

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Mucoviscidose (gène CFTR)
Hémochromatose (gène HFE)
Thrombophilies (gènes F2 et F5)

Caractéristiques génétiques à des fins médicales

05CGM1

Jocelyne OTZ (Afssaps)
Martine ALHENC-GELAS (Hôpital européen Georges Pompidou - Paris)
Véronique DAVID (CHU de Rennes)
Claude FEREC (CHU de Brest)

Expédition : 25 mai 2005

Clôture : 27 juin 2006

Edition des compte-rendus individuels : 03 octobre 2005

Paramètres contrôlés :

MUC001, MUC002, MUC003 : recherche des mutations du gène CFTR

HFE001, HFE002, HFE003 : recherche des mutations du gène HFE

THR001, THR002, THR003, THR004 : recherche des mutations des gènes F2 et F5

Nombre de laboratoires concernés* : 94

Nombre de laboratoires participants** : 86

* Laboratoires ayant déclaré à l'Afssaps pratiquer les analyses concernées par l'envoi

** Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l'opération

Résumé de l'opération

En mai 2005, l'Afssaps a organisé la première opération « Caractéristiques génétiques à des fins médicales » du Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Les analyses de cette opération sont celles qui participent au diagnostic des maladies suivantes : mucoviscidose (gène CFTR), hémochromatose (gène HFE) et thrombophilies (gènes F2 et F5).

Des solutions d'ADN déjà extrait ont été adressées aux laboratoires pour recherche des mutations du gène CFTR (3 échantillons par laboratoire), du gène HFE (3 échantillons par laboratoire), du gène F2 et du gène F5 (4 échantillons par laboratoire). Chaque échantillon correspondait à un cas clinique décrit brièvement.

Pour chaque échantillon, les laboratoires devaient indiquer les mutations recherchées, les mutations trouvées et préciser les réactifs ou les techniques utilisés ; un laboratoire pouvait citer une ou plusieurs techniques et/ou réactifs pour un échantillon. Pour conclure, ils devaient indiquer le génotype trouvé et le commenter en fonction du cas présenté.

100% des génotypes trouvés par les laboratoires étaient conformes aux génotypes attendus pour les échantillons pour recherche des mutations des gènes CFTR et HFE ; 99% des génotypes trouvés par les laboratoires étaient conformes aux génotypes attendus pour les échantillons pour recherche des mutations des gènes F2 et F5.

En conclusion, les résultats de cette première opération « génétique moléculaire » du Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale sont satisfaisants.

Méthode statistique et expression des résultats

Pour chaque échantillon, les laboratoires devaient indiquer le génotype trouvé. Cependant, aucune pré-formulation du génotype trouvé n'était proposée ; aussi, les tableaux de résultats présentent les nombres et/ou des pourcentages de génotypes « semblables ».

Les mutations et les génotypes sont exprimés selon la nomenclature internationale et/ou usuelle ; cependant, pour la lisibilité de certains tableaux, les génotypes sont exprimés sous forme littérale (tableaux II, VI, X)

MUC001, MUC002, MUC003 Mucoviscidose (gène CFTR)

Définition des échantillons

Les échantillons MUC001, MUC002 et MUC003 sont des solutions d'ADN déjà extrait ; à chacun des échantillons correspond un cas brièvement décrit (tableau I).

tableau I – définition des échantillons

| Echantillon | Mutation | Génotype | Cas |
|-------------|--|--|--|
| MUC001 | delF508 (p.Phe508del) | delF508/delF508 (p.Phe508del/p.Phe508del) | L'enfant MUC001, âgé de 3 mois, né de parents français actuellement en coopération au Sénégal, souffre depuis 2 mois de diarrhées chroniques et présente un retard staturo-pondéral à (-2SD). Le test de la sueur est à 60 mmol/l. |
| MUC002 | Absence de la mutation del F508 (p.Phe508del) | F508/F508 (p.Phe508/p.Phe508) | Monsieur MUC002, né le 16/05/1980, a un frère atteint de mucoviscidose (génotype: F508del homozygote). |
| MUC003 | delF508 (p.Phe508del) G551D (p.Gly551Asp) | delF508/G551D (p.Phe508del/p.Gly551Asp) | MUC003 est de l'ADN extrait de cellules de liquide amniotique de Madame Y qui est enceinte (22ème semaine d'aménorrhée). L'examen échographique du fœtus révèle la présence d'une image d'intestin hyperéchogène. Il n'y a pas d'antécédent de maladie héréditaire dans la famille de Madame Y et de son conjoint. |

Résultats des participants

En l'absence d'une liste pré-établie, les génotypes reportés par les laboratoires ont été encodés pour être exploités ; ils sont présentés dans le tableau II.

tableau II – génotypes exprimés

| Echantillon | Génotype | Nombre de génotypes semblables/génotypes exprimés (%) |
|-------------|--|---|
| MUC001 | delF508/delF508 (ou delF508 homozygote) | 29/29 (100%) |
| MUC002 | aucune mutation du gène CFTR détectée | 29/29 (100%) |
| MUC003 | delF508/G551D (ou delF508/ G551D hétérozygote composite) | 27/27 (100%) |

Les laboratoires ont cité un ou plusieurs réactifs ou techniques (tableau III) ; les réactifs commerciaux sont les plus cités (62% des dispositifs). En fonction des cas, le nombre de mutations recherchées varie de 1 à 36.

tableau III – réactifs ou techniques utilisés

| Réactif ou technique | Nombre d'utilisateurs |
|--|-----------------------|
| PCR- RFLP (protocole "local") | 1 |
| PCR- SSP (protocole "local") | 1 |
| séquençage | 2 |
| PCR-hétéroduplex ou PCR-PAGE (protocole "local") | 7 |
| PCR-DGGE (protocole "local") | 1 |
| PCR-DHPLC (protocole "local") | 1 |
| PCR non précisée | 1 |
| ABBOT - CYSTIC FIBROSIS v3 - GENOTYPING ASSAY | 7 |
| ABBOT - CYSTIC FIBROSIS v2 - GENOTYPING ASSAY | 1 |
| INNOGENETICS - CFTR TWIN SET | 8 |
| INNOGENETICS - INNO-LiPA CFTR19 | 2 |
| TEPNEL - ELUCIGENE CF30 | 5 |

Les laboratoires avaient la possibilité de commenter leurs résultats (mutation détectée, génotype trouvé) ; compte tenu de la diversité des commentaires, il n'est pas possible de les reproduire ici dans leur intégralité, on notera seulement que 90% (26/29) laboratoires ont commenté au moins un de leurs résultats.

Les commentaires-types attendus, compte tenu de la définition des échantillons (cf. tableau I) figurent dans le tableau suivant (tableau IV).

tableau IV : commentaires-types attendus

| Echantillon | Commentaire-type attendu |
|-------------|--|
| MUC001 | Le génotype confirme le diagnostic de mucoviscidose. L'étude de ségrégation familiale des mutations est nécessaire pour confirmer l'homozygotie delF508. Une consultation de conseil génétique est nécessaire. |
| MUC002 | Le sujet est non porteur de la mutation F508del (p.Phe508del) qui se transmet dans sa famille. Il n'y pas lieu d'étudier sa conjointe. Il n'y a pas de risque que le sujet transmette le gène de la mucoviscidose. |
| MUC003 | Le génotype confirme le diagnostic de mucoviscidose. Une consultation de conseil génétique est nécessaire. |

Commentaires

En ce qui concerne les génotypes observés, l'ensemble des laboratoires ayant participé à cette opération ont répondu correctement : il n'y a eu aucune erreur de diagnostic moléculaire.

En ce qui concerne les commentaires des laboratoires à propos des génotypes qu'ils ont trouvés, d'un point de vue général, on constate une assez grande hétérogénéité dans les réponses apportées. Cette hétérogénéité traduit une différence dans les habitudes et les relations que les laboratoires ont tissé avec leur réseau de cliniciens. Il est clair que le rendu du résultat à un confrère généticien qui connaît parfaitement la pathologie sera plus laconique que le commentaire adressé à un médecin généraliste ou à un gynécologue qui est plus éloigné et prend plus rarement en charge une telle pathologie.

Il faut aussi noter qu'il s'agit du premier exercice de ce genre pour nombre de laboratoires et il n'était pas fait de recommandations particulières quant aux modalités de rédaction des commentaires.

Dans le paragraphe suivant, l'analyse des génotypes ou des commentaires est détaillée échantillon par échantillon.

MUC001

Il s'agissait d'établir un diagnostic de mucoviscidose sur un nourrisson souffrant de diarrhées chroniques et présentant un retard staturo-pondéral et un test à la sueur à 60 mmol/l.

Pour ce qui concerne les génotypes, les deux écritures pour qualifier la délétion de la phénylalanine en position 508 dans la protéine CFTR sont admises. On propose aujourd'hui d'associer les deux écritures delF508 et p.Phe508del.

Au total : 27 laboratoires ont décrit l'homozygotie delF508 de façon classique, 2 ont proposé p.Phe508del.

Au niveau du commentaire, il était licite de souligner trois points :

- a. Le génotype confirme le diagnostic de mucoviscidose
 - b. L'étude de ségrégation familiale (étude des parents) est nécessaire pour affirmer l'homozygotie delF508
 - c. Une consultation de conseil génétique doit être proposée aux parents
- 12 laboratoires ont répondu aux trois points attendus
 - 10 laboratoires ont répondu à 2 items
 - 3 laboratoires ont répondu positivement à 1 item
 - 4 laboratoires n'ont pas fait de commentaires.

On peut penser que certains responsables de laboratoires écrivant à leur généticien n'ont probablement pas jugé nécessaire de noter l'item : « un conseil génétique est à prévoir ».

MUC002

Il s'agissait d'établir le statut génétique du frère d'un patient atteint de mucoviscidose (delF508/delF508).

On attendait que les commentaires comportent les 3 items suivants :

- a. Le sujet est non porteur de la délétion F508del (p.Phe508del) qui se transmet dans sa famille
- b. Il n'y a pas lieu d'étudier sa conjointe dans le cadre d'un projet parental
- c. Un conseil génétique éclairé doit être apporté

On peut noter que 23 laboratoires ont rapporté l'item (a.) qui dans ce cas est primordial ; 1 de ces 23 laboratoires a rapporté les 3 items.

Trois laboratoires n'ont pas fait de commentaires.

MUC003

Il s'agissait d'un diagnostic de mucoviscidose *in utero* sur signe d'appel échographique d'une image d'intestin hyperéchogène.

On attendait deux items de commentaires :

- a. Confirmation du diagnostic de mucoviscidose (foetus hétérozygote composite)
 - b. Conseil génétique impératif ou nécessaire
- 15 laboratoires ont parfaitement répondu aux items attendus
 - 7 ont oublié de noter la nécessité d'une consultation de conseil génétique

Les autres n'ont pas fait de commentaires ou n'ont pas effectué l'analyse parce qu'ils ne pratiquent pas le diagnostic prénatal.

Conclusion

Cette première opération du Contrôle national de qualité réalisée dans le cadre du diagnostic moléculaire de la mucoviscidose a donné d'excellents résultats.

L'ensemble des laboratoires ayant participé à ce contrôle a parfaitement répondu aux trois questions posées. Il n'y a aucune erreur de diagnostic moléculaire et ceci est extrêmement rassurant et important.

En ce qui concerne les modalités de réalisation des prochaines opérations de ce type, on soulignera l'intérêt de préciser par un commentaire précis et détaillé le résultat de l'analyse génotypique.

HFE001, HFE002 et HFE003 Hémochromatose (gène HFE)

Définition des échantillons

Les échantillons HFE001, HFE002 et HFE003 sont des solutions d'ADN déjà extrait ; à chacun des échantillons correspond un cas brièvement décrit (tableau V)

tableau V – définition des échantillons

| Echantillon | Mutation | Génotype | Cas |
|-------------|--|--|---|
| HFE001 | C282Y (p.Cys282Tyr) | C282Y/C282 (p.Cys282Tyr/p.Cys282) | Madame Rose HFE001 née le 22/07/1970 est adressée par un généticien pour génotypage HFE car le diagnostic d'hémochromatose vient d'être confirmé chez son frère qui présente des signes cliniques et biologiques de surcharge en fer associés à une homozygotie p.Cys282Tyr du gène HFE |
| HFE002 | C282Y (p.Cys282Tyr) | C282Y/C282Y (p.Cys282Tyr/p.Cys282Tyr) | Monsieur Jean HFE002 né le 10/12/1963 est adressé par un gastro-entérologue pour confirmation du diagnostic d'hémochromatose. Le bilan biologique réalisé dans le cadre d'une asthénie inexpliquée a révélé une élévation du coefficient de saturation de la transferrine à 63,7%. |
| HFE003 | C282Y (p.Cys282Tyr) H63D (p.His63Asp) | C282Y/H63D (p.Cys282Tyr/p.His63Asp) | Mademoiselle Louise HFE003 née le 05/05/1984 est adressée par un généticien suite à la découverte d'une homozygotie p.Cys282Tyr chez son oncle maternel. |

Résultats des participants

En l'absence d'une liste pré-établie, les génotypes reportés par les laboratoires ont été encodés pour être exploités ; ils sont présentés dans le tableau VI.

tableau VI – génotypes exprimés

| Echantillon | Génotype | Nombre de génotypes semblables/génotypes exprimés (%) |
|-------------|---|---|
| HFE001 | C282Y/C282 (ou C282Y hétérozygote) | 46/46 (100%) |
| HFE002 | C282Y/C282Y (ou C282Y homozygote) | 46/46 (100%) |
| HFE003 | C282Y/H63D (ou C282Y/H63D hétérozygote composite) | 46/46 (100%) |

Les laboratoires ont cité un ou plusieurs réactifs ou techniques (tableau VII) ; la technique PCR- RFLP (protocole « local ») est citée le plus souvent.

tableau VII – réactifs ou techniques utilisés

| Réactif ou technique | Nombre d'utilisateurs |
|--|-----------------------|
| PCR- RFLP (protocole "local") | 30 |
| PCR- SSP (protocole "local") | 3 |
| PCR- SSO (protocole "local") | 3 |
| séquençage | 4 |
| PCR- temps réel (protocole "local") ou non précisé | 10 |
| QMPSF | 1 |
| PCR non précisée | 1 |
| VIENNALAB - Haemochromatosis StripAssayB | 1 |

Les laboratoires avaient la possibilité de commenter leurs résultats (mutation détectée, génotype trouvé) ; compte tenu de la diversité des commentaires, il n'est pas possible de les reproduire ici dans leur intégralité, on notera seulement que 87% (40/46) laboratoires ont commenté au moins un de leurs résultats.

Les commentaires-types attendus, compte tenu de la définition des échantillons (cf. tableau V), figurent dans le tableau suivant (tableau VIII).

tableau VIII – commentaires-types attendus

| Echantillon | Commentaire- type attendu |
|-------------|--|
| HFE001 | L'hémochromatose type I étant une maladie autosomique récessive, l'hétérozygotie p.Cys282Tyr ne peut à elle seule conférer la pathologie. Un bilan martial doit cependant être préconisé. |
| HFE002 | L'homozygotie p.Cys282Tyr confirme le diagnostic d'hémochromatose HFE. Une enquête familiale doit être proposée aux apparentés du premier degré. |
| HFE003 | L'hétérozygotie composite p.Cys282Tyr/p.His63Asp est susceptible d'induire une surcharge en fer modérée qui en règle générale demeure purement biologique sans traduction clinique. Une surveillance régulière des paramètres du métabolisme du fer doit être préconisée. |

Commentaires

En ce qui concerne les résultats (mutations et/ou génotypes), tous les laboratoires participants ont déterminé correctement le génotype des trois échantillons.

Aucune recommandation particulière n'a été donnée pour ce qui concerne les modalités de rédaction des résultats et des commentaires. Cependant, pour la présentation de ces résultats et de ces commentaires à propos des génotypes trouvés, des remarques s'imposent :

- Il est important de respecter la nomenclature officielle :
 - l'hémochromatose de type I est due à l'altération du gène *HFE* et non *HFE1*
 - dans le cas de l'hémochromatose HFE, le résultat de l'analyse génétique est généralement exprimé en se référant à l'altération protéique ; il doit être présenté sous la forme suivante : p.Cys282Tyr ou p.His63Asp.
- Il faut souligner que l'hémochromatose de type I relève de l'homozygotie pour la mutation p.Cys282Tyr du gène *HFE*. D'autres altérations de ce gène ont été rapportées (p.His63Asp et p.Ser65Cys), toutefois l'implication de ces mutations dans le déterminisme de l'hémochromatose HFE n'est pas clairement prouvée, dans l'état actuel des connaissances. En revanche, il est admis que l'hétérozygotie composite p.Cys282Tyr / p.His63Asp est susceptible d'induire une surcharge en fer modérée qui, en règle générale, demeure purement biologique sans traduction clinique.
- La conclusion doit concerner le patient pour lequel l'analyse a été effectuée et ne doit pas être rédigée sous forme d'un commentaire général issu de la littérature.
- Quand un sujet est homozygote pour la mutation p.Cys282Tyr, le conseil génétique doit être proposé aux apparentés du premier degré.

Conclusion

Les résultats de cette première opération du Contrôle national de qualité réalisée dans le cadre du diagnostic moléculaire de l'hémochromatose sont excellents ; ils révèlent une bonne maîtrise technique des laboratoires : il n'y a pas d'erreur de diagnostic moléculaire. Cependant, lors des prochaines opérations de ce type, l'effort devra porter sur la rédaction des commentaires.

THR001, THR002, THR003 et THR004 Thrombophilies

Définition de l'échantillon

Les échantillons THR001, THR002, THR003 et THR004 sont des solutions d'ADN déjà extrait ; à chacun des échantillons correspond un cas brièvement décrit (tableau IX).

tableau IX – définition des échantillons

| Echantillon | Mutation | Génotype | Cas |
|-------------|---|--|---|
| THR001 | R506Q (p.Arg506Gln) | R506Q/R506 (p.Arg506Gln/p.Arg506) | Recherche de mutation effectuée chez Madame THR001, âgée de 22 ans ; Madame THR001 a fait une thrombose veineuse profonde 3 mois après la première prise d'un contraceptif oral |
| THR002 | G20210A (g.20210G>A) | G20210A/G20210 (g.20210G>A/g.20210G) | Recherche de mutation effectuée chez Monsieur THR002, âgé de 45 ans, dans un contexte d'embolie pulmonaire spontanée |
| THR003 | Absence des mutations G20210A (g.20210G>A) et R506Q (p.Arg506Gln) | R506/R506 (p.Arg506/p.Arg506) G20210/G20210 (g.20210G/g.20210G) | Recherche de mutation effectuée avant une première prise de pilule chez Madame THR003, âgée de 30 ans, et dont la mère, qui a présenté des thromboses après chaque grossesse, est porteuse du FV Leiden et d'un déficit en protéine C |
| THR004 | R506Q (p.Arg506Gln) | R506Q/R506 (p.Arg506Gln/p.Arg506) | Recherche de mutation effectuée dans le contexte d'un bilan de thrombose chez Monsieur THR004 âgé de 50 ans ; Monsieur THR004 est atteint d'une thrombose veineuse mésentérique |

Résultats des participants

En l'absence d'une liste pré-établie, les génotypes reportés par les laboratoires ont été encodés pour être exploités ; ils sont présentés dans le tableau X.

tableau X – génotypes exprimés

| Echantillon | Génotype | Nombre de génotypes semblables/génotypes exprimés (%) |
|-------------|---|---|
| THR001 | R506Q/R506 (ou R506Q hétérozygote) | 47/48 (98%) |
| | G20210A/G20210 (ou G20210A hétérozygote) | 1/48 (2%) |
| THR002 | G20210A/G20210 (ou G20210A hétérozygote) | 47/48 (98%) |
| | R506Q/R506 (ou R506Q hétérozygote) | 1/48 (2%) |
| THR003 | aucune mutation détectée (gènes F5 et F2) | 46/47 (98%) |
| | aucune mutation détectée (gène F5) | 1/47 (2%) |
| THR004 | R506Q/R506 (ou R506Q hétérozygote) | 48/48 (100%) |

Les laboratoires ont cité un ou plusieurs réactifs ou techniques (tableau XI) ; la technique PCR- RFLP (protocole « local ») et la technique PCR- temps réel (protocole « local »), d'une part et les réactifs commerciaux d'autre part, sont utilisés en proportions équivalentes.

tableau XI – réactifs ou techniques utilisés

| Réactif ou technique | Nombre d'utilisateurs |
|---|-----------------------|
| PCR- RFLP (protocole "local") | 15 |
| PCR- SSP (protocole "local") | 2 |
| PCR- SSO (protocole "local") | 5 |
| PCR- temps réel (protocole "local") ou non précisé | 12 |
| PCR non précisée | 1 |
| VIENNALAB - PROTHROMBIN (FACTOR II) GENE MUTATION ASSAY | 2 |
| VIENNALAB - FACTOR V LEIDEN GENE MUTATION ASSAY | 2 |
| DIAGNOSTICA STAGO - STAGEN kit F II mutation | 2 |
| DIAGNOSTICA STAGO – STAGEN kit F V L mutation | 2 |
| ROCHE - kit FACTEUR II (prothrombine) G20210A | 10 |
| ROCHE - kit FACTEUR V (Leiden) | 9 |

Les laboratoires avaient la possibilité de commenter leurs résultats (mutation détectée, génotype trouvé) ; compte tenu de la diversité des commentaires, il n'est pas possible de les reproduire ici dans leur intégralité. Aucune recommandation particulière quant aux modalités de rédaction des commentaires n'a été faite et on notera que seulement 60% (29/48) laboratoires ont commenté au moins un de leurs résultats.

Les commentaires-types attendus, compte tenu de la définition des (cf. tableau IX), sont les suivants (tableau XII).

tableau XII – commentaires-types attendus

| Echantillon | Commentaire- type attendu |
|-------------|--|
| THR001 | La mutation R506Q du facteur V est un facteur de risque établi de thrombose veineuse. Cette pathologie étant multifactorielle, les autres facteurs de risque biologique connus à ce jour doivent être recherchés, afin d'établir au mieux les attitudes préventives des récives. |
| THR002 | La mutation 20210G/A du gène du facteur II est un facteur de risque établi de thrombose veineuse. Cette pathologie étant multifactorielle, les autres facteurs de risque biologique connus à ce jour doivent être recherchés, afin d'établir au mieux les attitudes préventives des récives. |
| THR003 | Compte tenu de l'histoire familiale, et dans l'optique de l'administration future d'un contraceptif oral qui pourrait favoriser la survenue des thromboses, le dosage de la protéine C serait utile. En l'absence de renseignement concernant le phénotype plasmatique de la protéine C chez la mère, un dosage par méthode chromométrique devrait être réalisé. |
| THR004 | La mutation R506Q du facteur V est un facteur de risque établi de thrombose veineuse. Cette pathologie étant multifactorielle, les autres facteurs de risque biologique connus à ce jour doivent être recherchés, afin d'établir au mieux les attitudes préventives des récives. |

Commentaires

En ce qui concerne la recherche des mutations thrombogènes, les résultats des génotypages étaient corrects pour 99% (47/48) des laboratoires ; un laboratoire a rapporté des résultats inversés pour les échantillons THR001 et THR002.

Par contre, il faut noter une grande hétérogénéité interlaboratoire dans le mode d'expression des résultats qui peut dans certains cas entraîner des incompréhensions conduisant à des erreurs de diagnostic. Il serait souhaitable d'adopter un mode d'expression commun clair du type : « absence de la mutation recherchée », ou « présence de la mutation à l'état hétérozygote », (ou « à l'état homozygote »).

Tous échantillons confondus, les commentaires des laboratoires concernent la nécessité de la recherche d'autres facteurs de risque biologiques de thrombose chez les sujets symptomatiques. Ce commentaire est tout à fait pertinent compte tenu de la nature multifactorielle de la pathologie thromboembolique veineuse qui fait intervenir des situations à risque et des anomalies biologiques acquises et/ou constitutionnelles.

La réalisation d'un « bilan biologique de thrombose » se justifie pleinement lors de la survenue d'évènements thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire..) spontanés ou insolites compte tenu de la situation clinique, tout particulièrement chez les adultes jeunes.

Même si cela n'était pas précisé, la recherche des mutations thrombogènes demandée devait bien évidemment faire partie, chez les sujets symptomatiques, d'un bilan biologique de thrombose complet qui doit comporter la recherche de tous les facteurs de risque biologiques génétiques et acquis, établis et connus à ce jour.

Certains participants ont proposé des attitudes thérapeutiques, ce qui ne paraît pas souhaitable en l'absence de prise de connaissance du dossier clinique complet et des résultats complémentaires du bilan de thrombose.

D'autres participants ont effectué la recherche de la mutation C677T du gène de l'enzyme MTHFR, enzyme du métabolisme de l'homocystéine. Les données de la littérature ont établi que l'homozygotie pour l'allèle T d'un polymorphisme fréquent de cette enzyme (C677T) est susceptible d'influencer le taux d'homocystéine circulante en particulier en cas de carence en folates. En effet, l'hyperhomocystéinémie engendre un risque thrombotique accru. Par contre, cette homozygotie n'est pas en elle même facteur de risque établi de thrombose. La recherche de cette mutation en première intention n'est donc pas conseillée.

D'autres participants ont proposé des enquêtes familiales lorsqu'une mutation thrombogène a été mise en évidence. Aucun renseignement sur les antécédents personnels et familiaux n'avait été fourni ; en l'absence de ces renseignements, une proposition systématique d'enquête apparaît excessive. Les enquêtes familiales qui peuvent être à ce jour proposées aux patients, le sont si l'histoire personnelle et familiale de thrombose fait penser que l'attitude thérapeutique sera optimisée par la mise en évidence du ou des facteurs de risque.

Plus particulièrement pour l'échantillon THR001, certains participants ont indiqué que la prise d'un contraceptif oral pouvait majorer le risque de thrombose. Ceci n'est pas vrai pour tous les contraceptifs oraux. Dans le cas présenté, la nature du contraceptif oral n'avait pas été précisée : le commentaire devait donc être modulé.

Pour l'échantillon THR002, en présence du facteur V Leiden, certains participants proposent de réaliser une mesure de la résistance à la protéine C activée (RPCA) en complément : ce test peut être utilisé dans une première étape de détection. Si la recherche du facteur V Leiden a déjà été effectuée, la mesure systématique de la RPCA n'est pas justifiée.

Pour l'échantillon THR003, la mère de la patiente explorée étant porteuse d'un déficit en protéine C, les commentaires mentionnant la nécessité de rechercher un déficit en protéine C, par dosage plasmatique, chez la patiente explorée sont justifiés. Par contre, l'analyse de gène de la protéine C n'a pas à être demandée en première intention.

Conclusion

Les résultats de cette première opération du Contrôle national de qualité réalisée dans le cadre du diagnostic moléculaire des thrombophilies sont globalement satisfaisants. Cependant, il faut rappeler qu'un génotype clairement exprimé et un commentaire pertinent sont des éléments importants en génétique moléculaire.