

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Dépistage néonatal

11DNN1 et 11DNN2

Juin et décembre 2011

Dépistage néonatal :

- hypothyroïdie (TSH)
- hyperplasie des surrénales (17 OH-progesterone)
- phénylcétonurie (phénylalanine)
- mucoviscidose (trypsine IR)

Juin 2012

Michèle NOEL (ANSM ¹)
Jean-Louis DHONDT (CH St Philibert, Lomme)

(1) : L'ANSM se substitue à l'Afssaps depuis le 1er mai 2012

| | 11DNN1 | 11DNN2 |
|---------------------------------------|--|--|
| Expédition | 14/06/2011 | 05/12/2011 |
| Clôture | 11/07/2011 | 02/01/2012 |
| Edition des compte-rendus individuels | 5/09/2011 | 26/03/2012 |
| Paramètres contrôlés : Echantillons | TSH : T111 17OH-progestérone : H111 Phénylalanine : P111 Trypsine IR : M111 | TSH : T112 17OH-progestérone : H112 Phénylalanine : P112 Trypsine IR : M112 |
| Nombre de laboratoires concernés* | 26 | 26 |
| Nombre de laboratoires participants** | 26 | 26 |

* 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 des opérations de l'année 2011

A l'heure actuelle, 5 maladies font l'objet d'un dépistage néonatal au niveau national : phénylcétonurie (PCU), hypothyroïdie congénitale (HC), hyperplasie congénitale des surrénales (HCS), drépanocytose (HbS) et mucoviscidose (Cystic Fibrosis, CF). En 2011, deux opérations ont été programmées au cours desquelles les paramètres de quatre dépistages ont été contrôlés : phénylalanine (PCU), TSH (HC), 17 OH-progestérone (HCS) et Trypsine Immuno Réactive (mucoviscidose).

Au total 26 laboratoires étaient concernés. Selon l'activité déclarée (dépistage PCU et/ou dépistage HC et HCS et CF), les laboratoires ont reçu les échantillons pour dosage de la phénylalanine et /ou les échantillons pour dosage de la TSH, de la 17OH-progestérone et de la Trypsine Immuno Réactive (Trypsine IR).

Les résultats observés sont globalement satisfaisants : bonne participation des laboratoires au contrôle national de qualité, utilisation de techniques présentant une précision correcte et interprétation cohérente des résultats.

Méthode statistique et expression des résultats

Le traitement statistique des données comporte plusieurs étapes :

- Calcul de la valeur cible : vu le nombre faible de résultats, c'est la médiane « tous réactifs confondus » ainsi que la médiane pour chaque trousse de réactif qui est utilisée. Cette dernière n'est calculée que si l'effectif est supérieur à 3.
- Calcul du paramètre statistique estimant la dispersion : un coefficient de variation non paramétrique (CV np) est calculé si l'effectif est supérieur à 3. Après avoir déterminé les quartiles P25 et P75, un écart-type non paramétrique (SD) est calculé selon la formule suivante (méthode de Tukey) : $SD = (P75 - P25) / 1,349$. Puis le CV np (SD / médiane) exprimé en % est calculé.
- Comparaison des résultats par des tests non paramétriques (test de Kruskal et Wallis, test U de Mann et Whitney). Les résultats sont significativement différents si $p < 0,05$.
- Une interprétation des résultats obtenus est demandée, les interprétations suivantes peuvent être données :
 - suite au premier résultat :
 - « résultat normal » si le résultat est inférieur à un « seuil de retest »
 - ou « confirmation du premier résultat par un second dosage » si le résultat est supérieur au « seuil de retest »;
 - au vu des seconds résultats :
 - « résultat normal » pour un résultat inférieur à un second seuil dit « seuil d'action »
 - ou « résultats pathologiques » si le résultat dépasse le « seuil d'action ».
- Réponse consensus : elle est définie, pour un échantillon donné, comme étant la réponse exprimée par au moins 75% des laboratoires.

NB : selon l'échantillon envoyé et sa concentration en analyte, chaque laboratoire peut être amené à effectuer le dosage plusieurs fois. L'ensemble des résultats rendus par les laboratoires est pris en compte lors des calculs statistiques.

Définition des échantillons

Les échantillons envoyés sont des taches de sang d'origine humaine déposées sur papier Whatman 903 puis séchées. Le sang utilisé pour fabriquer les échantillons est ajusté à l'hématocrite d'un sang de nouveau-né.

Pour la TSH, la 17OH-progestérone, la phénylalanine et la trypsine IR, un échantillon a été envoyé lors de chaque opération de contrôle.

Chaque échantillon comporte trois taches de sang séché afin que la procédure analytique puisse être identique à celle appliquée pour un prélèvement de nouveau-né, à savoir premier test en simple, et contrôle en double si le premier résultat est supérieur au seuil de « retest ».

Résultats des participants

TSH

Les principaux résultats concernant le dosage de la TSH sur sang séché sont donnés dans le tableau I. Comme en 2010, deux trousse de dosage ont été utilisées : la trousse ELSA TSH-NN IBA Cis bio [AN] par 7 laboratoires et la trousse Delfia/Autodelfia hTSH néo Perkin Elmer [KC] par 15 laboratoires.

La précision de chaque trousse est convenable pour la zone de concentration haute (>35 mUI/l) avec des CV np compris entre 9 et 12%.

Les résultats obtenus, en fonction du réactif utilisé, sont illustrés sur les figures 1 et 2. Quel que soit le niveau de concentration des échantillons, les résultats diffèrent significativement selon le réactif utilisé. La trousse Cis bio [AN] donne des résultats plus élevés que la trousse Perkin Elmer [KC]. L'écart entre les 2 réactifs est proche de 60% quel que soit le niveau contrôlé. Pour une valeur cible proche de 40 mUI/l, l'écart observé entre les deux techniques est similaire depuis 2010 (T112 - 2011 écart de 55% versus 57% T102 - 2010).

Rappelons que la société Cis bio International a re-calibré sa trousse sur le Standard International préparé par l'International Society of Neonatal Screening (ISNS), suite à la demande de l'Afssaps en 2007. L'Afssaps a également demandé à la société Perkin Elmer de se raccorder au standard international ISNS. Perkin Elmer s'est engagée à indiquer dans ses notices comment son dispositif se raccorde au deuxième standard international ISNS. A ce jour, l'Afssaps est toujours en attente de la modification de la notice alors qu'un troisième standard international ISNS est actuellement disponible.

Pour les échantillons T111 et T112, l'interprétation des résultats par les biologistes (tableau II) est satisfaisante avec 22 réponses sur 22 en accord avec le consensus.

tableau I : Résultats obtenus pour la TSH.

| Opération | Echantillon | Code | Fournisseur | n | Médiane* | CV np (%) |
|-----------|-------------|------|---------------|----|----------|-----------|
| 11DNN1 | T111 | - | Tous réactifs | 66 | 56,8 | 37,0 |
| | | AN | IBA Cis bio | 21 | 84,9 | 8,6 |
| | | KC | Perkin Elmer | 45 | 52,7 | 10,6 |
| 11DNN2 | T112 | - | Tous réactifs | 66 | 35,3 | 32,4 |
| | | AN | IBA Cis bio | 21 | 52,0 | 12,3 |
| | | KC | Perkin Elmer | 45 | 33,5 | 9,1 |

* exprimé en mUI/l de sang total

tableau II : Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 11DNN1 et 11DNN2 pour le dépistage de l'HC.

| Opération | Echantillon | Médiane* (mUI/l) | Interprétation consensus | Nb de laboratoires en accord avec le consensus |
|-----------|-------------|------------------|--------------------------|--|
| 11DNN1 | T111 | 56,8 | Résultat pathologique | 22 / 22 |
| 11DNN2 | T112 | 35,3 | Résultat pathologique | 22 / 22 |

*médiane tous réactifs

NB: les seuils recommandés par l'AFDPHE sont

- avec la technique AN : 20 mUI/l pour le seuil de « retest » pour lequel le résultat est contrôlé en duplicate et 25 mUI/l pour le seuil d'action (demande d'un second prélèvement ou convocation du nouveau-né)
 - avec la technique KC : 15 mUI/l pour le seuil de « retest » et 20 mUI/l pour le seuil d'action.
- La conclusion « résultat pathologique » doit être rendue lorsqu'après contrôle du premier résultat en duplicate, le résultat est supérieur au seuil d'action.

figure 1 : Diagramme « boîte et moustaches » pour la TSH lors de l'opération 11DNN1 en fonction du réactif utilisé. Chaque rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) avec la position de la médiane (point), les traits inférieurs et supérieurs positionnent les valeurs maximales et minimales obtenues.

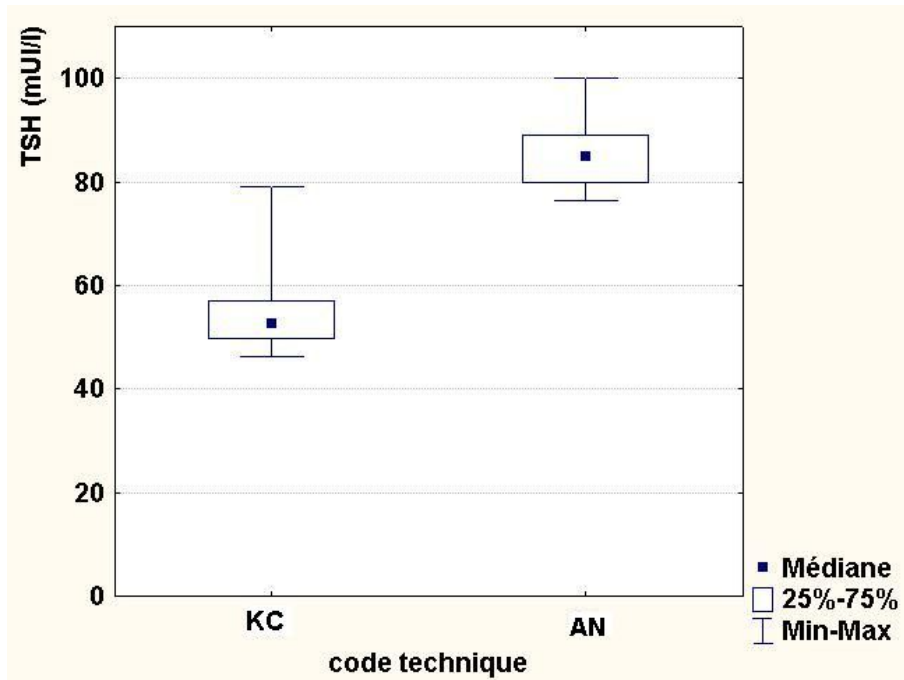
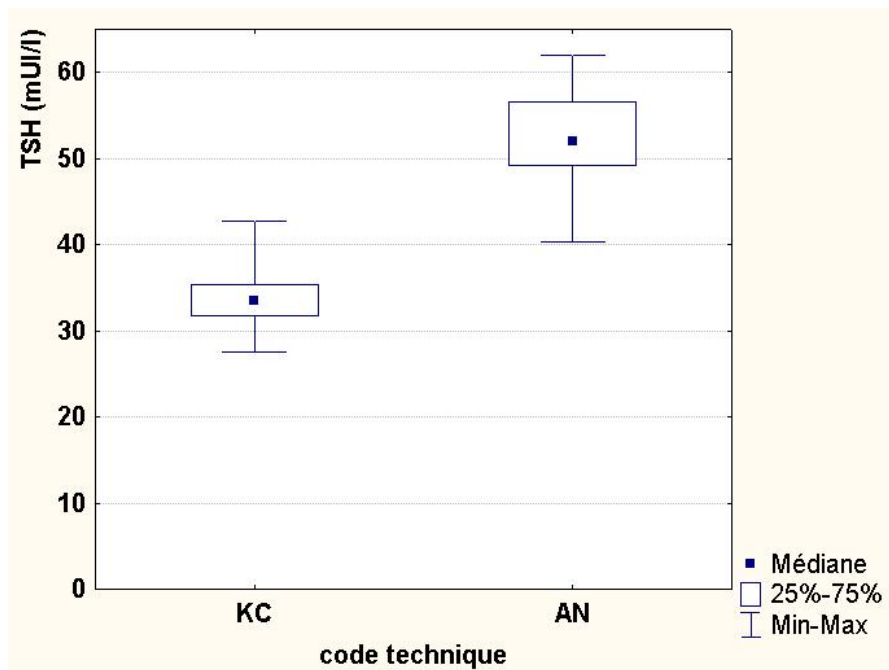


figure 2 : Diagramme « boîte et moustaches » pour la TSH lors de l'opération 11DNN2 en fonction du réactif utilisé. Chaque rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) avec la position de la médiane (point), les traits inférieurs et supérieurs positionnent les valeurs maximales et minimales obtenues.



17OH-progesterone

Les principaux résultats concernant le dosage de la 17 OH-progesterone dans le cadre du dépistage néonatal sont donnés dans le tableau III.

Comme pour le dosage de TSH, deux trousse de dosage ont été utilisées par les laboratoires. Huit laboratoires ont utilisé la trousse 17-OHP-NN IBA Cis bio et quatorze laboratoires, la trousse Delfia / AutoDelfia 17 α OHP néo Perkin Elmer.

En 2011, les deux échantillons (H111 et H112) envoyés provenaient d'un même lot de production. Pour ces échantillons provenant d'un même lot mais dosés successivement lors des 2 opérations, les résultats ne sont pas statistiquement différents, montrant ainsi la bonne stabilité des résultats obtenus au cours de l'année 2011 (Figure 3).

La précision de chaque trousse est convenable avec des CVnp compris entre 7 et 13%, ce qui est tout à fait correct compte-tenu du faible volume de sang total (2 μ l) utilisé pour réaliser ce dosage.

Pour les deux échantillons, la médiane des résultats obtenus avec la trousse Cis bio est significativement plus élevée que la médiane des résultats obtenus avec la trousse Perkin Elmer (Test U de Mann-Whitney, $p < 0,05$). L'écart inter-technique tend à s'accroître par rapport aux résultats obtenus après la modification de la standardisation en avril 2009 de la trousse Perkin Elmer (H911 – 59% vs H111 – 75% et H112 – 66%).

Pour les échantillons H111 et H112, l'interprétation finale des résultats par les biologistes (tableau IV) est satisfaisante avec 22 réponses sur 22 en accord avec le consensus.

tableau III : Résultats obtenus pour la 17OH-progesterone.

| Opération | Echantillon | Code | Fournisseur | n | Médiane* | CV np (%) |
|-----------|-------------|------|---------------|----|----------|-----------|
| 11DNN1 | H111 | - | Tous réactifs | 66 | 61,0 | 49,1 |
| | | AN | IBA Cis bio | 24 | 99,0 | 13,2 |
| | | KC | Perkin Elmer | 42 | 56,6 | 12,7 |
| 11DNN2 | H112 | - | Tous réactifs | 66 | 61,8 | 34,8 |
| | | AN | IBA Cis bio | 24 | 93,4 | 10,7 |
| | | KC | Perkin Elmer | 42 | 56,6 | 7,2 |

* exprimé en nmol/l de sang total

tableau IV : Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 11DNN1 et 11DNN2 pour le dépistage de l'HCS.

| Opération | Echantillon | Médiane* (nmol/l) | Interprétation consensus | Nb de laboratoires en accord avec le consensus |
|-----------|-------------|-------------------|--------------------------|--|
| 11DNN1 | H111 | 61,0 | Résultat pathologique | 22 / 22 |
| 11DNN2 | H112 | 61,8 | Résultat pathologique | 22 / 22 |

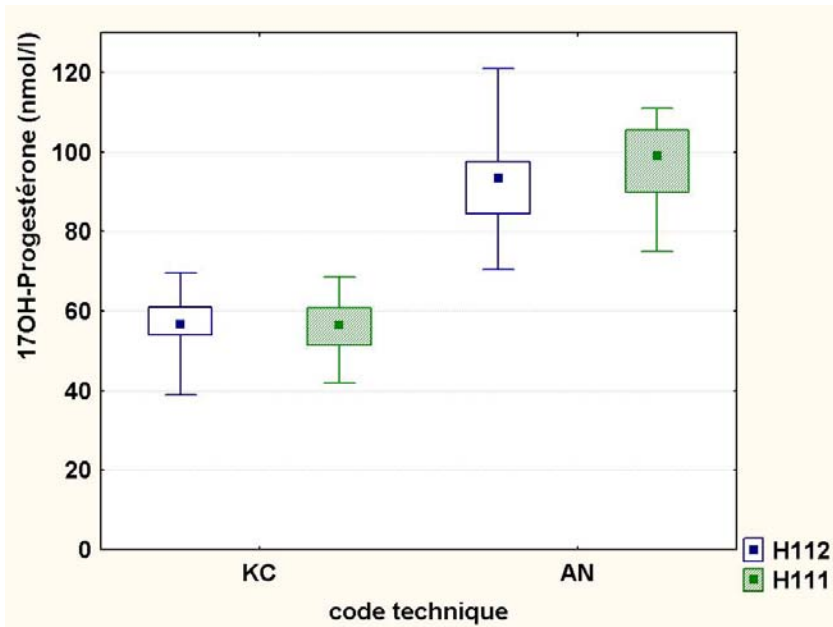
* médiane tous réactifs

NB: les seuils recommandés par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) sont

- avec la technique AN : 50 nmol/l pour le seuil de « retest » (contrôle du résultat en duplicate) et 60 nmol/l pour le seuil d'action (demande d'un second prélèvement ou convocation du nouveau-né).
- avec la technique KC enfant prématuré : 35 nmol/l pour le seuil de « retest » (contrôle du résultat en duplicate) et 40 nmol/l pour le seuil d'action
- avec la technique KC enfant à terme : 20 nmol/l pour le seuil de « retest » (contrôle du résultat en duplicate) et 25 nmol/l pour le seuil d'action

La conclusion « résultat pathologique » doit être rendue lorsque le résultat est supérieur au seuil d'action après contrôle en duplicate.

figure 3 : Diagramme « boîte et moustaches » pour la 17 OH-progesterone lors de l'opération 11DNN1 et 11 DNN2 en fonction du réactif utilisé. Chaque rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) avec la position de la médiane (point), les traits inférieurs et supérieurs positionnent les valeurs maximales et minimales obtenues.



Phénylalanine

Les principaux résultats concernant le dosage de la phénylalanine sur sang séché sont donnés dans le tableau V.

Deux techniques de dosage ont été utilisées par les laboratoires. La grande majorité des laboratoires (17) dosent la phénylalanine grâce à une technique fluorimétrique [6X]. La trousse Quantase Neonatal Bio Rad [QU], qui est une méthode enzymatique colorimétrique, n'est utilisée systématiquement que par 2 laboratoires. Trois autres laboratoires l'utilisent seulement pour contrôler les résultats du premier dosage.

En 2011, les deux échantillons (P111 et P112) envoyés provenaient d'un même lot de production. Pour ces échantillons provenant d'un même lot mais dosés successivement lors des 2 opérations, les résultats ne sont pas statistiquement différents, montrant ainsi la bonne stabilité des résultats obtenus au cours de l'année 2011 (Figure 4). De plus, les résultats sont comparables quelle que soit la technique utilisée. Les deux techniques utilisées sont étalonnées avec les mêmes calibrants dont les valeurs affichées sont contrôlées versus le standard de l'ISNS.

En 2011, les échantillons envoyés sont au dessus du seuil décisionnel. Dans cette zone, la précision de la technique fluorimétrique est satisfaisante avec des CV np proches de 11%, sans changement par rapport aux résultats obtenus en 2010 (P101) avec des échantillons de concentrations équivalentes.

L'interprétation finale des résultats par les biologistes (tableau VI) est satisfaisante, toutes les réponses sont en accord avec le consensus.

tableau V : Résultats obtenus pour la phénylalanine.

| Opération | Echantillon | Code | Fournisseur | n | Médiane* | CV np (%) |
|-----------|-------------|------|---------------|----|----------|-----------|
| 11DNN1 | P111 | - | Tous réactifs | 65 | 236,0 | 11,5 |
| | | QU | Bio-Rad | 10 | 220,9 | 9,7 |
| | | 6X | manuelle | 55 | 240,2 | 11,9 |
| 11DNN2 | P112 | - | Tous réactifs | 65 | 236,0 | 9,0 |
| | | QU | Bio-Rad | 10 | 234,0 | 4,8 |
| | | 6X | manuelle | 55 | 236,0 | 11,4 |

*exprimé en $\mu\text{mol/l}$ de sang total

tableau VI : Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 11DNN1 et 11DNN2 pour le dépistage de la PCU.

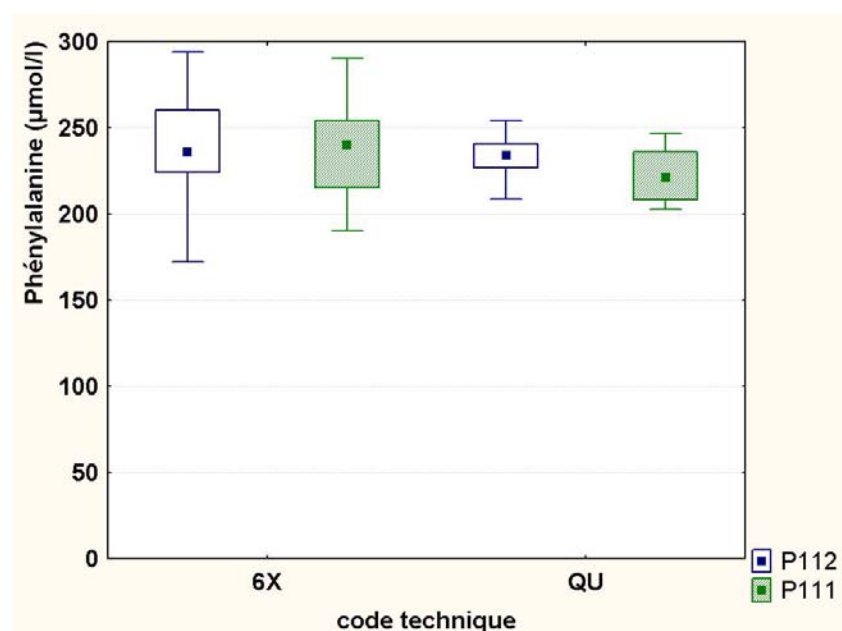
| Opération | Echantillon | Médiane* ($\mu\text{mol/l}$) | Interprétation consensus | Nbre de laboratoires en accord avec le consensus |
|-----------|-------------|--------------------------------|--------------------------|--|
| 11DNN1 | P111 | 236,0 | Résultat pathologique | 22 / 22 |
| 11DNN2 | P112 | 236,0 | Résultat pathologique | 22 / 22 |

* médiane tous réactifs

NB: les seuils recommandés par l'AFDPHE sont $150 \mu\text{mol/l}$ pour le seuil de « retest » (contrôle du résultat en duplicate) et $180 \mu\text{mol/l}$ pour le seuil d'action (demande d'un second prélèvement ou convocation du nouveau-né)

figure 4 : Diagramme « boîte et moustaches » pour la phénylalanine lors de l'opération 11DNN1 et 11DNN2 en fonction du réactif utilisé.

Chaque rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) avec la position de la médiane (point), les traits inférieurs et supérieurs positionnent les valeurs maximales et minimales obtenues.



Trypsine IR (TIR)

Les principaux résultats concernant le dosage de la TIR néonatale sont donnés dans le tableau VII.

Deux trousse de dosage ont été utilisées par les laboratoires. Huit laboratoires ont utilisé la trousse RIA-gnost Trypsin neonatal Cis bio et quatorze laboratoires, la trousse Delfia/Autodelfia IRT Perkin Elmer.

En 2011, les 2 échantillons envoyés sont proches des seuils de retest et d'action. Dans cette zone, la précision intra-technique inter-laboratoire des 2 trousse (CVnp) est comprise, selon le niveau de l'échantillon, entre 7 et 14%, ce qui est tout à fait correct compte-tenu du faible volume de sang total (2µl) utilisé pour réaliser ce dosage.

Les résultats obtenus, en fonction de la trousse utilisée, sont illustrés sur les figures 5 et 6. Quel que soit le niveau des échantillons, les résultats diffèrent significativement selon la technique utilisée (test U de Mann et Whitney, $p < 0,001$). La trousse Cis bio donne toujours les résultats les plus élevés.

Lors de l'opération 11DNN1, l'écart entre la médiane des résultats obtenus avec la trousse Cis bio et la médiane des résultats obtenus avec la trousse Perkin Elmer est de 56%. Cet écart est de 67% lors de l'opération 11DNN2. Pour une valeur cible proche de 60 µg/l, l'écart observé entre les deux techniques a tendance à s'accroître depuis 2010 (figure 7).

Une interprétation des résultats obtenus était demandée, l'interprétation finale des résultats par les biologistes (tableau VIII) est satisfaisante lorsqu'une interprétation consensus était possible (M111). Pour l'échantillon M111, même si l'interprétation de certains laboratoires est en désaccord avec le consensus, leur conclusion demeure logique au regard du résultat obtenu.

Pour l'échantillon M112, aucun consensus n'a pu être établi. La conclusion dépend clairement du réactif utilisé : les utilisateurs de la trousse Cis bio ont tous rendu « résultat pathologique » et les utilisateurs Perkin Elmer « résultat normal » dans 9 cas et « résultat pathologique » dans 5 cas.

tableau VII : Résultats obtenus pour la trypsine IR.

| Opération | Echantillon | Code | Fournisseur | n | Médiane* | CV np (%) |
|-----------|-------------|------|---------------|----|----------|-----------|
| 11DNN1 | M111 | - | Tous réactifs | 36 | 55,7 | 30,5 |
| | | AN | IBA Cis bio | 22 | 63,5 | 14,3 |
| | | KC | Perkin Elmer | 14 | 40,6 | 11,5 |
| 11DNN2 | M112 | - | Tous réactifs | 64 | 67,2 | 46,0 |
| | | AN | IBA Cis bio | 24 | 102,8 | 7,3 |
| | | KC | Perkin Elmer | 40 | 61,7 | 11,9 |

* exprimé en µg/l de sang total

tableau VIII : Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 11DNN1 et 11DNN2 pour la TIR.

| Opération | Echantillon | Médiane* (µg/l) | Interprétation consensus | Nb de laboratoires en accord avec le consensus |
|-----------|-------------|-----------------|--------------------------------|--|
| 11DNN1 | M111 | 55,7 | Résultat pathologique | 18 / 22 |
| 11DNN2 | M112 | 67,2 | Pas d'interprétation consensus | - |

* médiane tous réactifs

NB: les seuils recommandés par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) sont 60 µg/l pour le seuil de « retest » (contrôle du résultat en duplicate) et 65 µg/l pour le seuil d'action (transmission du prélèvement pour recherche des mutations génétiques). La conclusion « résultat pathologique » doit être rendue lorsque le résultat est supérieur au seuil d'action après contrôle en duplicate.

figure 5 : Diagramme « boîte et moustaches » pour la trypsine IR lors de l'opération 11DNN1 en fonction du réactif utilisé. Chaque rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) avec la position de la médiane (point), les traits inférieurs et supérieurs positionnent les valeurs maximales et minimales obtenues.

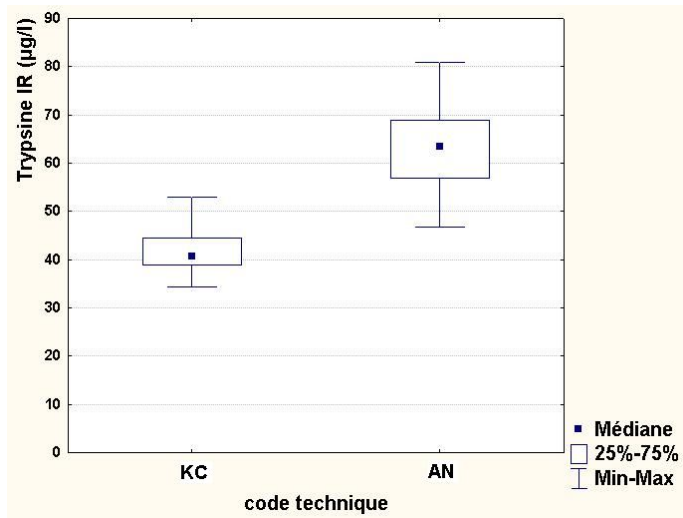


figure 6 : Diagramme « boîte et moustaches » pour la trypsine IR lors de l'opération 11DNN2 en fonction du réactif utilisé. Chaque rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) avec la position de la médiane (point), les traits inférieurs et supérieurs positionnent les valeurs maximales et minimales obtenues.

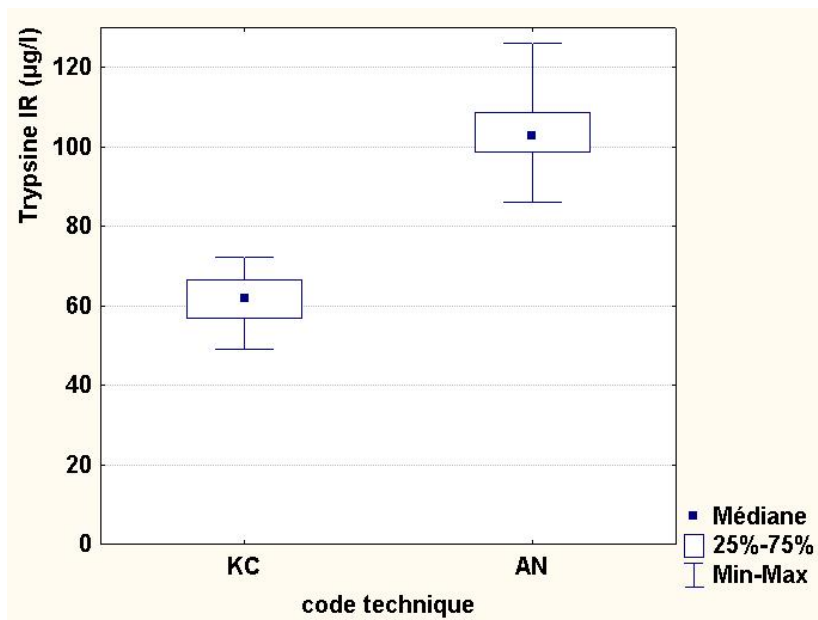
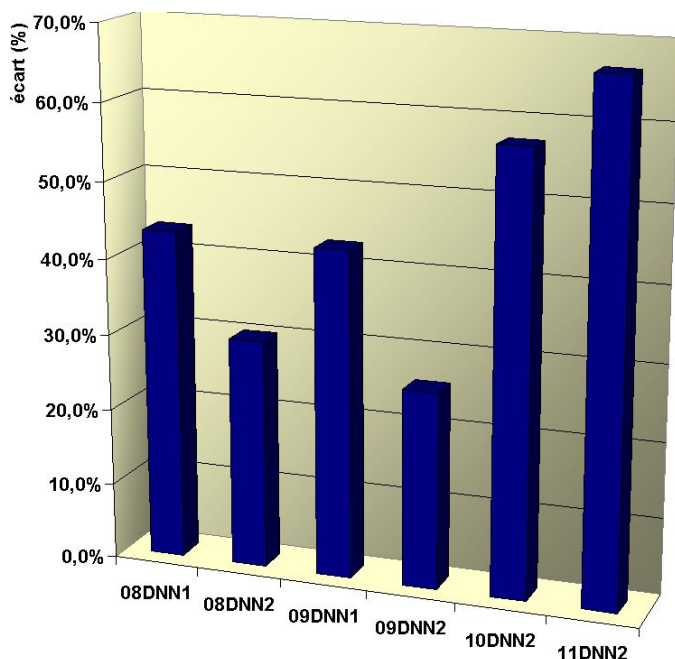


figure 7 : Ecart observé entre les 2 réactifs utilisés depuis 2008 pour la trypsine IR pour des échantillons de concentration équivalente.



Evaluation des résultats individuels par des limites acceptables

Les résultats obtenus par chaque laboratoire pour le dosage de TSH, 17OH-progesterone, phénylalanine et trypsine IR ont été évalués au regard des limites acceptables définies dans le tableau IX.

Rappelons que seul le résultat du dosage initial est évalué.
Les résultats sont dans l'ensemble satisfaisants (tableau X).

tableau IX – Limites acceptables appliquées en 2011.

| | <i>Echantillons</i> | | | | | | | |
|--------------------|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | T111 | T112 | H111 | H112 | P111 | P112 | M111 | M112 |
| TSH | 20% | 20% | | | | | | |
| 17 OH-progesterone | | | 20% | 20% | | | | |
| Phénylalanine | | | | | 20% | 20% | | |
| Trypsine IR | | | | | | | 20% | 20% |

tableau X – Pourcentage de « bons résultats » évalués en A ou en B en 2011.

| | 11DNN1 | 11DNN2 |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| TSH | 95,5% (21 / 22 laboratoires) | 86,4% (19 / 22 laboratoires) |
| 17 OH-progesterone | 100% (22 / 22 laboratoires) | 90,9% (20 / 22 laboratoires) |
| Phénylalanine | 100% (22 / 22 laboratoires) | 95,5% (21 / 22 laboratoires) |
| Trypsine IR | 86,4% (19 / 22 laboratoires) | 100% (22 / 22 laboratoires) |

Commentaires

1 –TSH

A la demande de l’Afssaps, le réactif de la société Cis bio International a été re-standardisé en juin 2007 par rapport au Standard International préparé par l’ISNS. Après l’action correctrice menée par la société Cis bio International, l’écart entre les trousses Cis bio et Perkin Elmer s’était resserré.

En 2011, les résultats objectivent un écart, proche de 60% pour des niveaux de concentration supérieurs au seuil d’action. L’écart observé entre les 2 techniques est similaire à celui observé pour les résultats obtenus en 2010 pour des niveaux comparables.

L’étude par la Commission technique de l’AFDPHE du pourcentage de prélèvements présentant des résultats supérieurs au « seuil d’action » montre que pour les laboratoires utilisant la trousse Cis bio, le pourcentage de prélèvements au-dessus du seuil d’action a diminué dans un premier temps puis réaugmente depuis 2009. Il passe ainsi de 0,53% en 2006 à 0,21% en 2008, à 0,37% en 2010 et en 2011. Pour les laboratoires utilisant la trousse Perkin Elmer, le pourcentage d’échantillons au-dessus du seuil d’action a augmenté avec 0,10 % en 2011 versus 0,07% en 2008 (Tableau XI).

Rappelons qu’en 2007 la trousse Perkin Elmer sous-estimait légèrement les échantillons préparés à partir du standard International ISNS. L’Afssaps a demandé à la société Perkin Elmer de se raccorder au standard international ISNS. Perkin Elmer s’est engagée à indiquer dans ses notices comment son dispositif se raccorde au deuxième standard international ISNS. A ce jour, l’Afssaps est toujours en attente de la modification de la notice alors qu’un troisième standard international ISNS est actuellement disponible.

Enfin, on note que 5 sur 15 des utilisateurs de la techniques Perkin Elmer utilisent un seuil de décision abaissé.

Afin de maintenir une attitude d’interprétation consensuelle, l’AFDPHE prévoit via sa commission technique, une ré-investigation des seuils en confrontant les résultats du dépistage et les données cliniques des enfants adressés pour bilan diagnostic.

tableau XI – Evolution des pourcentages de tests supérieurs au seuil d’action depuis 2006 (données recueillies par la commission technique AFDPHE).

| Réactif | Année | % tests supérieurs au seuil d’action |
|--|-------|--------------------------------------|
| IBA Cis bio | 2006 | 0,53% |
| | 2007 | 0,34% |
| | 2008 | 0,21% |
| | 2009 | 0,25% |
| | 2010 | 0,37% |
| | 2011 | 0,36% |
| Perkin Elmer (Delfia / Auto Delfia) | 2006 | 0,07% |
| | 2007 | 0,07% |
| | 2008 | 0,07% |
| | 2009 | 0,11% |
| | 2010 | 0,10% |
| | 2011 | 0,10% |

NB: les seuils d’action recommandés par l’AFDPHE sont les suivants :
- Cis bio International : 25 mUI/l
- Perkin Elmer : 20 mUI/l.

2 – 17OH-progesterone

A partir d'avril 2009 la société Perkin Elmer a distribué une trousse de dosage de la 17 OH-progesterone modifiée utilisant des anticorps différents, a priori développée pour minimiser les interférences de la mesure de 17 OH-progesterone chez le prématuré, chez qui les dérivés stéroïdiens sulfatés sont physiologiquement majoritaires. Dans une étude comparative (AFDPHE) portant sur 15600 échantillons de nouveau-nés, les corrélations des concentrations de 17OH progesterone mesurées avec les deux trousse (ancienne et nouvelle) ont été étudiées.

Si des valeurs plus basses sont ainsi mesurées chez les nouveau-nés prématurés, des valeurs encore plus basses sont également observées chez le nouveau-né à terme, et ce contrairement à toute attente. Ce constat a nécessité de reconsidérer les valeurs seuils. Toutefois ces premières adaptations n'ont pas permis de réduire significativement le nombre de « faux-positifs » chez les prématurés. Il a donc été décidé d'établir des valeurs seuils pour chaque âge gestationnel et ce pour les deux trousse utilisées. Le travail est en cours et les seuils devront être validés par les pédiatres ayant en charge les enfants dépistés.

3 – Trypsine IR

La première opération de contrôle réalisée par l'Afssaps a eu lieu en 2007. Comme en 2007, 2008, 2009 et 2010, on observe en 2011 un écart entre les résultats obtenus par les 2 techniques utilisées : la trypsin utilisée pour la fabrication des échantillons est, de toute évidence, reconnue différemment par les anticorps des trousse Cis bio et Perkin Elmer. Toutefois comme expliqué dans les annales 2007, les seuls échantillons disponibles ne sont pas parfaitement commutables, car seuls des échantillons utilisant du sang d'enfants atteints de mucoviscidose seraient parfaitement représentatifs des formes moléculaires de Trypsine IR présentes à cet âge et pour cette pathologie. Dans le cas présent, les résultats du contrôle national de qualité ne peuvent mettre en évidence que d'éventuelles distorsions de réponse par rapport aux résultats obtenus par le groupe technique.

L'étude des paramètres caractéristiques de la distribution des valeurs observées en routine et en particulier le pourcentage d'analyses génétiques demandées est une autre façon de contrôler la stabilité analytique des systèmes de dosage utilisés. Ces paramètres, surveillés par la Commission Technique de l'AFDPHE, n'ont montré aucun décalage significatif en 2007, 2008, 2009, 2010 et 2011 : le pourcentage d'analyses génétiques demandées, pour les laboratoires utilisant l'une ou l'autre trousse, est similaire et proche de 0,5%.

Conclusion

Les résultats obtenus lors des opérations du contrôle national de qualité « dépistage néonatal 2011 » sont globalement satisfaisants. Les réactifs utilisés présentent une précision correcte et on constate l'absence de différence inter-technique pour la mesure de la phénylalanine.

Pour la TSH, les résultats objectivent un accroissement de l'écart inter-technique et la persistance de seuils de décision multiples pour les utilisateurs de la technique Perkin Elmer, nécessitant de reconsidérer les seuils d'action.

La modification en avril 2009 de la trousse de dosage de la 17 OH-Progesterone de la société Perkin Elmer a impliqué la mise en place par la commission technique de l'AFDPHE d'une étude entre l'ancienne et la nouvelle trousse ainsi que la modification des seuils d'action utilisés. Des études complémentaires sont encore en cours, elles devraient permettre de vérifier la cohérence des seuils utilisés.

Enfin, la participation des laboratoires impliqués dans le dépistage néonatal est satisfaisante (100% de participation) et l'interprétation des résultats est cohérente.