

# **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** **10CGM1** *Décembre 2010*

Edition : décembre 2011

# Caractéristiques génétiques à des fins médicales

## 10CGM1

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

---

Expédition : 15 décembre 2010

Clôture : 17 janvier 2011

Edition des comptes-rendus individuels : 18 mai 2011

Paramètres contrôlés :

**MUC011** : recherche des mutations du gène CFTR (mucoviscidose)

**HFE010, HFE011** : recherche des mutations du gène HFE (hémochromatose)

**THR006, THR007** : recherche des mutations des gènes F2 et F5 (thrombophilies)

Nombre de laboratoires concernés\* : 107

Nombre de laboratoires participants\*\* : 102

\* 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

L'opération 10CGM1 du Contrôle national de qualité « Caractéristiques génétiques à des fins médicales » a été organisée en décembre 2010.

En fonction des analyses qu'ils ont déclaré pratiquer, des solutions d'ADN déjà extrait ont été adressées aux laboratoires pour la recherche des mutations du gène CFTR (MUC011), du gène HFE (HFE010 et HFE011), du gène F2 et du gène F5 (THR006 et THR007). A chaque échantillon correspondait un cas clinique brièvement décrit.

Pour chaque échantillon, les laboratoires devaient préciser les réactifs ou les techniques utilisés, indiquer le génotype trouvé et le commenter et/ou l'interpréter en fonction du cas présenté.

Les génotypes rendus par les laboratoires ont été comparés à la réponse attendue. Le couple génotype trouvé et commentaire/interprétation a été évalué par rapport au génotype attendu et au commentaire « type ».

Dans l'ensemble, les résultats (génotypes et commentaires) de cette opération sont satisfaisants : les génotypages des échantillons pour la recherche de mutation du gène HFE ont été corrects à 99% ; ceux des échantillons pour la recherche des mutations du gène CFTR l'ont été à 100% ; ceux des échantillons pour la recherche des mutations des gènes F2 et F5 l'ont été également à 100%.

## 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 les pourcentages de génotypes similaires.

Les mutations et les génotypes sont exprimés selon la nomenclature internationale et/ou usuelle.

L'expérimentation de la version électronique du bordereau-réponse à télécharger et à dactylographier, initiée en 2008, a été reconduite : 38% des participants (39 laboratoires sur 102) ont expédié par courriel leur formulaire de réponse dactylographié. Le taux de « rendu électronique » semble se stabiliser : il était de 34% en 2008 et 39% en 2009. Ce moyen de rendu des résultats est particulièrement adapté pour ce type d'opération où l'essentiel du résultat, c'est-à-dire le commentaire/interprétation, est sous forme de texte qui, lorsqu'il est manuscrit, peut être difficile à « déchiffrer ».

### MUC011

## Recherche des mutations du gène CFTR (mucoviscidose)

### Définition des échantillons

L'échantillon MUC011 est une solution d'ADN déjà extrait ; un cas brièvement décrit lui est associé (tableau I).

tableau I – définition des échantillons

Echantillon	Génotype (*)	Cas clinique
MUC011	p.[Phe508del] + [=]	Monsieur MUC011 est vu en consultation avec sa conjointe pour un problème de stérilité par absence de canaux déférents. Le couple a un projet d'enfant par PMA. Une analyse du gène CFTR est demandée. Vous recevez le prélèvement de Monsieur MUC011.

(\*) pour les mutations les plus fréquentes

## Résultats des participants

En l'absence d'une liste pré-établie, les génotypes reportés par les laboratoires (nomenclature usuelle et/ou la nomenclature internationale) 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
MUC011	p.[Phe508del] + [=]	32/32 (100%)

Les réactifs ou techniques utilisés devaient être indiqués dans la zone du formulaire de réponse prévue à cet effet. Les laboratoires ont cité un ou plusieurs réactifs ou techniques (tableau III) ; comme en 2009, les réactifs commerciaux sont les plus cités (65% des dispositifs).

**tableau III** – réactifs ou techniques utilisés

Réactif ou technique	Nombre d'utilisateurs (*)
ABBOTT Cystic Fibrosis V.3.0	10
INNOGENETICS INNO LIPA CFTR17	11
INNOGENETICS CFTR Twin Set	1
INNOGENETICS INNO LIPA CFTR19	12
TEPNEL ELUCIGENE CF30	5
TEPNEL ELUCIGENE CF-EU2v2	1
PCR-hétéroduplex ou PCR-PAGE (protocole "local")	6
PCR-DGGE (protocole "local")	2
PCR-DHPLC (protocole "local")	3
PCR-HRM (protocole "local") ou non précisé	1
PCR-RFLP - enzyme x (protocole "local")	1
séquençage	9
réactif non précisé ou mal codé	1

(\*) : un ou plusieurs réactifs cités par laboratoire

Les laboratoires avaient la possibilité de commenter et/ou d'interpréter leurs résultats (mutation détectée, génotype trouvé). Les commentaires-types attendus, compte tenu de la définition des échantillons (tableau I) figurent dans le tableau suivant (tableau IV).

tableau IV – commentaires-types attendus

Echantillon	Commentaire-type attendu
MUC011	Monsieur MUC011 consulte pour une stérilité due à une agénésie des canaux déférents. La recherche de mutations du gène CFTR, montre que ce patient est porteur de la mutation p.Phe508del. La poursuite de l'analyse du gène CFTR à la recherche d'une seconde anomalie devra être réalisée. Il est également important que Monsieur MUC011 bénéficie d'une exploration clinique plus poussée (test de la sueur, fonction pulmonaire et pancréatique...). Par ailleurs, les mutations du gène CFTR devront être recherchées chez la conjointe de Monsieur MUC011 dans le cadre d'une consultation de conseil génétique afin d'estimer le risque pour ce couple d'avoir un enfant atteint de mucoviscidose. Enfin, Monsieur MUC011 doit être informé de l'intérêt de communiquer l'information génétique à ses apparentés majeurs qui pourront bénéficier d'un conseil et d'une analyse génétique afin de déterminer leur statut de porteur.

Tous les laboratoires ont commenté leur résultat, compte tenu de la diversité des commentaires, il n'est pas possible de les reproduire ici dans leur intégralité ; le paragraphe suivant permet d'en avoir un aperçu global.

## Commentaires

Aucune instruction particulière n'a été donnée pour ce qui concerne les modalités de rédaction des résultats et des commentaires. Malgré une assez grande hétérogénéité dans les réponses apportées, le couple génotype observé et commentaire/interprétation a été évalué pour chaque échantillon et chaque laboratoire. La conclusion de cette évaluation est rendue sous forme de lettres : A, B, C ou D. Cette conclusion de l'évaluation (A, B, C ou D) figurait sur le compte-rendu individuel du laboratoire ; elle était en règle générale complétée par un commentaire de l'expert.

**Pour l'évaluation et la notation du commentaire de l'échantillon MUC011**, 5 critères ont été pris en compte ; ils correspondent aux 5 recommandations suivantes qui étaient attendues dans le commentaire :

- de compléter l'étude du gène CFTR chez Monsieur MUC011 à la recherche d'une seconde mutation si cela n'a pas été fait
- de proposer une consultation de conseil génétique pour le couple
- d'analyser le gène CFTR chez la conjointe
- d'informer les apparentés et/ou de leur proposer une analyse du gène CFTR
- de réaliser une exploration clinique plus complète chez Monsieur MUC011.

La note A a été attribuée à 13 laboratoires qui ont répondu à ces 5 critères.

La note B a été attribuée à 18 laboratoires pour lesquels au moins 1 item ne figurait pas dans le commentaire (le plus souvent l'exploration clinique) :

- 16 laboratoires ne conseillent pas un bilan clinique pour Monsieur MUC011, parmi lesquels
  - ❖ 3 laboratoires ne recommandent pas non plus de compléter l'étude du gène à la recherche d'une éventuelle seconde anomalie
  - ❖ 4 laboratoires ne mentionnent pas l'intérêt d'informer les apparentés
  - ❖ 1 laboratoire ne propose pas qu'une analyse soit réalisée chez la conjointe
- 1 laboratoire ne cite ni la conjointe, ni les apparentés
- 1 laboratoire ne recommande pas de consultation de conseil génétique, ni d'étude chez les apparentés

Cette année encore, il n'a pas été tenu compte de l'utilisation de la nomenclature pour nommer la mutation. A noter que seul 1 laboratoire utilise exclusivement l'ancienne nomenclature.

## Conclusion

Les résultats de cette opération sont satisfaisants car aucune erreur de génotypage n'a été relevée ; il s'agissait d'une mutation « classique » qui n'a posé aucun problème.

Les commentaires des laboratoires sont globalement assez détaillés ; cependant, c'est à ce niveau que des améliorations restent possibles.

## HFE010, HFE011

# Recherche des mutations du gène HFE (hémochromatose)

## Définition des échantillons

Les échantillons HFE010 et HFE011 sont des solutions d'ADN déjà extrait ; à chacun des échantillons correspond un cas brièvement décrit (tableau V).

tableau V – définition des échantillons

Echantillon	Génotype	Cas clinique
HFE010	p.[=] + [=] ; Absence de mutation p.Cys282Tyr du gène HFE	Madame Sidonie HFE010, née le 14/02/1973, vous est adressée par son gastro-entérologue pour suspicion d'hémochromatose HFE. Son dernier bilan martial fait état d'un coefficient de saturation de la transferrine de 46% et d'une ferritinémie de 860 µg/l. Aucune histoire familiale d'hémochromatose n'est rapportée.
HFE011	p.[Cys282Tyr]+[Cys282Tyr]	Monsieur Arthur HFE011, né le 08/08/1975, consulte son généraliste pour asthénie. Le bilan biologique, vérifié à deux reprises, révèle une augmentation des paramètres du bilan martial : coefficient de saturation 82%, ferritinémie 984 µg/l. Aucune histoire familiale d'hémochromatose n'est rapportée.

## 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. Un des résultats de génotypage de l'échantillon HFE011 est erroné.

tableau VI – génotypes exprimés

Echantillon	Génotype (*)	Nombre de génotypes semblables/génotypes exprimés
HFE010	p.[=] + [=]	52/52 (100%)
HFE011	p.[Cys282Tyr]+[Cys282Tyr]	51/52 (98%)
	p.[Cys282Tyr]+[=]	1/52 (2%)

(\*) pour la mutation p.[Cys282Tyr]

Les réactifs ou techniques utilisés devaient être indiqués dans la zone du formulaire de réponse prévue à cet effet. Les laboratoires ont cité un ou plusieurs réactifs ou techniques (tableau VII). En comparaison avec les années précédentes, la technique PCR- RFLP (protocole « local ») reste la plus citée ; on note cependant une augmentation des utilisateurs de la technique PCR temps réel (15 utilisateurs en 2009 et 20 utilisateurs en 2010).

**tableau VII** – réactifs ou techniques utilisés

Réactif ou technique	Nombre d'utilisateurs
VIENNALAB Haemochromatosis StripAssay A	2
VIENNALAB Haemochromatosis StripAssay B	3
PCR-hétéroduplex ou PCR-PAGE (protocole "local")	1
PCR-DHPLC (protocole "local")	1
PCR-temps réel (protocole "local") ou non précisé	20
PCR-RFLP - enzyme x (protocole "local")	22
séquençage	3

Les laboratoires avaient la possibilité de commenter leurs résultats (mutation détectée, génotype trouvé). Les commentaires-types attendus, compte tenu de la définition des échantillons (tableau V), figurent dans le tableau suivant (tableau VIII).

**tableau VIII** – commentaires-types attendus

Echantillon	Commentaire- type attendu
HFE010	L'absence de mutation p.Cys282Tyr du gène HFE chez Mme Sidonie HFE010 n'est pas en faveur d'une hémochromatose HFE de type 1. L'hyperferritinémie doit être explorée pour en préciser l'étiologie. Après exclusion des causes secondaires d'hyperferritinémie, la poursuite de l'étude génétique devra être discutée.
HFE011	M. Arthur HFE011 est homozygote pour la mutation p.Cys282Tyr du gène HFE. Compte tenu du bilan biologique, ce résultat est en faveur d'un diagnostic d'hémochromatose HFE de type 1. Une prise en charge adaptée doit être mise en place et une étude familiale doit être proposée aux apparentés au premier degré.

Compte tenu de la diversité des commentaires, il n'est pas possible de les reproduire ici dans leur intégralité. Cependant, quelques uns des commentaires peuvent être relevés.

Pour l'échantillon HFE010, la très grande majorité des laboratoires a préconisé un suivi du bilan martial avec ou sans examens complémentaires pour éliminer les causes acquises de surcharges en fer avant d'envisager une étude d'autres gènes responsables d'hémochromatose « non HFE » ou de mutations plus rares du gène HFE.

Pour l'échantillon HFE011, tous les laboratoires qui ont trouvé le génotype correct ont affirmé dans leurs commentaires que ce génotype confirme le diagnostic d'hémochromatose génétique de type I et ont proposé une enquête familiale chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré. Quelques laboratoires ont rappelé la nécessité d'une prise en charge adaptée en fonction de l'évaluation de la surcharge en fer.

## Commentaires

Aucune recommandation particulière n'a été donnée pour ce qui concerne les modalités de rédaction des résultats et des commentaires ou interprétation. Malgré une assez grande hétérogénéité dans les réponses apportées, l'ensemble génotype observé et commentaire/interprétation a été évalué pour chaque échantillon et chaque laboratoire. La conclusion de cette évaluation est rendue sous forme de lettres : A, B, C ou D. Cette conclusion de l'évaluation (A, B, C ou D) figurait sur le compte-rendu individuel du laboratoire ; elle était en règle générale complétée par un commentaire de l'expert.

La note « A » a été attribuée quand le génotype et le commentaire étaient corrects ; la note « B » quand le commentaire était incomplet ou, le plus souvent, parce que la nomenclature internationale n'était utilisée ni pour présenter le génotype ni dans le commentaire ; la note « C » quand le génotype n'était pas commenté ou que le commentaire n'était pas explicite ou pas approprié ; la note « D » en cas d'erreur de génotypage pour les mutations recherchées.

Le détail des notes attribuées par échantillon est le suivant :

- pour l'échantillon HFE010 :

La note « A » a été attribuée à 34 laboratoires (sur les 52, soit 65%), la note « B » à 15 laboratoires (29%), et « C » à 3 laboratoires (6%).

- pour l'échantillon HFE011 :

La note « A » a été attribuée à 43 laboratoires (sur les 52, soit 83%), la note « B » à 8 laboratoires (15%) et « D » à 1 laboratoire (2%) qui s'est trompé sur le génotype (hétérozygote au lieu de homozygote).

Pour ce qui concerne l'usage de la nomenclature internationale, un laboratoire a fait remarquer que « ... *En ce qui concerne les patients HFE010 et HFE011, il est précisé à la nomenclature des Actes de Biologie Médicale de mars 2011 : code 8000 : Recherche de la mutation C282Y du gène HFE1, sans qu'à aucun endroit le type de présentation du génotype ne soit précisé. Aussi m'autorisais-je encore à utiliser celle à laquelle sont habitués les cliniciens prescripteurs ....* » .

La réponse de notre expert a été la suivante : « ... *Il existe désormais une nomenclature internationale normalisée que nous devons respecter dans le cadre des bonnes pratiques de génétique. Il nous revient d'informer les cliniciens sur l'évolution de ces règles. Vous pouvez associer les deux présentations pour familiariser les cliniciens à la nouvelle nomenclature.*

*La nomenclature des actes de biologie médicale est à visée comptable et n'a pas suivi les évolutions scientifiques... ».*

Par ailleurs, sur l'échantillon d'ADN HFE010, 28 laboratoires sur 52 (54%) ont également, d'emblée, recherché la mutation His63Asp (H63D) ; parmi eux, 10 ont aussi recherché la mutation p.Ser65Cys (S65C). On rappelle que la mutation p.Cys282Tyr (C282Y) n'a pas été détectée sur cet échantillon. En 2008, dans une situation semblable (« pas de mutation détectée »), 67% (33/49) des laboratoires avaient recherché ces mutations.

Par contre, sur l'échantillon HFE011 « homozygote Cys282Tyr », 10 laboratoires sur les 52 ont ajouté la recherche de la mutation p.His63Asp et/ou celle de la mutation p.Ser65Cys. En 2008, dans une situation semblable « homozygote Cys282Tyr », 29% (14/49) des laboratoires avaient recherché ces mutations. Toutefois, la Haute autorité de santé (HAS) estime dans un avis rendu en avril 2006 que « *Il n'y a pas de donnée identifiée montrant un intérêt diagnostique de la recherche de ces mutations [autres que la p.Cys282Tyr].*

## Conclusion

Les résultats de cette opération du Contrôle national de qualité réalisée dans le cadre du diagnostic moléculaire de l'hémochromatose sont globalement corrects. Les analyses génotypiques étaient exactes à 99%. Hormis une insuffisance dans l'utilisation de la nomenclature internationale pour présenter les génotypes et/ou les mutations trouvés, les commentaires des laboratoires sont globalement satisfaisants.



## THR006 et THR007

# Recherche des mutations du gène F2 et du gène F5 (thrombophilies)

## Définition des échantillons

Les échantillons THR006 et THR007 sont des solutions d'ADN déjà extrait ; à chacun des échantillons correspond un cas clinique brièvement décrit (tableau IX).

tableau IX – définition des échantillons

Echantillon	Génotype	Cas clinique
THR006	gène F2 : g.[20210G>A]+[20210G>A] gène F5 : p.[=]+[=] ; Absence de la mutation R506Q	Madame THR006, 40 ans : recherche demandée dans le contexte d'une histoire familiale de thrombose (présence de la mutation F2 20210 G>A et d'un déficit en protéine C chez certains membres de la famille) ; Madame THR006 est asymptomatique.
THR007	gène F2 : g.[=]+[=] ; Absence de la mutation G20210A gène F5 : p.[Arg506Gln]+[Arg506Gln]	Recherche demandée chez Monsieur THR007, 33 ans, ayant souffert d'une thrombose veineuse profonde du membre inférieur après chirurgie du genou, malgré une prophylaxie par HBPM à posologie adéquate.

## 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 (%)
THR006	gène F2 : g.[20210G>A]+[20210G>A]	54/54 (100%)
	gène F5 : p.[=]+[=] ; Absence de la mutation p.[Arg506Gln] (R506Q)	48/48 (100%)
THR007	gène F2 : g.[=]+[=] ; Absence de la mutation g.[20210G>A] (G20210A)	51/51 (100%)
	gène F5 : p.[Arg506Gln]+[Arg506Gln]	54/54 (100%)

Les réactifs ou techniques utilisés devaient être indiqués dans la zone du formulaire de réponse prévue à cet effet. Les laboratoires ont cité un ou plusieurs réactifs ou techniques (tableau XI). Pour cette opération, les

utilisateurs de la technique PCR-temps réel (protocole "local") sont les plus nombreux (24 utilisateurs) ; néanmoins les réactifs commerciaux restent très utilisés (20 utilisateurs).

**tableau XI** – réactifs ou techniques utilisés

Réactif ou technique	Nombre d'utilisateurs
ROCHE DIAGNOSTICS FACTOR II (PROTHROMBIN) G20210A KIT	20
ROCHE DIAGNOSTICS FACTOR V LEIDEN KIT	19
VIENNALAB FV-PTH StripAssay	2
VIENNALAB FV-PTH-MTHFR StripAssay	1
PCR-temps réel (protocole "local") ou non précisé	24
PCR-HRM (protocole "local") ou non précisé	1
PCR-RFLP - enzyme x (protocole "local")	9
séquençage	1

Les laboratoires avaient la possibilité de commenter leurs résultats (mutation détectée, génotype trouvé). Les commentaires-types attendus, compte tenu de la définition des échantillons (tableau IX), sont les suivants (tableau XII).

**tableau XII** – commentaires-types attendus

Echantillon	Commentaire- type attendu
THR006	Homozygotie pour la mutation F2 20210G>A. Une confirmation de ce statut génétique sur un deuxième prélèvement est recommandée. Cette mutation est un facteur de risque établi de thrombose veineuse. L'évaluation du potentiel thrombotique du patient nécessaire à la détermination des attitudes thérapeutiques nécessite la recherche des autres facteurs de risque (déficits en inhibiteurs de la coagulation et en particulier déficit en PC compte tenu du contexte, anticoagulant lupique, anticorps du SAPL) (STV 2009, vol21, numéro spécial)
THR007	Homozygotie pour la mutation R506Q du F5. Une confirmation de ce statut génétique sur un deuxième prélèvement est recommandée. Cette mutation est un facteur de risque établi de thrombose veineuse. L'évaluation du potentiel thrombotique du patient nécessaire à la détermination des attitudes thérapeutiques nécessite la recherche des autres facteurs de risque (déficits en inhibiteurs de la coagulation, anticoagulant lupique, anticorps du SAPL) (STV 2009, vol21, numéro spécial). Les attitudes thérapeutiques devront tenir compte de la survenue d'une thrombose dans une situation à risque malgré une prophylaxie adéquate. L'intérêt d'une enquête familiale sera à discuter avec les résultats complets du bilan de thrombose

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/interprétation n'a été faite. Toutefois, on remarque que 81% (44/54) des laboratoires ont commenté ou interprété au moins un de leurs résultats ; 80% d'entre eux l'avaient fait en 2007.

## Commentaires

En ce qui concerne la recherche des mutations thrombogènes, les résultats des génotypages rendus étaient corrects pour 100% des laboratoires.

Malgré une très grande hétérogénéité dans les réponses apportées, l'ensemble génotype observé et commentaire/interprétation a été évalué pour chaque échantillon et chaque laboratoire. La conclusion de cette évaluation est rendue sous forme de lettres : A, B, C ou D. Cette conclusion de l'évaluation (A, B, C ou D) figurait sur le compte-rendu individuel du laboratoire ; elle était en règle générale complétée par un

commentaire de l'expert-évaluateur. Cependant, les traductions « littérales » du génotype observé sans conclusion ou autre commentaire n'ont pas été considérées comme de véritables commentaires/interprétation et n'ont pas été évaluées.

La note A a été attribuée quand le commentaire/interprétation était tel qu'attendu compte tenu de l'état des connaissances, B quand il n'était pas totalement satisfaisant, C ou D quand les commentaires n'étaient pas en accord avec l'état des connaissances. La note D aurait pu être attribuée, également, si le génotype avait été faux.

Le détail des notes est le suivant pour les commentaires évalués :

- pour l'échantillon THR006 :

La note « B » a été attribuée à 22 laboratoires (sur les 44 évalués, soit 50%), la note « C » à 21 laboratoires (48%) et « D » à 1 laboratoire (2%).

- pour l'échantillon THR007 :

La note « B » a été attribuée à 5 laboratoires (sur les 43 évalués, soit 12%), la note « C » à 36 laboratoires (84%) et « D » à 2 laboratoires (5%).

En ce qui concerne le génotypage, on n'observe aucun faux diagnostic. Toutefois, on note, comme les années précédentes, une grande hétérogénéité inter-laboratoires dans le mode d'expression des résultats qui peut parfois nuire à leur compréhension. On ne reviendra donc pas sur la nécessité d'utiliser une nomenclature « normalisée » pour présenter les génotypes et/ou les mutations.

Tous échantillons confondus (THR006 et THR007), on observe, trop souvent, que les commentaires n'étaient pas en accord avec les connaissances actuelles. Certains laboratoires semblent ne pas suivre les recommandations élaborées en 2009 par le GEHT (Groupe d'étude de l'hémostase et de la thrombose) qui concernent la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse (STV 2009, volume 21, numéro spécial).

Il est possible que les difficultés dans l'élaboration de ces commentaires soient le reflet d'une hétérogénéité d'une part, dans l'organisation des laboratoires et d'autre part, dans les prescriptions des cliniciens. Ceci est l'occasion de rappeler l'importance de la relation clinico-biologique visant à établir la pertinence des demandes avant la réalisation de ces tests.

Il est bon de rappeler, également, que les échantillons du Contrôle national de qualité doivent être traités comme des échantillons de patients non seulement pour la réalisation des tests mais également pour l'élaboration des conclusions.

Deux exemples de difficultés rencontrées sont rapportés ci-dessous :

- Le commentaire suivant pour l'échantillon THR007 « Mutation homozygote du facteur V (R506Q). Compléter le bilan de thrombophilie (antithrombine, protéine C, protéine S, anti-phospholipides). Planifier une étude familiale. » a été évalué « C ».

Le laboratoire auteur de ce commentaire a fait remarquer « ...nous n'avions pas indiqué qu'un contrôle était nécessaire car dans le cadre du contrôle national de qualité, il s'agissait pour nous d'un résultat confirmé. – nous n'avions pas développé les commentaires et interprétations : dans un cas comme celui-ci dans l'établissement, la prophylaxie serait automatiquement discutée avec le clinicien ainsi que la prise en charge ultérieure, pouvant comporter une étude familiale, tenant effectivement compte des antécédents du patient et des résultats du bilan de thrombose. Nous ne pensons pas développer ces éléments dans notre réponse. ... ».

La réponse de notre expert a été la suivante : « ...vous trouverez ci dessous les recommandations GEHT 2009 qui concernent la recherche des polymorphismes thrombogènes du facteur II et du facteur V. Comme vous le verrez, en ce qui concerne les patients, le contrôle sur un deuxième prélèvement était proposé. A priori, autant que faire se peut, un échantillon de CNQ est traité par le laboratoire comme un échantillon de patient. ... ».

- Un autre laboratoire a fait remarquer « ...Il ne me semble pas exactement du ressort du Biologiste médical de discuter avec le prescripteur de la prophylaxie dont c'est là a priori le travail ... » ; notre expert lui a rappelé que : « ...Les orientations récentes de la biologie médicale insistent sur l'importance du biologiste médical dans le parcours de soin et sur le renforcement du dialogue entre biologiste médical et médecin clinicien. Préciser au clinicien les autres facteurs de risque à rechercher paraît donc totalement pertinent, de même qu'une participation à la discussion concernant les attitudes prophylactiques ... ».

## Conclusion

Les résultats de cette opération du Contrôle national de qualité réalisée dans le cadre du diagnostic moléculaire des thrombophilies sont satisfaisants. D'une part, toutes les analyses génotypiques sont correctes et d'autre part, 81% des laboratoires ont commenté et interprété leurs résultats. Toutefois, il faut continuer à rappeler qu'un génotype clairement exprimé et un commentaire pertinent sont des éléments importants en génétique moléculaire. Les recommandations édictées par les sociétés savantes sont des outils importants pour la construction des commentaires.

## Bibliographie

1. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations ; E Dequeker et al ; European Journal of Human Genetics (2009) 17, 51–65
2. Listes des actes et prestations - Hémochromatose liée au gène HFE (type 1) - [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
3. Lignes directrices de l'OCDE sur l'assurance qualité des tests de génétique moléculaire - OCDE 2007
4. den Dunnen JT and Antonarakis SE (2000). Hum.Mutat. 15:7-12