



## ORGANISATION D'UN ECHANGE INTER-LABORATOIRES BISANNUEL « NGS HEMOPHILIE » PAR LE RESEAU NATIONAL GENOSTASE



M. Frétiigny <sup>1,2</sup>, P. Boisseau <sup>1,3</sup>, C. Burin Des Roziers <sup>1,4</sup>, C. Vinciguerra <sup>1,2</sup>, C. Zawadzki <sup>1,5</sup>

- 1-Réseau national des laboratoires réalisant les caractéristiques génétiques des pathologies constitutionnelles de l'hémostase (GENOSTASE), France
- 2-Service d'hématologie biologique, Hospices Civils de Lyon (Groupe Hospitalier Est), Bron, France
- 3-Service de Génétique médicale, CHU de Nantes, Nantes, France.
- 4-Fédération de Génétique et Médecine Génomique, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France.
- 5-Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Institut d'Hématologie - Transfusion, CHU Lille, Lille, France

### INTRODUCTION

Créé en 2005, le réseau GENOSTASE est un réseau national de laboratoires réalisant les analyses de biologie moléculaire des pathologies constitutionnelles de l'hémostase (hors thrombophilie non rare). Il répond aux besoins de génotypage des pathologies hémorragiques et thrombotiques pour l'ensemble du territoire. Il a pour objectif d'harmoniser les pratiques de laboratoire, d'émettre des recommandations professionnelles, d'assurer une veille scientifique, technologique, bibliographique et réglementaire sur le génotypage des pathologies de l'hémostase.

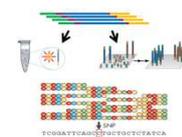
Conformément aux exigences de la norme Cofrac ISO 15189, chaque examen de biologie médicale accrédité doit faire l'objet de Contrôles de Qualité (CQ) afin de garantir la validité des résultats obtenus. Le laboratoire met ainsi en place des Echanges Inter-Laboratoires (EIL) en cas d'absence de programme d'Echange Externe de la Qualité (EEQ) pertinent. Ainsi, le réseau GENOSTASE a décidé d'organiser un EIL dédié à l'étude des gènes *F8* (hémophilie A) et *F9* (hémophilie B) par la technologie de séquençage à haut débit NGS.

### MATERIELS ET METHODES



Une enquête préliminaire a été menée au printemps 2017 auprès des membres du réseau pour recenser les laboratoires qui utilisent le NGS pour l'étude des gènes *F8* et *F9* et qui voudraient participer. Il a été convenu le mode de fonctionnement suivant :

- Chaque laboratoire participant envoie un aliquot d'ADN anonymisé à l'ensemble des autres laboratoires avec une fiche de renseignement clinique « type » et un codage dédié.
- Chaque laboratoire utilise ensuite la stratégie analytique adaptée pour répondre à la demande et adresse un compte-rendu aux différents laboratoires ayant envoyé les échantillons d'ADN.
- Un des laboratoires est désigné tous les 2 ans pour coordonner la campagne d'EIL.



### RESULTATS

Depuis 2017, 4 EIL ont été organisés à raison d'un exercice tous les 2 ans avec la restitution des résultats et des questions soulevées lors de l'atelier du réseau. Quatre laboratoires ont participé aux 4 exercices : Cochin, Lille, Lyon et Nantes. Le laboratoire de Bruxelles (Pr Hermans) n'a participé qu'à l'exercice 2019. Tous ont validé les différents exercices.



Date	Nombre de labo	Indications HA	Indications HB	Hommes	Femmes	Type de variant	Conformité	Apports/Nouveautés/Discussions
2017	4	3	1	3	1	Faux-sens :2 Delins :2	oui	Etat des lieux technologique, Principales difficultés
2019	5	5	1 découverte fortuite de HB mineure chez un HA	4	1	Faux-sens :3 Dup petite taille :2 1 résultat négatif	Oui Découverte fortuite de HB pas rendu ni vu par tous les labos	2 labos détectent les CNV Résultats rendus selon l'indication uniquement ?
2021	4	3	1	3	1	Faux-sens :4 Substitution dans promoteur :1 Del petite taille :1 Del IVS13 :1	Oui Del IVS 13 : pas vu 2/3 labo (Indication incomplète)	Rendre les variants classe 3 ? Cas des variants multiples Introduction IVS13 et CNV Identivigilance ? Classification ACMG
2023	4	2	2	2	2	Faux-sens en mosaïque :1 Delins :1 Dup petite taille :1 Substitution intronique :1	oui	Rendu des mosaïques Evaluation du CR (clarté, génotype, interprétation) Rappel nomenclature des delins

### CONCLUSION

Ces EIL permettent un partage d'expérience enrichissant au niveau technologique, bioinformatique et réglementaire pour ces analyses NGS qui évoluent sans cesse. Des technologies plus performantes, des panels analysés plus complets mais aussi une réglementation plus exigeante ont permis l'échange d'échantillons plus complexes (anomalies introniques, Copy Number Variation, ...) et l'évaluation de nouveaux paramètres (rédaction du compte-rendu et reclassifications des variants identifiés).

### REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les participants à ces EIL, les techniciens, les biologistes, les divers intervenants ainsi que tous les membres du réseau GENOSTASE pour leur participation active à la vie du réseau et à la richesse de nos ateliers.

**N'hésitez pas à nous contacter si vous voulez devenir membre du réseau GENOSTASE !**