

**RISQUES BIOLOGIQUES POUR LA SANTE
QUALITE DES LABORATOIRES**

EVALUATION EXTERNE DE LA QUALITE*

RAPPORT ANNUEL GLOBAL DEFINITIF

**BIOLOGIE MOLECULAIRE
EXAMENS DE GENETIQUE**

ENQUÊTES 2024

* AR 03/12/1999

* AR 05/12/2011

Sciensano/Biologie moléculaire-examens de génétique/16/FR

Risques biologiques pour la santé
Qualité des laboratoires
Rue Juliette Wytsman 14
1050 Bruxelles | Belgique

www.sciensano.be

COMITE D'EXPERTS

Sciensano					
Secrétariat		Tél:	02/642.55.21	Fax:	02/642.56.45
		E-mail	ql_secretariat@sciensano.be		
Joséphine Lantoine	Coordinateur	Tél:	02/642 53 94		
		E-mail:	Josephine.lantoine@sciensano.be		
Bernard China	Coordinateur remplaçant	Tél:	02/642 52 08		
		E-mail:	bernard.china@sciensano.be		
Vanessa Ghislain	Coordinateur remplaçant	Tél:	02/642 53 85		
		E-mail:	Vanessa.ghislain@sciensano.be		
Experts	Institution				
Ina Benoy	Rode Kruis				
Elke Boone	AZ Delta				
Barbara Depreter	AZ Delta				
Evelien Heylen	ZNA				
Marie LeMercier	UZA				
Patrick Pauwels	UZA				
Freya Vaeyens	UZ Brussel				
Jacques Van Huysse	AZ Sint Jan Brugge				

Un draft de ce rapport a été transmise aux experts le 02/02/2025.

Ce rapport n'a été discuté lors d'une réunion ; les experts ont été invités à envoyer leurs remarques via e-mail.

Autorisation du rapport : par Joséphine Lantoine, coordinateur

Date de publication : 05/03/2025

Tous les rapports sont également consultables sur notre site web:

<https://www.sciensano.be/fr/qualite-des-laboratoires>

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

Table des matières	3
1 PARTICIPATION.....	5
1.1 Distribution régionale des participants par régions par enquêtes	5
1.2 Distribution régionale globale des participants.....	5
2 CRITÈRES D'ÉVALUATION POUR LES ENQUÊTES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	6
2.1 Enquête 2024/1 ABO Rh, D variant	6
2.2 Enquête 2024/2 NIPT	6
2.3 Enquête 2024/3 JAK2	7
2.4 Enquête 2024/4 BRAF	7
2.5 Enquête 2024/5 HER2.....	7
2.6 Enquête 2024/6 ALK.....	8
3 RÉSULTATS	8
3.1 Résultats globaux par enquêtes	8
3.2 Erreurs types	9
4 ENQUÊTES PLANIFIÉES EN 2025.....	9
5 EEQ EXTERNALISÉE : FACTEUR II ET FACTEUR V	10
5.1 Echantillons	10
5.2 Participation.....	10
5.3 Résultats	10
5.3.1 Résultats par échantillon.....	10
5.4 Méthodes utilisées	12
5.5 Conclusions sur les performances des laboratoires	13

INTRODUCTION

En 2024, nous avons organisé 6 enquêtes portant sur les art.33 bis et 33 ter de la nomenclature INAMI.

L'enquête 2024/1 portait sur la détermination d'autres antigènes d'érythrocytes que ABO et Rh , la détection de variants dans le gène RHCE et la détermination d'un D variant.

L'enquête 2024/2 portait sur le dépistage prénatal de la trisomie 21 à partir de la 12^{ième} semaine de grossesse.

L'enquête 2024/3 portait sur la détection de mutation JAK2V617F dans le cadre de néoplasies myéloprolifératives chroniques.

L'enquête 2024/4 portait sur la détection de mutations BRAFV600 dans le cadre du mélanome.

L'enquête 2024/5 portait sur la détection de l'amplification du gène HER2 en cas du cancer du sein (non métastatique).

L'enquête 2024/6 portait sur la détection d'un gène de fusion ALK dans le cadre du cancer du poumon.

Pour la détection des mutations dans les gènes facteur II et facteur V, Sciensano a inscrit les laboratoires participants auprès du fournisseur ECAT. Les performances des laboratoires à cette EEQ sont discutées en page 10.

1 PARTICIPATION

1.1 Distribution régionale des participants par régions par enquêtes

Ci-dessous est présenté les distribution régionale des participants pour chaque enquête réalisées en 2024.

Enquêtes	Région		
	Wallonie	Bruxelles-Capitale	Flandre
2024/1 (ABO)	4	3	4
2024/2 (NIPT)	3	0	12
2024/3 (JAK2)	4	3	11
2024/4 (BRAF)	4	4	13
2024/5 (HER2)	4	4	17
2024/6 (ALK)	4	2	5

1.2 Distribution régionale globale des participants

Spécialité	Nombre total de laboratoires agréés	Nombre total de laboratoires accrédités pour des prestations art.33bis	Nombre total de laboratoires accrédités pour des prestations art. 33ter	Nombre total de laboratoires participants
<i>Biologie clinique</i>	104	42	25	41
<i>Anatomopathologie</i>	61	18	22	24
<i>Génétique humaine</i>	8	8	8	1

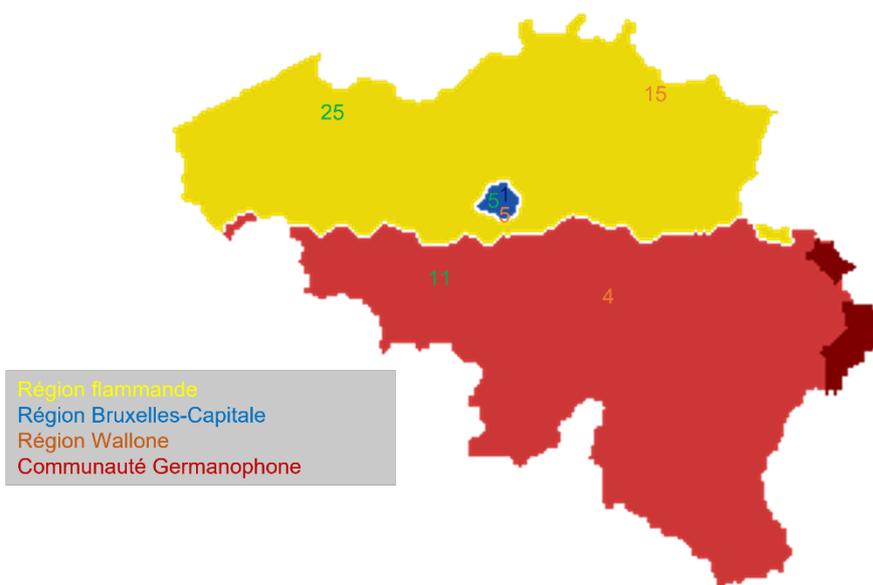


Figure 1 : Distribution des laboratoires participants par région et par spécialités

2 CRITÈRES D'ÉVALUATION POUR LES ENQUÊTES DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

2.1 Enquête 2024/1 ABO Rh, D variant

Pour cette enquête, c'est le résultat de l'analyse effectuée par les laboratoires participant qui prévaut. En effet, nous n'avons pas connaissance des antigènes présents ou d'un possible D variant.

Dans ce cas de figure, la performance est jugée sur l'exactitude des réponses concernant la présence ou non de certains des antigènes analysés et sur la présence ou non d'un D variant par rapport au consensus des réponses rendues par les laboratoires.

2.2 Enquête 2024/2 NIPT

L'ensemble des points évalués lors de cette enquête sont basées sur différents guidelines belges et européennes permettant de déterminer les éléments critiques du rapport clinique dans le cadre de l'analyse NIPT. Vous trouverez ci-dessous les références de ces divers documents :

- ISO15189:2012-Medical laboratories — Requirements for quality and competence
- BeSHG Prenatal Committee, NIPT good clinical practice guidelines. 2017
- Deans ZC. et al. Chapter 11: Best Practices for Integrating Cell-Free DNA-Based NIPT Into Clinical Practice, in *Non Invasive Prenatal testing (NIPT)*. Lieve Page-Christiaens and Hanns-Georg Klein, 2018; 191–205
- Deans ZC, Allen S, Jenkins L, et al. Ensuring high standards for the delivery of NIPT world-wide: Development of an international external quality assessment scheme. *Prenatal Diagnosis*. 2019; 39:379–387

Vous trouverez ci-dessous les grilles de scoring discutées et approuvées par les experts lors de la réunion du 23/05/2024:

1. Scoring pour le génotypage/Interprétation

Score	Interprétation	Obligation test invasif	Limites NIPT	Sexe du fœtus	
				Si demandé	Si non demandé
Réussi	V	V	V	Mentionné	Non mentionné
Echec	X	V/Non mentionné	V/ Non mentionné	Mentionné	Mentionné/Non mentionné
Echec	V	Non mentionné	V	Mentionné	Non mentionné
Echec	V	V	Non mentionné	Mentionné	Non mentionné
Echec	V	V	V	/	Mentionné
Acceptable	V	V	V	Non mentionné	/

2. Grille de scoring pour la précision administrative

Score	Identification patiente			Date de prélèvement	Date de réception et/ou Date de rapport	Age gestationnel
	NOM	DDN	Adresse			
Réussi	V	V	V	V	V	V
Réussi	V	V	X	V	V	V
Réussi	V	V	V	V	V	X/Non mentionné
Echec	X	X	V/X/non mentionné	V/X	V/non mentionné	V/X/non mentionné
Echec	V	V	V/non mentionné	X/Non mentionné	Non mentionné	X/Non mentionné
Acceptable	V	Non mentionné	V/Non mentionné	V	V	V
Acceptable	V	V	V/Non mentionné	X	V	V
Acceptable	V	V	V	X	Non mentionné	V

2.3 Enquête 2024/3 JAK2

Le critère d'évaluation est la détection correcte de la présence de la mutation JAK2 V617F dans l'échantillon correspondant. Les classification biologique et clinique sont scorée pour les laboratoires utilisant une technique de type NGS et sont demandées à titre éducationnel pour les laboratoire utilisant une technique de type PCR. Pour ces laboratoires, ces classifications ne sont donc pas évaluées. En effet, ces classifications sont déterminées par les guidelines NGS du Compermed (BELAC 2-405-NGS R4-2023).

La présence de la mutation est certifiée par une analyse NGS réalisée par la firme fournissant les cellules de BMMC à partir desquelles l'ADN a été extrait. Les participants utilisant une technique NGS sont évalués séparément des participants utilisant une technique PCR; le critère d'évaluation restant la détection correcte de la mutation dans l'échantillon muté.

2.4 Enquête 2024/4 BRAF

Le critère d'évaluation est la détection correcte de la présence de la mutation NM_004333.6(BRAF) c.1798_1799 delins AG p.(Val600Arg) dans l'échantillon correspondant. Les classification biologique et clinique sont scorée pour les laboratoires utilisant une technique de type NGS et sont demandées à titre éducationnel pour les laboratoires utilisant une technique de type PCR. Pour ces laboratoires, ces classifications ne sont donc pas évaluées. En effet, ces classifications sont déterminées par les guidelines NGS du Compermed (BELAC 2-405-NGS R4-2023).

La présence de la mutation est certifiée par une analyse NGS réalisée par la firme fournissant le bloc. Les participants utilisant une technique NGS sont évalués séparément des participants utilisant une technique PCR; le critère d'évaluation restant la détection correcte de la mutation dans l'échantillon muté.

2.5 Enquête 2024/5 HER2

Le statut IHC des blocs est confirmé par la biobanque.

Pour le bloc dont le statut est IHC 3+ , votre performance est jugée sur l'exactitude de votre réponse concernant l'amplification du gène HER2 par rapport au statut IHC confirmé par la biobanque.

Pour le bloc dont le statut est 2+ (équivoque/borderline), c'est l'analyse ISH effectuée par les laboratoires participant qui prévaut. En effet, selon les guidelines de l'ASCO-CAP2023, une analyse ISH est nécessaire pour définir l'amplification ou non du gène HER2 lorsque le statut IHC est 2+.

Dans ce cas de figure, votre performance est jugée sur l'exactitude de votre réponse concernant l'amplification du gène HER2 par rapport à la valeur consensus de l'analyse ISH réalisée par l'ensemble des laboratoires participant.

2.6 Enquête 2024/6 ALK

Le critère d'évaluation est la détection correcte de la présence d'un gène de fusion ALK dans l'échantillon correspondant. La classification biologique est demandée à titre éducatif et n'est donc pas évaluée. En effet, cette classification est déterminée par les guidelines NGS du Compermed (BELAC 2-405-NGS R4-2023) ; les laboratoires utilisant une technique de type NGS n'étant pas concernés par cette enquête.

La présence de la fusion est certifiée par une analyse NGS réalisée par la firme fournissant le bloc. Les participants utilisant une technique FISH sont évalués séparément des participants utilisant une technique PCR; le critère d'évaluation restant la détection correcte de l'échantillon fusionné.

Vous pouvez trouver plus de détails dans les brochures qui sont disponibles sur notre site web à l'adresse suivante:

[Santé clinique | EEQ biologie clinique | sciensano.be](#)

- Brochure d'information générale EEQ

3 RÉSULTATS

3.1 Résultats globaux par enquêtes

Ci-dessous sont présentés les résultats globaux aux enquêtes de biologie moléculaire. Seul le nombre d'échec est indiqué ici ainsi que les différentes raisons de ces scores.

Enquête	Paramètre	Nombre total de laboratoires participants	Nombre d'échec	Raisons de l'échec
2024/1	Variant RHCE	9	1	a répondu pour le D variant au lieu du variant du gène RHCE
2024/2	NIPT	15	1	Échec au niveau de la précision administrative : adresse du patient non mentionnée sur le rapport/ date du rapport non mentionnée/ date de prélèvement erronée
2024/3	JAK2	18	0	NA
2024/4	BRAF	21	3	1) Erreur de recopiage 2) Pas de résultats envoyés 3) Utilisation d'une méthode ciblant uniquement BRAF V600E
2024/5	HER2	25	0*	NA
2024/6	ALK	11	1**	Pas de résultats envoyés

*1 laboratoire n'a pas pu être évalué suite à un problème technique survenu pour l'un des deux cas. Un autre a obtenu un score « non déterminé » car sa réponse est hors consensus des réponses des participants mais aucune erreur analytique n'a été commise et les guidelines en vigueur ont été correctement suivies.

**3 laboratoires n'ont pu être évalués suite à l'utilisation d'une technique NGS et 1 laboratoire suite à un problème technique.

Nous rappelons aux laboratoires qu'il n'est pas possible de se désinscrire après l'envoi des échantillons et ce par soucis d'organisation. En cas de désinscription tardive, le laboratoire se verra attribuer un score d'échec pour non-participation suite à une désinscription tardive.

De même, nous rappelons également que conformément à notre politique qualité, il n'est pas possible de modifier les résultats d'un laboratoire après la clôture de l'enquête et envoi du rapport individuel sauf si il est prouvé que l'erreur est imputable à Sciensano.

3.2 Erreurs types

Ci-dessous vous trouverez une liste des erreurs les plus fréquemment rencontrées dans les enquêtes de biologie moléculaire. Celles-ci sont majoritairement d'ordre orthographique ou liées à l'utilisation d'un formulaire papier. Ces erreurs, bien que n'étant pas due à une erreur analytique de la part du laboratoire sont susceptibles de mener à un score « échec » pour le laboratoire. Il est donc important d'apporter une attention particulière à la relecture des formulaires qu'ils soient en version papier ou électronique avant l'envoi des résultats. Ceci permet dès lors au laboratoire d'éviter l'établissement de NC.

- Inversion des résultats des échantillons lors du recopiage des résultats
- Erreurs orthographique lors du recopiage des mutations
- Utilisation incorrecte de la nomenclature HGVS.

Nous souhaitons d'ailleurs attirer l'attention des utilisateurs de technique PCR sur ce point ; en effet à partir de 2025 il sera également demandé à ceux-ci d'utiliser la nomenclature HGVS et d'indiquer les références NM utilisées lors du rapportage des mutations identifiées.

- Nomenclature utilisée pour le rapportage des résultats incorrecte (par ex.détermination des antigènes)
- Formulaires incomplets

4 ENQUETES PLANIFIÉES EN 2025

Date d'envoi	Date de clôture	Paramètre	Type d'échantillon*
11 février	11 mars	ABO-Rh + D variant + RHCE	<i>ADN extrait apd de sang</i>
15 avril	15 mai	EGFR dans le cadre du cancer du poumon	<i>Coupes FFPE-échantillon patient*</i>
27 mai	16 juin	Amplification HER2 dans le cadre du cancer du sein	<i>Coupes FFPE-échantillon patient</i>
09 septembre	7 octobre	Réarrangement du gène ROS1 dans le cadre du cancer du poumon	<i>Coupes FFPE-lignée cellulaire*</i>
21 octobre	18 novembre	NIPT (art. 33bis) + KIT dans le cadre d'un GIST (art. 33bis)	<i>NIPT : échantillon commercial (plasma simulé) GIST : Coupes FFPE-échantillon patient*</i>

***sous réserve de modifications suite à la disponibilité des échantillons**

5 EEQ EXTERNALISÉE : FACTEUR II ET FACTEUR V

L'enquête a été externalisée auprès de notre fournisseur européen partenaire, *ECAT-External quality Control of diagnostic Assays and Tests* (<https://www.ecat.nl/>). Les participants belges ont été inscrits par Sciensano chez notre partenaire. Celui-ci a ensuite contacté *SPMD-RfB(Reference institut for Bioanalytic ; <https://www.rfb.bio/cgi/surveys>)* qui est l'organisateur des enquêtes de génétique moléculaire que l'ECAT propose.

5.1 Echantillons

Les participants belges ont été inscrits à l'enquête « Molecular genetics 1-SET A » comprenant l'analyse d'un échantillon d'ADN lyophilisé pour la détection de la mutation du gène de la prothrombine (Facteur II) et la détection de la mutation du gène du Facteur V-Leiden.

5.2 Participation

27 Laboratoires étaient inscrits à l'enquête. La distribution des laboratoires inscrits s'effectue comme suit :

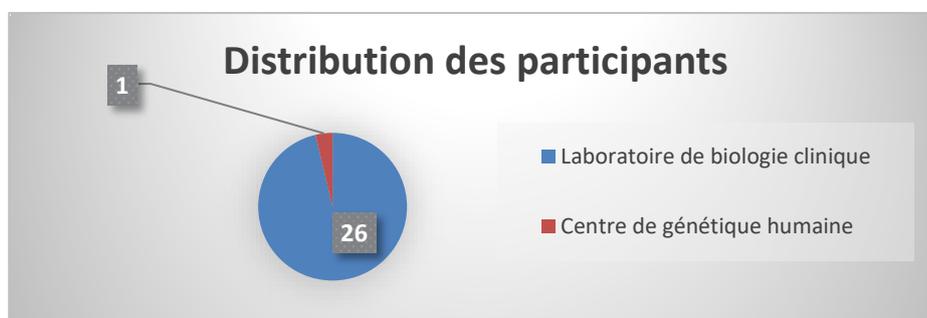


Figure 2 : Distribution des laboratoires inscrits par spécialités

2 laboratoires ne nous ont pas envoyés leurs résultats et sont donc considérés comme non participants à l'enquête.

5.3 Résultats

Nous avons demandé aux laboratoires de nous envoyer leurs résultats et ce en tant que sponsor de cette EEQ. Pour chacun des laboratoires participants nous ayant communiqué des résultats, la méthodologie utilisée nous a également été fournie.

5.3.1 RÉSULTATS PAR ÉCHANTILLON

Mutation à détecter dans le gène du Facteur V : *NM_000130.5:c.1601G>A, rs6025*

Round 1-Avril 2024 (/25 participants)

Facteur V-leiden	Résultats attendus (AF)	Résultats encodés	Nombre de laboratoires (%)
Echantillon 1	G/G (WT)	G/G	23* (100%)
Echantillon 2	G/G (WT)	G/G	23* (100%)

*Veuillez noter qu'un laboratoire ne participe qu'à 1 des 2 rounds organisés par an et deux autres laboratoires n'ont communiqué des résultats que pour un des deux rounds.

Round 2-Septembre 2024 (/25 participants)

Facteur V leiden	Résultats attendus (AF)	Résultats encodés	Nombre de laboratoires (%)
<u>Echantillon 1</u>	G/A (heterozygote: c.1601G/c.1601A)	G/A	22 ^{*/**} (95%)
		G/G	1 (5%)
<u>Echantillon 2</u>	G/G (WT)	G/G	23 [*] (96%)
		G/A	1 (4%)

*Veuillez noter qu'un laboratoire ne participe qu'à 1 des 2 rounds organisés par an et deux autres laboratoires n'ont communiqué des résultats que pour un des deux rounds.

** 1 laboratoire n'a pas rendu de résultats pour l'échantillon 1.

Mutation à détecter pour le gène du Facteur II/prothrombine : NM_000506.5:c.*97G>A, rs1799963

Round 1-Avril 2024 (/25 participants)

Facteur II- (prothrombine)	Résultats attendus (AF)	Résultats encodés	Nombre de laboratoires (%)
<u>Echantillon 1</u>	G/A (heterozygote c.*97G>A)	G/A	22 [*] (95%)
		A/A	1 (5%)
<u>Echantillon 2</u>	G/G (WT)	G/G	23 [*] (100%)

*Veuillez noter qu'un laboratoire ne participe qu'à 1 des 2 rounds organisés par an et qu'un autre laboratoire n'a communiqué des résultats que pour un des deux rounds.

Round 2-Septembre 2024 (/22 participants)

Facteur II- (prothrombine)	Résultats attendus (AF)	Résultats encodés	Nombre de laboratoires (%)
<u>Echantillon 1</u>	G/A (heterozygote c.*97G>A)	G/A	22 ^{*/**} (95%)
		G/G	1 (5%)
<u>Echantillon 2</u>	G/G (WT)	G/G	23 [*] (96%)
		G/A	1 (4%)

*Veuillez noter qu'un laboratoire n'a communiqué des résultats que pour un des deux rounds.

**1 laboratoire n'a pas rendu de résultats pour l'échantillon 1.

5.4 Méthodes utilisées

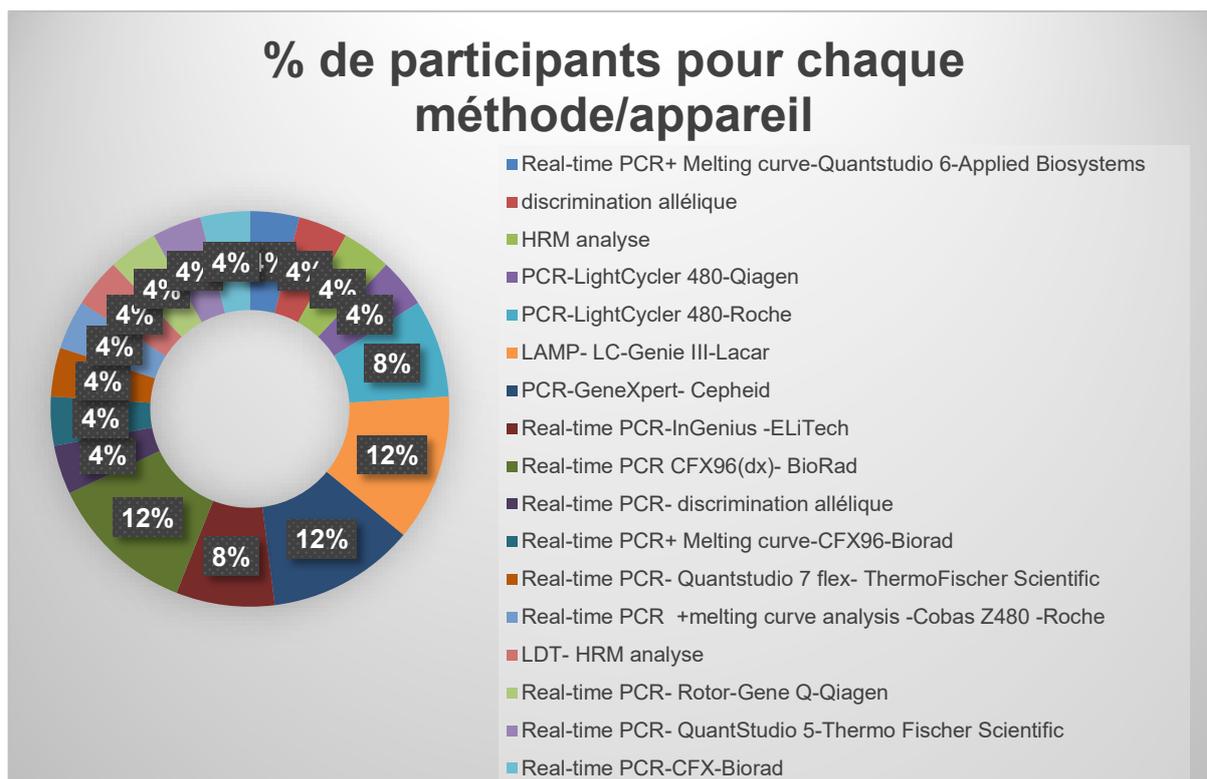


Figure 3 : Distribution des laboratoires par technique et appareil pour la détection de mutation du gène du facteur V Leiden

% de participants pour chaque kit utilisé

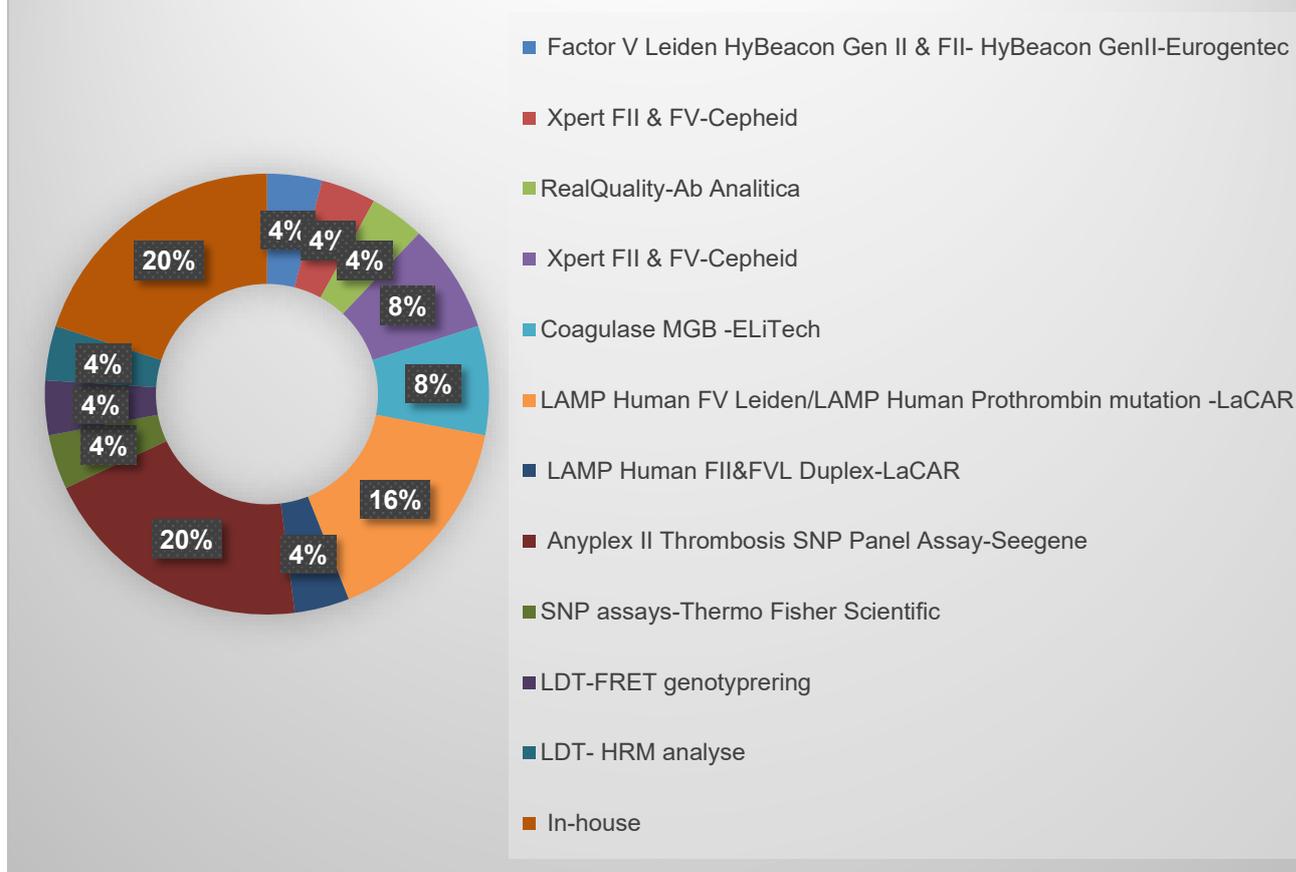


Figure 4 : Distribution des laboratoires par kit pour la détection de mutation du gène du facteur V Leiden en du gène du facteur II.

Le kit le plus utilisé pour la détection de mutation dans le gène du Facteur V Leiden ainsi que dans le Facteur II est le kit Anplex II Thrombosis SNP panel de la firme Seegene.

5.5 Conclusions sur les performances des laboratoires

Les résultats que nous avons obtenus de la part des laboratoires participants sont satisfaisants. Un laboratoire a interverti les deux échantillons lors du remplissage des résultats autant pour le facteur V que pour le facteur II lors du round de septembre 2024. Ce laboratoire a établi une NC en interne. Un autre laboratoire a établi l'échantillon 1 du round Avril 2024 homozygote muté pour le gène du facteur II au lieu de hétérozygote muté. Il a établi une NC et a réalisé une analyse de cause et d'impact. Celui-ci a également contacté la firme fournissant le kit. Il apparaît que l'erreur n'a pas eu d'impact pour les échantillons de patients et qu'aucun mesure corrective n'a du être mise en place.

FIN

© Sciensano, Bruxelles 2025.

Ce rapport ne peut pas être reproduit, publié ou distribué sans l'accord de Sciensano. Les résultats individuels des laboratoires sont confidentiels. Ils ne sont transmis par Sciensano ni à des tiers, ni aux membres de la Commission, des Comités d'experts ou du groupe de travail EEQ.