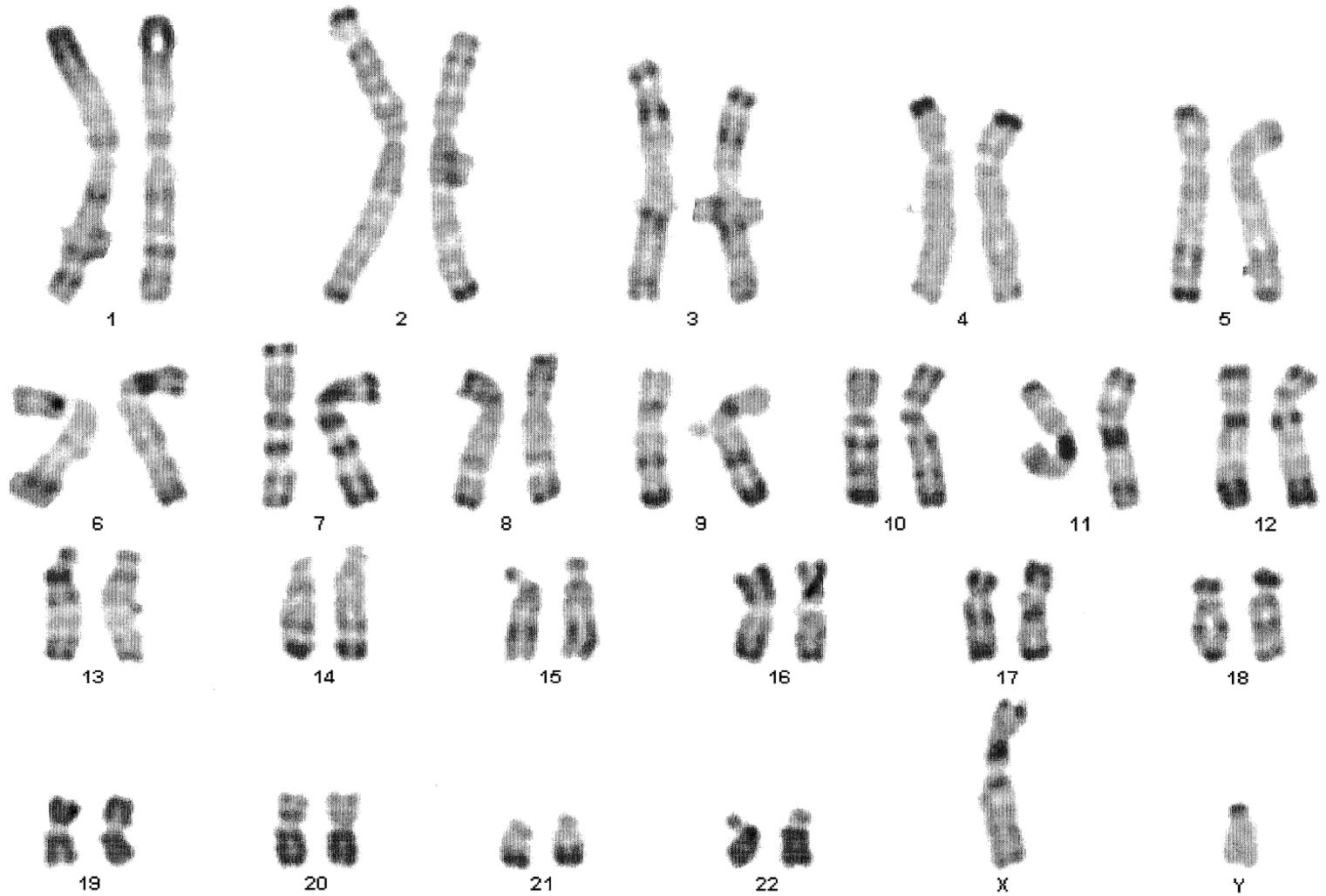
EEQ ACPA prénatal

- Formule ISCN **2016**
- Ne pas sanctionner si l'hétérozygotie n'a pas été notée
- Tolérance +/- 400 kb
- Si un seul des 2 CNV rapporté : non conforme
- Respect du guide des bonnes pratiques

Formules acceptées

- Pour les bornes, cela dépend de la puce et si les personnes ont décrites la perte avec la taille max ou taille min.
- **ISCN 2016**
- arr[GRCh37]
2p25.3(42444_2859209)x1,4p16.3(71522_41856258)x3
- ou
- arr[hg19]
2p25.3(42444_2859209)x1,4p16.3(71522_41856258)x3

46,XY,der(2)t(2;4)(p25.3;p13)



Partie résultat

2016 (32)

2017 (35)

2018 (32)

2019 (39)

 Le résultat est il conforme au résultat attendu (résultat officiel donné lors de l'expertise)

- Points
- Oui +2
 - Non 0

27 oui, 2 +/-

35 oui, 0 non

32 oui, 0 non

37 oui, 2 non

Erreur mineure : espace, virgule

Erreur majeure : plus d'une erreur

1 faute de transcription probable

Formule correcte : 31 / erreur mineure : 6, majeure 1

2017 : Formule correcte : 29 / erreur mineure : 6

 Description claire de l'anomalie (chromosome mentionné, bande chromosomique, taille, perte/gain)

- Points
- Description complète de l'anomalie +2
 - Description incomplète de l'anomalie +1
 - Absence de description ou mauvaise description 0

2016 (32)

31/32

2017 (35)

35/35

2018 (32)

32/32

2019 (39)

22/15

Commentaire sur le résultat

- Citer au moins un **gène**
- **Interpréter** : en relation ou non avec le phénotype
- Caractère **pathogène** ou non
- Conseil génétique
- Vérification **FISH** à privilégier
- Proposition **DPN** ?

Proposition de commentaire

L'étude en ACPA sur l'ADN extrait des amniocytes non cultivés, a permis de mettre en évidence une délétion en 2p25.3 d'environ 2,8 Mb allant de la position génomique 30,341 à 2,859,209 pb (hg19 ou GRCH38) et un gain à type de duplication en 4p16.3 d'environ 41,8 Mb allant de la position génomique 71,552 à 41,929,627 pb (hg19 ou GRCH38) pouvant résulter de la ségrégation à l'état déséquilibré du dérivé de chromosome 2 d'une translocation réciproque entre un chromosome 2 (point de cassure : p25.3) et un chromosome 4 (point de cassure : p13).

Ces CNVs comprennent plusieurs gènes* ayant déjà été rapportés en pathologie. Ce CNV peut expliquer le phénotype mis en évidence chez le fœtus. Il est donc pathogène.

Un conseil génétique et une étude des parents sont nécessaires.

*Gène *PHOX2B* par exemple, mais vu le nombre de gènes et la non spécificité des signes en anténatal je laisserai les points même si aucun gène n'est cité

Vérfications, interprétation

	2016 (32)	2017 (35)	2018 (32)	2019 (39)
<p>i Mention de la nécessité de vérifier le CNV principal par une autre technique. (Peut-être même fait par des labos en qPCR)</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	32 oui, 0 Non	30 oui, 5 Non	28 oui, 4 Non	39 oui, 0 Non
<p>i Parents demandés ?</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	32 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	32 oui, 0 Non	39 oui, 0 Non
<p>i Mention de la présence ou non de gène(s) dans le CNV principal</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	26 oui, 6 Non	35 oui, 0 Non	31 oui, 1 Non	37 oui, 2 Non
<p>i Notion de corrélation génotype / phénotype dans le compte rendu (phrase indiquant si le CNV principal est pathogène ou non) ?</p> <p>Points</p> <p><input checked="" type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	22 oui, 10 Non	33 oui, 2 Non	28 oui, 2 Non	36 oui, 2 Non
<p>i Nombre de CNV total mentionné dans le compte rendu ?</p> <p><input type="radio"/> Oui</p> <p><input checked="" type="radio"/> Non</p>	1 Oui, 31 Non	3 Oui, 32 Non	1 Oui, 26 Non	1 Oui, 30 Non
<p>i Notion de conseil génétique ?</p> <p>Points</p> <p><input checked="" type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	32 Oui, 0 Non	35 Oui, 0 Non	32 Oui, 0 Non	39 Oui, 0 Non

Gestion de l'EEQ

- 3° EEQ DPN sur données
- Difficultés pour avoir assez d'ADN même sur culture
- Des laboratoires ne téléchargent pas à temps les données

Conclusions

- Anomalie trouvée
- Guide bonnes pratiques bien suivi
- Attention à la description de l'anomale
- **Bonnes performances des laboratoires**
Très bon résultat : moyenne des labos
à 18,97

EEQ ACPA **post natal** 2018

39 laboratoires ont soumis

39 dossiers expertisés

Chère Collègue, Cher Collègue,

Merci d'avoir accepté de réaliser une analyse chromosomique sur puce à ADN sur l'ADN extrait des lymphocytes de l'enfant G.G. née le **12/3/2018**, L'ADN a été extrait le 5 avril 2019.

Il s'agit d'une jeune enfant de 13 mois née au terme de 38 SA + 4j avec un PN de 2480, une TN de 45,1 cm et un PCN de 34 cm. En période anténatal avait été identifié au 3^o trimestre un RCIU harmonieux.

Cliniquement elle présente une hypotonie, une dysmorphie faciale, une cardiopathie (CIA) et un signe de Peters.

Les consentements et l'attestation de consultation ont été signés et sont disponibles dans le dossier clinique.

Bien cordialement.

Dr. EEQ

Pré analytique / qualité

Tous les laboratoires ont pu analyser les données d'ACPA

	2016 (36)	2017 (39)	2018 (35)	2019 (39)
 Est ce que la nature du prélèvement a été précisée ?				
Points				
<input checked="" type="radio"/> Oui +1	36 oui, 0 Non	39 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	39 oui, 0 Non
<input type="radio"/> Non 0				

Souvent, il est écrit ADN et non réellement le tissu

Indication : 16 Oui / 11 Non en 2013 2018 : 34 Oui **2019** : **35 Oui 4 Non**

Il faut **noter l'indication** : Arrêté du 27 mai 2013 paru le 7 juin 2013

	2016 (36)	2017 (39)	2018 (35)	2019 (39)
 Au moins un paramètre sur la qualité de l'expérience est-il précisé				
Points				
<input checked="" type="radio"/> Oui +1	35 oui, 1 Non	36 oui, 3 Non	35 oui, 0 Non	38 oui, 0 Non
<input type="radio"/> Non 0				

Au moins 1 paramètre qualité cité mais pas toujours les « normales »

La version du génome est toujours indiquée

2016 (36)

2017 (39)

2018 (35)

2019 (39)

 Le plan de manip est il indiqué sur le compte rendu (ADN témoin, dye swap, trio,...)

Points

Oui +1

Non 0

35 oui, **1 Non**

37 oui, **2 Non**

35 oui, **0 Non**

23 oui, **0 Non**

Mention du Fabricant : **39/39**

Précision du format de puce : **34/34**

2012 : 18 Agilent / 29 = 62 %

2013 : 23 Agilent / 30 = 76 %

2014 : 25 Agilent / 33 = 76 % - 81 %

2015 : 25 Agilent / 33 dont 5 ? (76-90 %)

2016 : 27 Agilent / 36 (75 %)

2017 : 33 Agilent / 39 (84 %) (5 Illumina, 1 Affymétrie)

2018 : 28 Agilent / 35 (80 %)

2019 : 29 Agilent, 1 Affymetrix

Renseignements

 Niveau de résolution précisé ?	2016 (36)	2017 (39)	2018 (35)	2019 (39)
Points				
<input type="radio"/> Oui +1	36 oui, 0 Non	39 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	39 oui, 0 Non
<input type="radio"/> Non 0				
 Mention des limites de l'examen ?	2016 (36)	2017 (39)	2018 (35)	2015 (39)
Points				
<input type="radio"/> Oui +1	35 oui, 1 Non	39 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	39 oui, 0 Non
<input checked="" type="radio"/> Non 0				

Mentionner la résolution théorique / **pratique**. Pas toujours clair

Partie résultat

Anomalie du patient EEQ

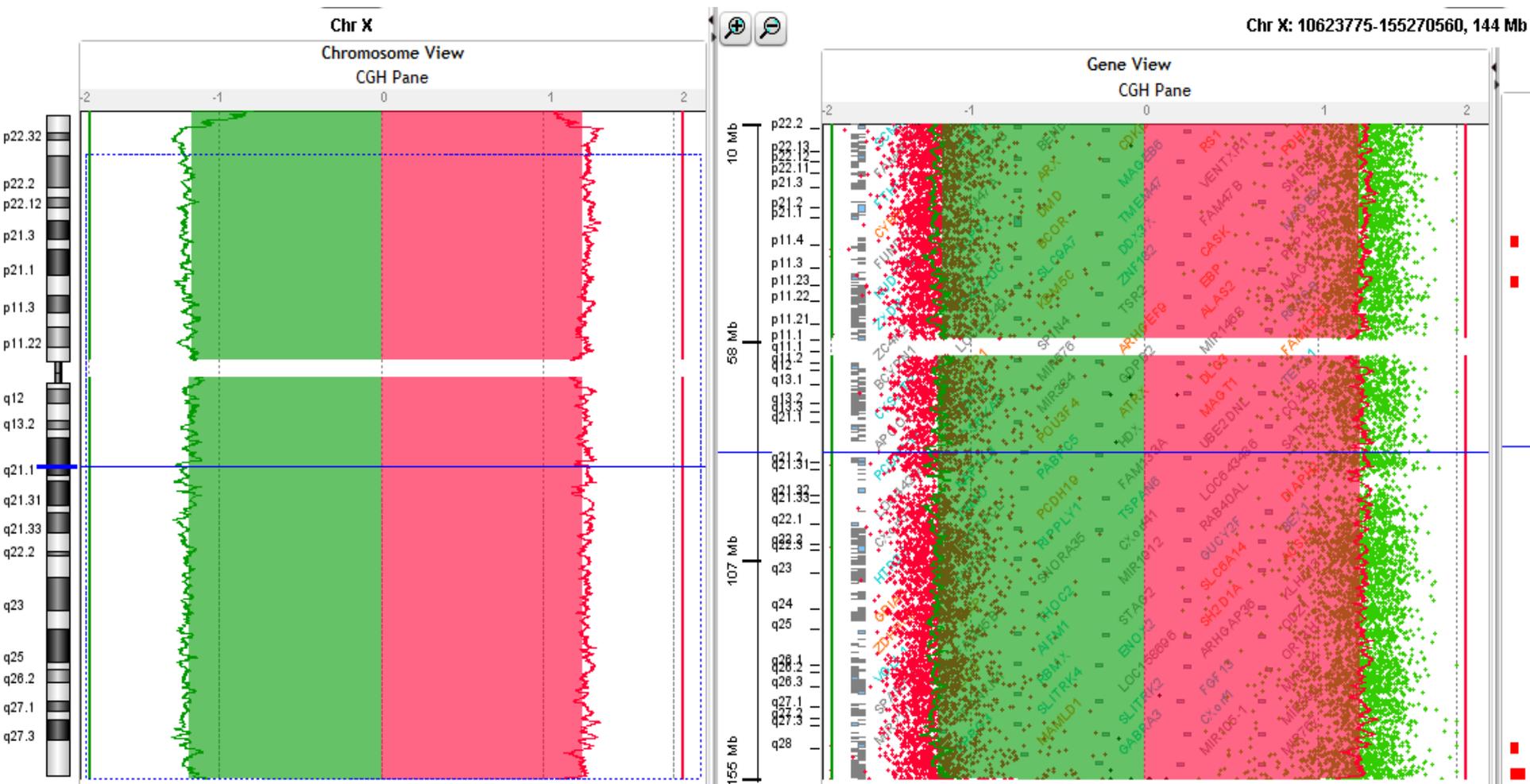
Il fallait trouver

Une pentasomie X

(doute sur tétrasomie/pentasomie acceptée)

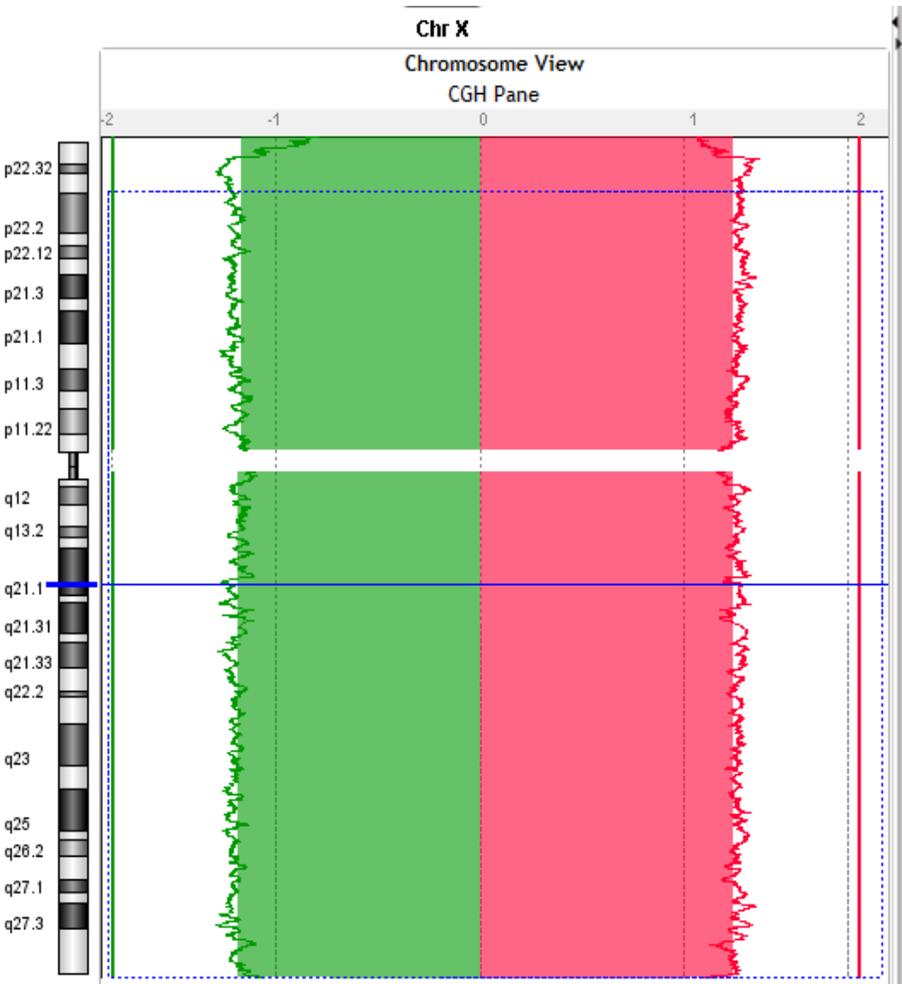
EEQ ACPA postnatal 2019

Gain de tout le chromosome X



Courbe rouge : Patient en Cy5 – Témoin 1 en Cy3
 Courbe verte : Témoin 2 en Cy5 – Patient en Cy3

Un peu de math...

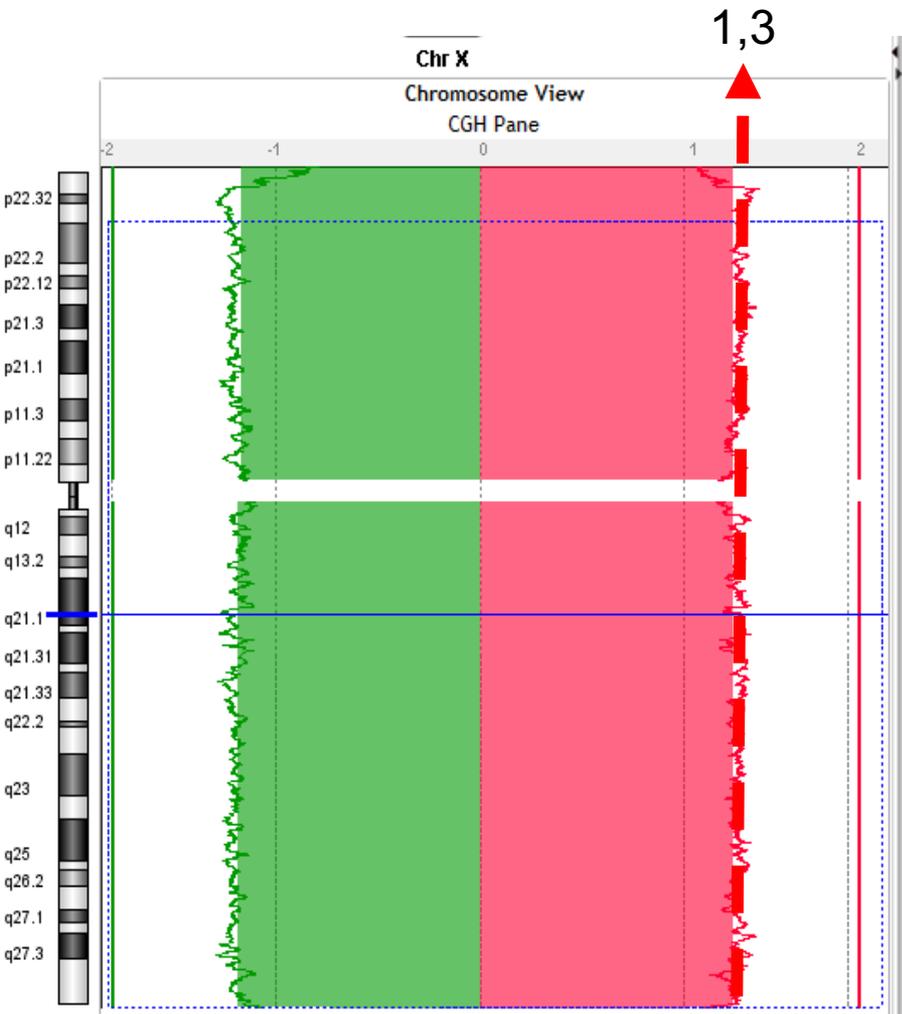


Fille contre fille

$$\begin{aligned}\text{Log}_2 (2/2) &= \text{Log}_2(1) && = 0 \\ \text{Log}_2 (3/2) &= \text{Log}_2(1,5) && = 0,58 \\ \text{Log}_2 (4/2) &= \text{Log}_2(2) && = 1 \\ \text{Log}_2 (5/2) &= \text{Log}_2(2,5) && = 1,32 \\ \text{Log}_2 (6/2) &= \text{Log}_2(3) && = 1,58 \\ \text{Log}_2 (7/2) &= \text{Log}_2(3,5) && = 1,80 \\ \text{Log}_2 (8/2) &= \text{Log}_2(4) && = 2 \\ &\dots && \dots\end{aligned}$$

Courbe rouge : Patient en Cy5 – Témoin 1 en Cy3
Courbe verte : Témoin 2 en Cy5 – Patient en Cy3

Un peu de math...



Fille contre fille

$\text{Log}_2 (2/2) = \text{Log}_2(1)$	$= 0$
$\text{Log}_2 (3/2) = \text{Log}_2(1,5)$	$= 0,58$
$\text{Log}_2 (4/2) = \text{Log}_2(2)$	$= 1$
$\text{Log}_2 (5/2) = \text{Log}_2(2,5)$	$= 1,32$
$\text{Log}_2 (6/2) = \text{Log}_2(3)$	$= 1,58$
$\text{Log}_2 (7/2) = \text{Log}_2(3,5)$	$= 1,80$
$\text{Log}_2 (8/2) = \text{Log}_2(4)$	$= 2$
...	

Donc présence de 5 chromosomes X

Courbe rouge : Patient en Cy5 – Témoin 1 en Cy3
Courbe verte : Témoin 2 en Cy5 – Patient en Cy3

Formule acceptée

- Pour les bornes, cela dépend de la puce et si les personnes ont décrites la perte avec la taille max ou taille min.
- ISCN 2016
- $\text{arr}(X) \times 5$



1

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes.

2

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

3

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes.

4

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes.

5

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes.

6

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

7

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

8

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

9

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes.

10

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

11

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

12

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes.

13

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

14

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes.

15

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

16

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes.

17

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes.

18

A pair of small, acrocentric chromosomes.

19

A pair of small, acrocentric chromosomes.

20

A pair of small, acrocentric chromosomes.

21

A pair of small, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

22

A pair of medium-sized, acrocentric chromosomes, one of which is bent at a right angle.

X

Y

Proposition de commentaire

L'étude en ACPA a permis de mettre en évidence une dysgonosomie compatible avec une pentasomie du chromosome X.

L'analyse en ACPA est en faveur de la présence de 5 copies du chromosome X mais, seule l'analyse du caryotype permettra de déterminer la nature exacte de cette dysgonosomie, notamment son caractère homogène ou en mosaïque.

Ce résultat est compatible avec les signes cliniques rapportés et nécessite un conseil génétique.

49,XXXXXX

BJMG 18 (1), 2015 • 85-92

DOI: 10.1515/bjmg-2015-0010

CASE REPORT

REPORT OF A NEW CASE WITH PENTASOMY X AND NOVEL CLINICAL FINDINGS

Demirhan O^{1,*}, Tanriverdi N¹, Yilmaz MB¹, Kocaturk-Sel S¹,
Inandiklioglu N¹, Luleyap U¹, Akbal E¹, Comertpay G¹, Tufan T¹, Dur O²



Figure 1. Front and side view of infant's face. Note mongoloid slant, epicanthus, microcephaly, low-set and upward ears and micrognathia

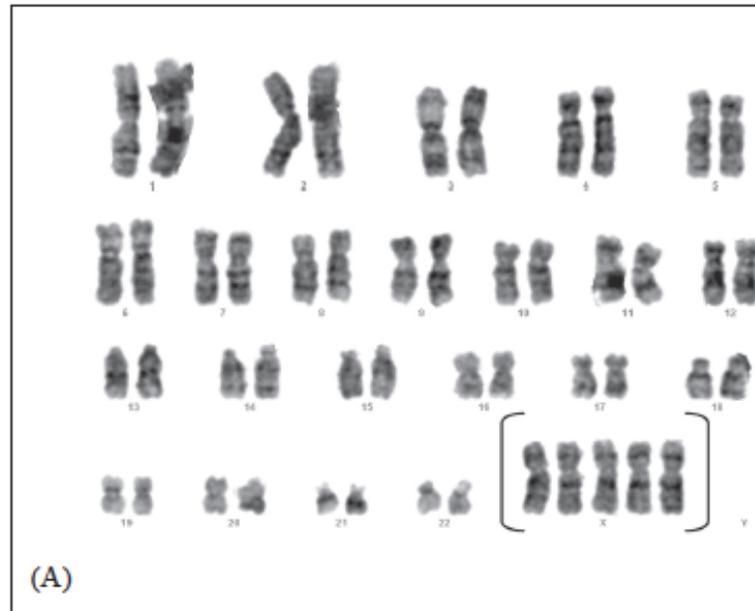


Table 1. Pattern of malformations in 20 patients with the pentasomy X syndrome (number of patients who had a specific phenotypic feature/number of evaluated patients for a specific feature) versus phenotypic features observed in our proband [1,8,9,11,12,14,16].

Phenotypic Features in the Literature	Observed/ Evaluated	Our Proband	Phenotypic Features in the Literature	Observed/ Evaluated	Our Proband
Performance			Limbs		
postnatal growth deficiency	9/17	[+]	elbow defects	7/20	[-]
developmental delay	10/17	[+]	micromelia	5/20	[-]
mental retardation	3/6	?	fifth finger clinodactyly	10/20	[-]
Facial Features			low dermal ridge count	9/15	[-]
mongoloid slant	2/7	[+]	positional foot deformities	410/19	[-]
midfacial hypoplasia	2/7	[-]	hyperextensible elbow joints	2/7	[-]
ocular hypertelorism	13/20	[-]	valgus of the feet	1/6	[-]
microcephaly	8/17	[+]	small hands/feet	1/6	[-]
epicanthal folds	1/19	[-]	Congenital Heart Disease	9/20	[+]
upward slanting palpebral fissures	8/19	[-]	Skeletal Anomalies		
hypertelorism	2/6	[-]	proximal radioulnar synostosis	2/6	[-]
ear anomalies	11/20	[+]	hand arachnodactyly	1/6	[-]
depressed nasal bridge	1/6	[-]	hyperlaxity of joints	2/7	[-]
flat nasal bridge	1/6	[-]	thenar atrophy	1/6	[+] ^a
flat upturned nose	1/6	[-]	Neurological Anomalies		
micrognathia	2/6	[+]	hypotonia	4/7	[+]
retrognathia	3/7	[-]			
cleft palate	1/6	[-]			
short neck	9/20	[-]			
dental anomalies	7/18	[-]			

[+]: present, [-]: absent.

^a Novel feature observed in our proband.

Partie résultat

2016 (36)

2017 (39)

2018 (35)

2019 (39)

 Le résultat est il conforme au résultat attendu (résultat officiel donné lors de l'expertise)

Points

- Oui +2
- Non 0

35 oui, 1 non

39 oui, 0 non

34 oui, 1 non

34 oui, 5 non

Erreur mineure : espace, virgule

Erreur majeure : plus d'une erreur

1 faute de transcription probable

Formule : correcte : 37 / erreur mineure : 2 / majeure : 0

2017 29 / erreur mineure : 6 / majeure : 2

2018 : Formule correcte : 33 / erreur mineure : 1, majeure 1

 Description claire de l'anomalie (chromosome mentionné, bande chromosomique, taille, perte/gain)

Points

- Description complète de l'anomalie +2
- Description incomplète de l'anomalie +1
- Absence de description ou mauvaise description 0

34/39 complète, 4/39 incomplète, 1/39 mauvaise

Commentaire sur le résultat

- 20 laboratoires ont cité au moins 1 gène
- **Interpréter** : en relation ou non avec le phénotype
- Caractère **pathogène** ou non
- Conseil génétique
- Vérification **FISH** à privilégier
- Proposition **DPN** ?

- Facteur de susceptibilité ?

Vérfications, interprétation

	2016 (36)	2017 (359)	2018 (35)	2019 (39)
<p>i Mention de la nécessité de vérifier le CNV principal par une autre technique. (Peut-être même fait par des labos en qPCR)</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	34 oui, 2 Non	35 oui, 4 Non	33 oui, 2 Non	38 oui, 0 Non
<p>i Parents demandés ?</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	36 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	24 oui
<p>i Mention de la présence ou non de gène(s) dans le CNV principal</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	26 oui, 10 Non	39 oui, 0 Non	32 oui, 3 Non	20 oui
<p>i Notion de corrélation génotype / phénotype dans le compte rendu (phrase indiquant si le CNV principal est pathogène ou non) ?</p> <p>Points</p> <p><input checked="" type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	35 oui, 1 Non	35 oui, 4 Non	32 oui, 3 Non	37 oui, 1 Non
<p>i Nombre de CNV total mentionné dans le compte rendu ?</p> <p><input type="radio"/> Oui</p> <p><input checked="" type="radio"/> Non</p>	4 Oui, 32 Non	1 Oui, 38 Non	1 Oui, 34 Non	17 Oui, 5 Non
<p>i Notion de conseil génétique ?</p> <p>Points</p> <p><input checked="" type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	36 Oui, 0 Non	39 Oui, 0 Non	35 Oui, 0 Non	39 Oui, 0 Non

Conclusions

- Anomalie trouvée, parfois difficilement
- Si la technique ne permet de dénombrer le nombre de chromosome X, le mettre dans les limites de l'examen
- Guide bonnes pratiques bien suivi
- **Bonnes performances des laboratoires : Très bon résultat (moyenne labo à 18,63 (2018 : 18,57 2017: 18,05))**
- **Stabilisation des performances des laboratoires**

Remerciements

- **Martine Doco, Jean Michel Dupont... : Certification**
- **Pascal Chambon**, et son équipe : validation des cas.
- ACLF, Médifirst, Cyril Sarrauste de Menthiere
- Experts :
 - **Claire Beneteau, Guillaume Jedrazak, Sandra Chantot, Eva Pipiras, Cédric Le Caignec**
 - **Chantal Missirian, Aurélie Coussemont, Morgane Plutino, Véronique Satre**
- Equipe ACPA Lyon
 - **Audrey Labalme, Eudeline Alix, Laurence Caine**

Je passe la main

- Merci de votre confiance depuis 2011 et merci à mon équipe pour l'organisation de ces EEQ
- L'ACLF recherche des volontaires pour organiser les prochains EEQ ACPA
- Merci !

Guidelines for medical intepretation

European Journal of Human Genetics (2019) 27:1–16
<https://doi.org/10.1038/s41431-018-0244-x>



POLICY



European guidelines for constitutional cytogenomic analysis

Marisa Silva¹  • Nicole de Leeuw² • Kathy Mann³ • Heleen Schuring-Blom⁴ • Sian Morgan⁵ • Daniela Giardino⁶ • Katrina Rack⁷ • Ros Hastings⁷

Received: 31 October 2017 / Revised: 26 June 2018 / Accepted: 17 July 2018 / Published online: 1 October 2018

© The Author(s) 2018. This article is published with open access

There are several designs and array platforms available containing at least 60,000 oligonucleotide probes onto which a mix of a differentially labelled test and reference DNA sample is hybridised. A diagnostic array platform should achieve a resolution of at least 400–600 kb for pre-natal [21, 22] and 200–400 kb for postnatal referrals of developmental delay and congenital anomalies [23, 24]. bacterial artificial chromosome (BAC) array platforms are therefore no longer considered suitable for routine pre- and postnatal diagnostics. Many of the array platforms now is hybridised onto a SNP-based array. The digital array data from each SNP-based array experiment can subsequently be selected to perform so-called ‘in silico’ array CGH analysis. With genome-wide SNP-based array analysis it is possible to not only determine the relative amount of numerous DNA targets to detect CNVs (as in Oligo arrays), but also to genotype each DNA target encompassing a SNP. The

The laboratory should clearly state in their laboratory documents the theoretical resolution of their array platform, determined in large by the number of the probes on the array and the spacing between them. Because many of the probes are not spaced uniformly it is better, if possible and applicable, to refer to the 'average' resolution, differentiating between the targeted and the backbone resolution.

The practical resolution of an array expresses the ability to detect aberrations of a given (minimum) size. The detection criteria (i.e., the minimum size and number of probes to call a CNV), as well as the reporting criteria (i.e., size and sort of a CNV, as well as its gene content) should also be included in the laboratory standard operating documents.

of miscarriage and foetal abnormality. The minimum concentration and amount of input DNA for array depends on the array platform used, but the DNA concentration is preferably ≥ 70 ng/ μ l.

Each array experiment should meet the laboratory's defined minimally required quality criteria, such as SD of the intensity ratios, SNP-QC (quality of the SNP allele data), and 'waviness' or GC (nucleotides) metric [23, 25].

The array results should be summarised in the latest ISCN and described in a clear and concise way, using correct terminology (dominant, recessive, heterozygous, homozygous, hemizygous, etc.). Class 1 and 2 variants are not to be included in the final report, unless, for example, it concerns a benign CN loss encompassing a recessive disease gene matching the clinical phenotype of the patient. One such example is a common 130-kb CN loss in 2q13 encompassing the *NPHP1* gene. Even though a heterozygous loss is frequently encountered in healthy individuals and hence classified as a (likely) benign CNV, a homozygous loss will cause nephronophthisis type I, a recessive cystic kidney disease (OMIM #256100). The accuracy of the CNV size(s) reported should be in line with the platform's practical resolution. If appropriate, the CNV's clinically relevant genes related to the referral reason and/or clinical features of the patient analysed

are mentioned in the report. It is recommended to clearly state whether or not the reported finding could be causative for the clinical phenotype of the patient. In the case of a clearly defined associated phenotype, not only the respective gene(s) or established deletion/duplication region should be stated, but it is helpful to also include more information/references, i.e., the syndrome name (if applicable), respective OMIM number(s) and/or recent and relevant (review) papers for additional information. References may be added to the report, as long as these are not too old or generic, and should be cited in a format that allows the reader to easily identify the original article. A schematic representation of the aberrant region(s) and its gene content may be included for illustration. It is good practice to suggest suitable follow-up testing in patient and/or parents and clearly state, which samples are required for these specific test(s).

AOH should only be mentioned in the report if significantly increased from normal [31]:

- A single region of homozygosity (ROH) ≥ 10 Mb, which may be an indication for uniparental heterodisomy (UPD) or identity by descent (IBD);

- $> 1\%$ homozygous stretches on the autosomal genome (excluding X and Y), which may be an indication for parental consanguinity, hence an increased risk for a mutated, recessive disease gene.

Prenatally a CNV should be reported if it is consistent with the ultrasound findings as it will possibly affect the management of the pregnancy or a future individual or the family and is actionable. However, care should be taken when interpreting the identification of known pathogenic CNVs in a prenatal context in the absence of ultrasound anomalies as there is clinical ascertainment bias within the postnatal population [30].