

Résumé des changements dans la version 2010 du Guide de Bonnes Pratiques en Cytogénétique

Partie Commune

A. GENERALITES

2.3. Dispositif actuel sur les « caractéristiques génétiques » de la personne

Décret [n° 2008-321 du 04 Avril 2008](#) relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreinte génétique à des fins médicales.

Autres dispositions

- Arrêté du [23 juin 2009](#) fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21
- Arrêté du [23 juin 2009](#) relatif à l'information, à la demande et au consentement de la femme enceinte à la réalisation d'une analyse portant sur les marqueurs sériques maternels et à la réalisation du prélèvement et des analyses en vue d'un diagnostic prénatal *in utero* prévues à l'article R. 2131-1 du code de la santé publique, modifié par l'arrêté du [19 Février 2010](#).
- L'article [L1131-1](#) du code de la Santé Publique précise les conditions d'information des membres de la famille en cas de découverte d'une anomalie génétique grave.

2. 4. Nomenclature des actes de cytogénétique

2. 4.1. Cytogénétique constitutionnelle

Décision du [6 Juillet 2009](#) de l'Union nationale des Caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations prises en charge par l'assurance maladie, modifiant les indications du caryotype foetal.

2.4.3. Nomenclature des actes en BHN

Depuis le 1er Janvier 2009, une nomenclature harmonisée au niveau national des actes hors Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM), dite nomenclature de Montpellier (http://www.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R300/rubrique.jsp) s'impose aux services hospitaliers. Cette nomenclature est destinée à valoriser les actes innovants utilisés en diagnostic (ce qui exclu les actes réalisés dans le cadre de protocoles de recherché ou pour lesquels aucun résultat signe n'est rendu au prescripteur) via les MIGAC (Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation). Cette nomenclature est révisée régulièrement (une à deux fois par an) pour tenir compte des évolutions rapides de l'état de l'Art.

B. COMPLEMENT GENERAL AU GBEA

5. 3. Autres techniques

L'évolution très rapide des connaissances et des techniques impose, dans chaque laboratoire, une réflexion et un effort de mise en place et de validation de nouvelles technologies : CGH array, PCR quantitative, MLPA...

Un guide de Bonnes pratiques pour la CGH array est en préparation pour aider à la mise en place dans les laboratoires.

6. RESULTATS

La feuille de résultat doit se conformer aux instructions du GBEA, de l'Agence de la Biomédecine et répondre aux exigences des CQE et du décret [n° 2000-570 du 23 juin 2000](#) fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales et modifiant le code de la santé publique.

Le résultat sera adressé au médecin prescripteur, en respectant la confidentialité.

L'information des collatéraux en cas d'anomalie génétique grave est réalisée selon les instructions de l'article [L131-1](#) du Code de la Santé Publique.

6.1. La formulation des résultats

La feuille de Compte rendu (CR) des résultats doit préciser d'après la norme ISO 15189

- l'identification de l'analyse,
- l'identification du laboratoire ayant édité le CR,

- l'identification du patient,
- l'identification du prescripteur ainsi que son adresse,
- la date du prélèvement
- la date de réception par le laboratoire
- la date de réponse du CR.
- l'origine ou le type tissu examiné,
- les résultats de l'analyse, avec formule chromosomique selon l'ISCN en vigueur ;
- l'interprétation du résultat : il faut expliquer en clair les remaniements chromosomiques observés, préciser l'aspect équilibré ou déséquilibré pour les anomalies de structure et tout autre commentaire pertinent pour la compréhension de la formule.

6.1.3 Pour la cytogénétique moléculaire : -

- l'identification, la nature et le locus des sondes
- le nombre de mitoses et/ou de noyaux examinés

6.2. Les commentaires et la conclusion

La conclusion décrira en clair la ou les anomalies significatives. Si un variant est signalé, son caractère non pathologique doit être clairement indiqué. Si la qualité de l'examen est en dessous des standards fixés ([cf annexe 6](#)), ce fait doit être signalé et les limites du résultat expliquées.

Un commentaire expliquera dans la mesure du possible les conséquences phénotypiques. Ce commentaire peut-être détaillé dans une lettre jointe au médecin prescripteur. Il précisera qu'un conseil génétique doit être proposé ou réalisé en cas d'anomalie constitutionnelle.

Il mentionnera l'absence de renseignements cliniques si nécessaire

8. STOCKAGE ET ARCHIVAGE

8.1. Documents administratifs

Les comptes rendus d'analyses de biologie médicale et leur commentaire explicatif sont conservés par les laboratoires pendant une durée de trente ans (décret [2000-570 du 23 juin 2000](#) et art [R1131-20 du décret 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.

Concernant les mineurs, la durée de conservation serait de trente ans après la majorité de l'enfant (d'après un document publié par le service des Archives de l'APHP).

Pour le diagnostic prénatal, aucune durée « officielle » de conservation n'a été retrouvée dans les textes officiels consultés (ce qui ne veut pas dire qu'une telle information n'existe pas !), nous recommandons donc de garder les documents administratifs pour une durée égale de trente ans.

La confidentialité doit être assurée. Les pièces ou les armoires doivent être fermées à clef. Les documents informatiques doivent être sauvegardés et un double doit être conservé dans un local différent.

8.2. Documents et matériels biologiques

8.2.1. Images

3 Caryotypes et au moins 1 exemplaire de toute image complémentaire ayant contribué au diagnostic, sous n'importe quel support permettant une réanalyse pendant 30 ans.

8.2.2. Lames

Conservation des Lames ayant servi au diagnostic:

- 1 an en prénatal,
- jusqu'au rendu du résultat en postnatal

8.2.3. Matériel Biologique

Tous matériels permettant une analyse complémentaire et inutilisés à l'issue de l'analyse : par exemple culot cellulaire, lames blanches, ADN etc..

Les durées de conservation minimales recommandées sont de

- 9 mois en prénatal à compter de la date du prélèvement
- 5 ans en postnatal pour un enfant (moins de 15 ans et 3 mois : définition légale) et pour tous les retards mentaux et syndrome malformatifs.

Dans les autres situations cliniques, la conservation de matériel n'est pas indispensable et sa mise en place laissée à l'appréciation du laboratoire.

Cytogénétique postnatale

B. REALISATION DES EXAMENS

Il est souhaitable que les laboratoires participent à un **Contrôle de Qualité Externe (CQE)** et assurent l'application de mesures correctives si elles ont été préconisées par le comité d'experts.

4.3. Transport

Le transport doit répondre aux conditions ADR ([Accord européen relatif au transport international des marchandises Dangereuses par la Route](#)). Les échantillons doivent être acheminés au laboratoire à température ambiante (pas de glace), le plus rapidement possible. En cas d'expédition, le mode d'acheminement choisi doit idéalement permettre une réception par le laboratoire dans les 24 heures.

4.7. Les syndromes d'instabilité chromosomique et les maladies cassantes

Les recherches de maladies cassantes concernent le diagnostic cytogénétique de la Maladie de Fanconi, de l'Ataxie-Télangiectasie, des Syndromes de Bloom et de Nijmegen. D'autres pathologies peuvent être concernées dans le cadre de recherches translationnelles.

Les demandes sont coordonnées dans le cadre du Réseau INCa « Maladies cassantes de l'ADN » et recensées dans la base CYMCA (CYtogénétique des Maladies Cassantes), développée au sein de l'application CEMARA (CEntre de Maladies Rares) (<https://cemara.org/presentation/show.jsp>).

En 2010, 29 laboratoires répartis au niveau national participent au réseau CYMCA (annexe 1). Il est recommandé que les demandes de recherche de maladies cassantes soient adressées à l'un de ces laboratoires.

Contacts :

Dr. Jérôme Couturier, Institut Curie, Paris (jerome.couturier@curie.net)

Dr. Jean Soulier, Hôpital Saint-Louis, Paris (jean.soulier@sls.aphp.fr)

Pr. Dominique Stoppa-Lyonnet, Institut Curie, Paris (dominique.stoppa-lyonnet@curie.net)

7. TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE

Les techniques telles que qPCR, MLPA, QMPSF etc... peuvent s'avérer nécessaires. Dans ce cas, l'agrément de Génétique Moléculaire est nécessaire, soit l'agrément «non limité», soit l'agrément limité aux «analyses de Biologie Moléculaire appliquées à la cytogénétique»

8. RESULTATS

Le délai de réponse habituel du laboratoire ne devrait pas dépasser 15 jours. Cependant, ce délai peut être plus important en cas d'anomalie chromosomique complexe et ou difficile à caractériser.

Cytogénétique prénatale

3. LIQUIDE AMNIOTIQUE (Conditions optimales) :

3.1. Analyse cytogénétique conventionnelle

La méthode in situ est à privilégier. La trypsination doit se faire à partir d'un flacon comportant au moins 12 colonies ; en dessous de 8 colonies exploitables, la validité du résultat doit être appréciée par le cytogénéticien responsable en fonction de l'indication.

La culture se fera en double (**MINIMUM 2 BOITES DE CULTURE**ensemencées avec 2 milieux différents de façon à éviter les contaminations manuelles, dans 2 incubateurs différents). La culture sera maintenue jusqu'au compte-rendu écrit.

L'ensemencement doit se faire échantillon par échantillon.

Milieux différents = milieux reconstitués à partir de deux flacons source différents livrés par un fournisseur. Si le flacon source est aliquoté au laboratoire, deux aliquots du même flacon source ne peuvent être considérés comme des milieux différents.

4. VILLOSITES CHORIALES (Conditions optimales) :

L'analyse en deux temps associant un examen direct et une culture à long terme est souhaitable.

L'examen direct est laissé au choix du cytogénéticien : FISH, PCR ou caryotype direct.

8. ANALYSE PAR FISH OU AUTRES TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE (QF-PCR, QMPSF...)

Elles peuvent être proposées en fonction des conditions d'indication et d'interprétation. La feuille de résultats doit indiquer qu'il s'agit de résultats partiels ne donnant un renseignement que sur les loci testés, que ce type d'analyse ne remplace en aucun cas le caryotype qui sera fait obligatoirement par ailleurs.

Il est à noter que les techniques QF-PCR et QMPSF ou MLPA sont soumises à l'agrément de Génétique Moléculaire (agrément non limité ou limité aux analyses de biologie moléculaire appliquées à la cytogénétique)

ANNEXES

Ajout des arbres décisionnels