

# Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

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

Dépistage néonatal **08DNN1 et 08DNN2**

*juin et octobre 2008*

Edition : juillet 09

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

	<b>08DNN1</b>	<b>08DNN2</b>
Expédition	02/06/08	22/09/08
Clôture	30/06/08	20/10/08
Edition des compte-rendus individuels	23/09/08	24/11/08
Paramètres contrôlés : Echantillons	TSH : T811 17OH-progestérone : H811 Phénylalanine : P811 Trypsine IR : M811, M812, M813	TSH : T821 17OH-progestérone : H821 Phénylalanine : P821 Trypsine IR : M821, M822, M823
Nombre de laboratoires concernés*	26	26
Nombre de laboratoires participants**	25	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 2008

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 2008, 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.

Pour la TSH, à la demande de l'Afssaps, le réactif de dosage de TSH de la société Cis bio International a été re-calibré en juin 2007 par rapport au Standard International préparé par l'International Society of Neonatal Screening, ISNS et l'écart de résultats observé précédemment entre les 2 trousseaux utilisés s'est resserré.

Il faut également noter l'existence de différences inter-technique minimales pour la mesure de la 17 OH-progestérone.

## 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 des paramètres estimant la dispersion : coefficient de variation tronqué (CV Tr) et espace interquartile. Si l'effectif est supérieur à 6, le CV Tr (écart-type / moyenne exprimé en %) est calculé après une troncature à 2 écarts-types, c'est à dire après élimination des valeurs extrêmes situées en dehors de la moyenne  $\pm 2$  écarts-types. L'espace interquartile représente l'intervalle centré sur la médiane qui comprend 50% de l'ensemble des données. Seul le CV Tr sera donné dans les tableaux de résultats. La moyenne tronquée (mTr) qui a permis de calculer le CV Tr est également donnée.
- Comparaison des résultats par des tests non paramétriques (test de Kruskal et Wallis, test U de Mann et Whitney, test de Wilcoxon). 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-progesterone et la phénylalanine, 2 échantillons ont été envoyés lors des 2 opérations de contrôle.

Pour la trypsine IR, 6 échantillons ont été envoyés lors des 2 opérations.

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 2007, deux trousse de dosage ont été utilisées : la trousse ELSA TSH-NN Cis bio International [AN] par 7 puis 8 laboratoires et la trousse Delfia/Autodelfia hTSH néo Perkin Elmer [KC] par 14 laboratoires.

La précision de chaque trousse est convenable pour la zone contrôlée (entre 20 et 50 mUI/l) avec des CV Tr compris entre 9 et 14%.

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 International [AN] donne des résultats plus élevés que la trousse Perkin Elmer [KC]. Toutefois, depuis l'action correctrice menée par la société Cis bio International : re-calibration de la trousse sur le Standard International préparé par l'International Society of Neonatal Screening, ISNS (juin 2007), l'écart entre les 2 réactifs a diminué : écart inter-réactif de 35,1% pour T811 versus 90,6% pour T711 envoyé lors de l'opération 07DNN1.

Pour l'échantillon T821, l'interprétation des résultats par les biologistes (tableau II) est satisfaisante avec 22 réponses sur 22 en accord avec le consensus. Pour l'échantillon T811 la valeur cible était trop proche du seuil d'action pour permettre un consensus. Toutefois, on note que toutes les conclusions données sont logiques au regard du résultat et de la stratégie retenue par le laboratoire.

**tableau I** – Résultats obtenus pour la TSH.

Opération	Echantillon	Code	Fournisseur	n	Médiane*	mTr*	CV Tr (%)
08DNN1	T811	-	Tous réactifs	21	19,90	20,55	19,6
		AN	Cis bio International	7	25,00	25,70	13,9
		KC	Perkin Elmer	14	18,50	18,65	13,7
08DNN2	T821	-	Tous réactifs	66	45,70	49,20	21,9
		AN	Cis bio International	24	63,35	64,00	10,0
		KC	Perkin Elmer	42	42,15	41,90	9,4

\* exprimé en mUI/l de sang total

**tableau II** – Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 08DNN1 et 08DNN2 pour le dépistage de l'HC.

Opération	Echantillon	Médiane* (mUI/l)	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec le consensus
08DNN1	T811	19,9	Pas de consensus	-
08DNN2	T821	45,7	Résultat pathologique	22 / 22

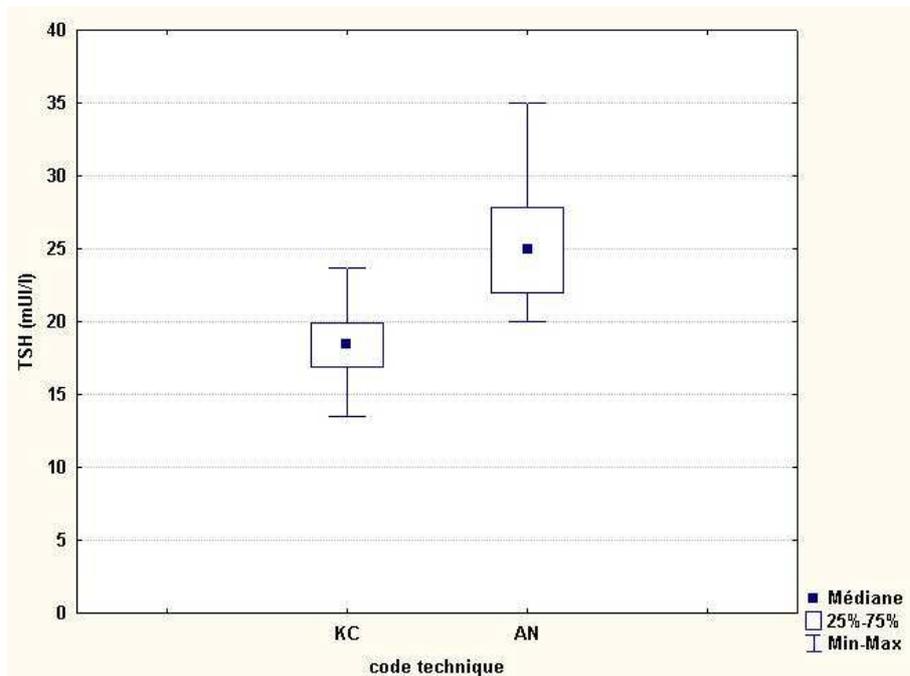
\*médiane tous réactifs

NB: les seuils recommandés par l'AFDPHE sont

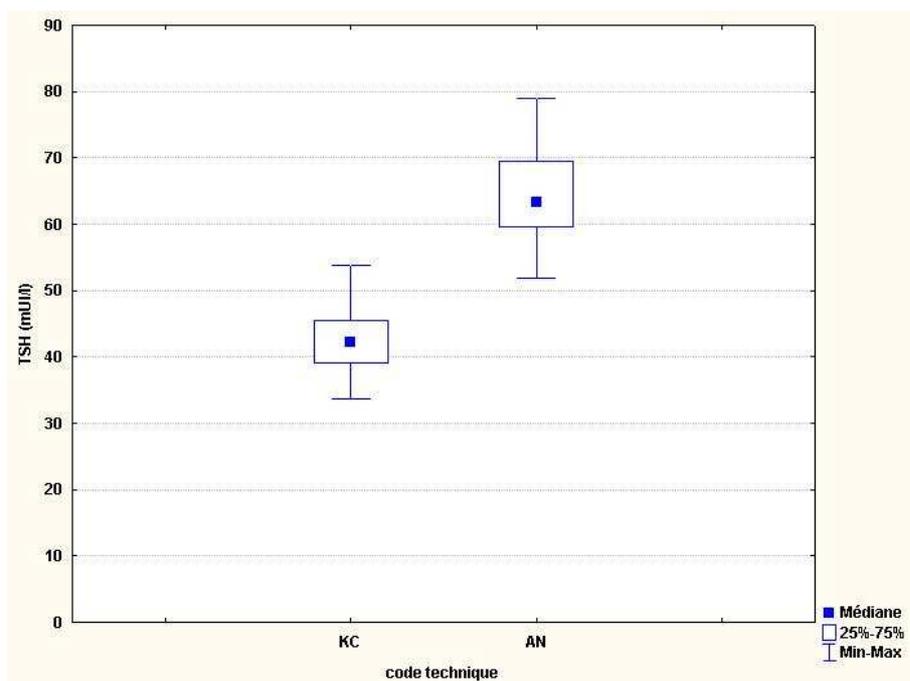
- avec la technique AN : 20 mU/l pour le seuil de « retest » pour lequel le résultat est contrôlé en duplicate et 25 mU/l pour le seuil d'action (demande d'un second prélèvement ou convocation du nouveau-né)
- avec la technique KC : 15 mU/l pour le seuil de « retest » et 20 mU/l pour le seuil d'action.

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 08DNN1 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 08DNN2 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. Sept (08DNN1) puis huit laboratoires (08DNN2) ont utilisé la trousse 17-OHP-NN Cis bio International et quatorze laboratoires, la trousse Delfia / AutoDelfia 17 $\alpha$ OHP néo Perkin Elmer.

En 2008, les échantillons envoyés encadrent la zone décisionnelle. On peut noter que les deux réactifs présentent une précision (CV Tr) équivalente (différence non significative). Dans cette zone, les CV Tr sont inférieurs à 15%, ce qui est tout à fait correct compte-tenu du faible volume de sang total (2 $\mu$ l) utilisé pour réaliser ce dosage.

Les résultats obtenus en fonction de la trousse utilisée sont illustrés sur les figures 3 et 4. Pour les deux échantillons (H811 et H821), la médiane des résultats obtenus avec trousse Cis bio International est significativement plus élevée (H811 : 27% et H821 : 13%) que la médiane des résultats obtenus avec la trousse Perkin Elmer (Test U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ ). L'écart inter-technique s'est légèrement accru par rapport aux résultats obtenus lors des précédentes opérations (H821 vs H711 année 2007 et H811 vs H611 année 2006).

L'interprétation finale des résultats par les biologistes (tableau IV) est généralement satisfaisante. Les deux interprétations en désaccord avec le consensus (échantillon H811) sont logiques au regard de l'arbre décisionnel retenu par le laboratoire, les résultats de ces laboratoires sont en dessous mais proches du seuil d'action utilisé par le laboratoire.

Par contre, pour l'échantillon H821 la conclusion en désaccord avec le consensus est en désaccord avec le résultat trouvé et correspond à une erreur d'interprétation.

**tableau III** – Résultats obtenus pour la 17OH-progesterone.

Opération	Echantillon	Code	Fournisseur	n	Médiane*	mTr*	CV Tr (%)
08DNN1	H811	-	Tous réactifs	63	70,0	70,2	15,0
		AN	Cis bio International	21	83,0	80,0	10,7
		KC	Perkin Elmer	42	65,5	65,8	13,1
08DNN2	H821	-	Tous réactifs	40	50,1	49,4	12,7
		AN	Cis bio International	16	52,4	52,3	9,4
		KC	Perkin Elmer	24	46,4	46,9	14,3

\* exprimé en nmol/l de sang total

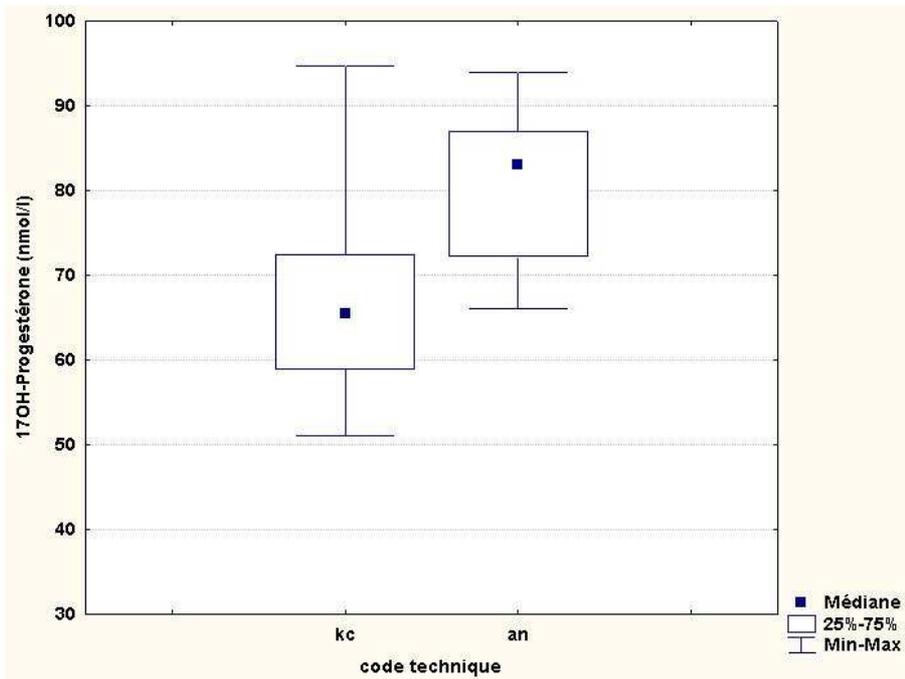
**tableau IV** – Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 08DNN1 et 08DNN2 pour le dépistage de l'HCS.

Opération	Echantillon	Médiane* (nmol/l)	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec le consensus
08DNN1	H811	70,0	résultat pathologique	19 / 21
08DNN2	H821	50,1	résultat normal	21 / 22

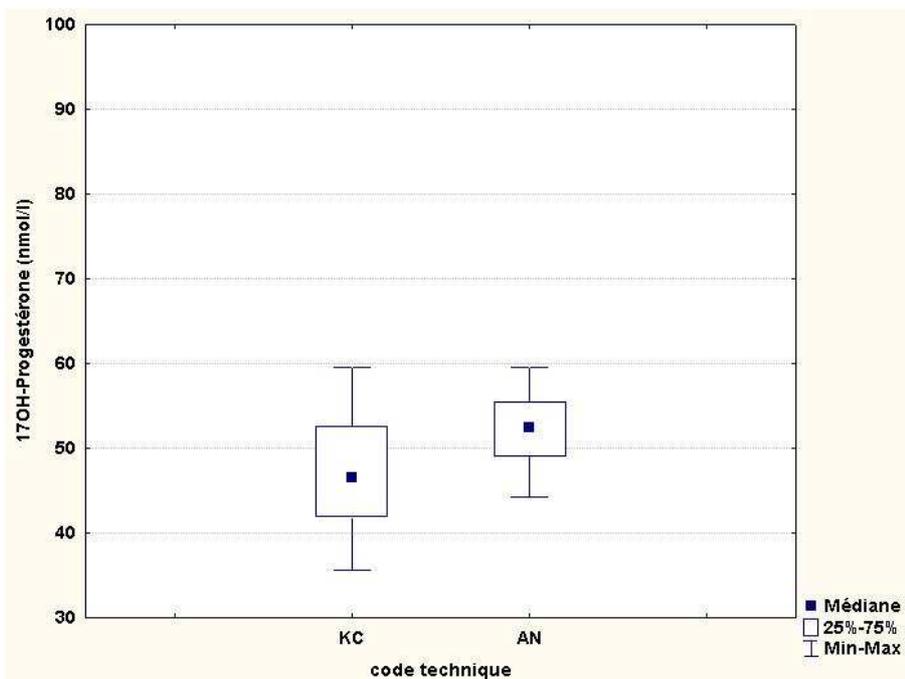
\* médiane tous réactifs

NB: les seuils recommandés par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) sont 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). 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 08DNN1 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 4** : Diagramme « boîte et moustaches » pour la 17 OH-progesterone lors de l'opération 08DNN2 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 (08DNN1 : 19 puis 08DNN2 : 20) dosent la phénylalanine grâce à une technique fluorimétrique [6X]. La trousse Quantase néonatal Bio Rad [QU], qui est une méthode enzymatique colorimétrique, n'est utilisée systématiquement que par 2 laboratoires. Deux autres laboratoires l'utilisent seulement pour contrôler les résultats du premier dosage.

En 2008, les échantillons envoyés sont au dessus du seuil décisionnel. Dans cette zone, la précision de chaque technique est équivalente et satisfaisante avec des CV Tr inférieurs à 15%, sans changement par rapport aux résultats obtenus en 2005 et en 2007 avec des échantillons de concentrations équivalentes.

Les résultats obtenus en fonction de la technique utilisée sont illustrés sur les figures 5 et 6. Pour les 2 échantillons, 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.

Une interprétation des résultats obtenus était demandée. 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*	mTr*	CV Tr (%)
08DNN1	P811	-	Tous réactifs	63	512,0	510,8	7,4
		QU	Bio-Rad	10	516,0	520,3	7,0
		6X	manuelle	53	509,0	513,0	8,9
08DNN2	P821	-	Tous réactifs	66	259,6	263,2	11,5
		QU	Bio-Rad	10	245,4	258,3	14,8
		6X	manuelle	56	266,0	264,2	10,9

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

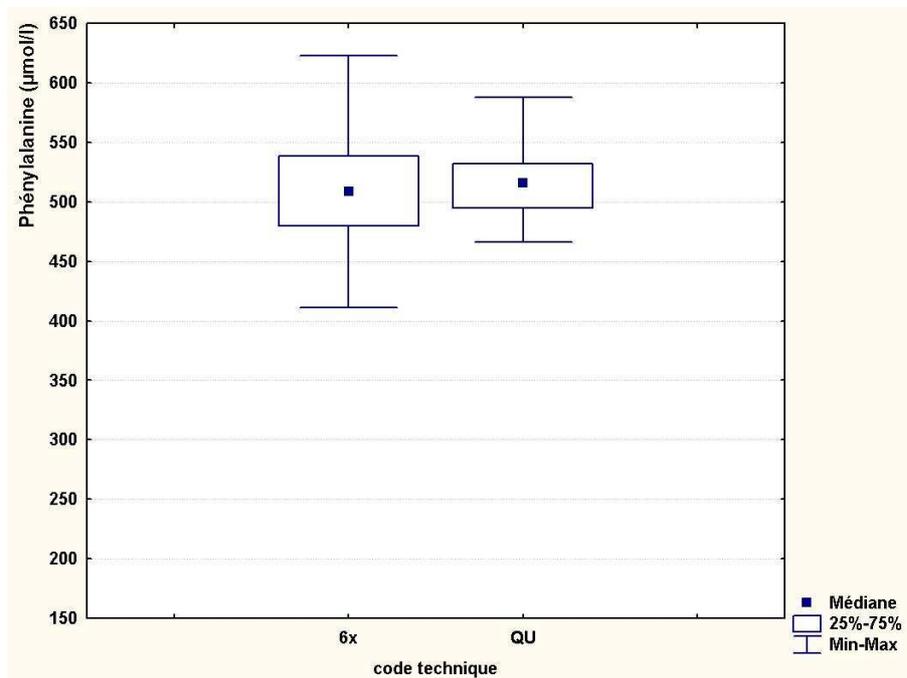
**tableau VI** – Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 08DNN1 et 08DNN2 pour le dépistage de la PCU.

Opération	Echantillon	Médiane* ( $\mu\text{mol/l}$ )	Interprétation consensus	Nbre de laboratoires en accord avec le consensus
08DNN1	P811	512	Résultat pathologique	21 / 21
08DNN2	P821	260	Résultat pathologique	22 / 22

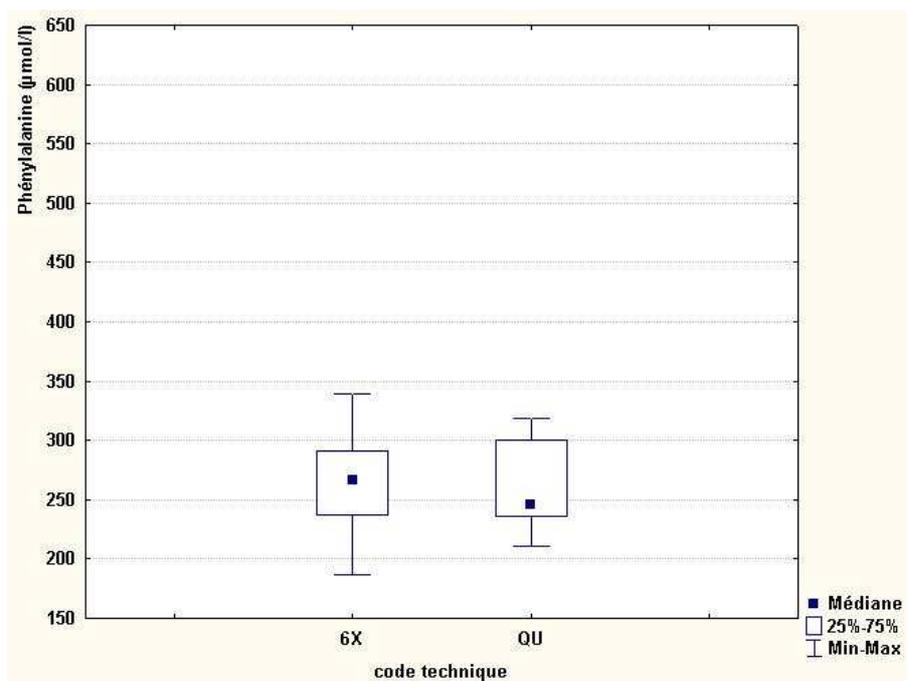
\* médiane tous réactifs

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 5** : Diagramme « boîte et moustaches » pour la phénylalanine lors de l'opération 08DNN1 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 phénylalanine lors de l'opération 08DNN2 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 International et quatorze laboratoires, la trousse Delfia/Autodelfia IRT Perkin Elmer.

En 2008, les 6 échantillons envoyés encadraient la zone décisionnelle, (proche des seuils de retest et d'action). Dans cette zone, la précision des 2 trousse (CV Tr) est équivalente (différence non significative). La précision intra-technique inter-laboratoire est comprise, selon le niveau de l'échantillon, entre 7 et 13%, 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 7 et 8. 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 International donne toujours les résultats les plus élevés.

Lors de l'opération 08DNN1, l'écart entre la médiane des résultats obtenus avec la trousse Cis bio International et la médiane des résultats obtenus avec la trousse Perkin Elmer varie de 37 % à 44%. Cet écart est compris entre 28 % et 32% lors de l'opération 08DNN2.

Certains échantillons provenaient d'un même lot de production, il en est ainsi des couples d'échantillons M812 - M821 et M811 – M823 (Tableau VIII). Pour ces échantillons provenant d'un même lot mais dosés successivement lors des 2 opérations, la concentration moyenne toutes techniques obtenue pour les 2 échantillons est du même ordre. La différence est statistiquement non significative (test de Wilcoxon). On peut donc conclure à la bonne stabilité des résultats au cours de l'année 2008 (figure 9).

Toutefois, lors de l'opération 08DNN2, les résultats médians obtenus par les 2 trousse se sont rapproché, ainsi l'écart passe de 43% (M811) à 32% (M823) pour le couple M811 – M823 et de 56% (M812) à 29% (M821) pour le couple M812 – M821.

Une interprétation des résultats obtenus était demandée, l'interprétation finale des résultats par les biologistes (tableau IX) est satisfaisante lorsqu'une interprétation consensus était possible (M812, M813, M821 et M822). Même si l'interprétation du laboratoire est en désaccord avec le consensus, la conclusion demeure logique au regard du résultat obtenu et de la stratégie retenue par le laboratoire.

Pour les échantillons M811 et M823, aucun consensus n'a pu être établi. La conclusion dépend clairement du réactif utilisé : les utilisateurs de la trousse Cis bio International ont majoritairement rendu « résultat pathologique » et les utilisateurs Perkin Elmer « résultat normal », reflétant pour cette zone décisionnelle proche du seuil d'action la discordance des résultats obtenus avec les 2 trousse.

tableau VII – Résultats obtenus pour la trypsine IR.

Opération	Echantillon	Code	Fournisseur	n	Médiane*	mTr*	CV Tr (%)
08DNN1	M811	-	Tous réactifs	59	63,7	67,8	19,4
		AN	Cis bio International	21	85,3	87,3	10,4
		KC	Perkin Elmer	38	59,5	59,4	6,9
	M812	-	Tous réactifs	37	56,0	55,5	18,8
		AN	Cis bio International	19	65,6	64,8	9,1
		KC	Perkin Elmer	18	46,4	48,3	12,7
	M813	-	Tous réactifs	26	36,9	36,7	14,5
		AN	Cis bio International	11	42,7	41,8	8,3
		KC	Perkin Elmer	15	33,0	33,4	9,7
08DNN2	M821	-	Tous réactifs	40	55,0	56,3	14,9
		AN	Cis bio International	20	64,3	62,9	8,8
		KC	Perkin Elmer	20	50,0	51,2	9,5
	M822	-	Tous réactifs	66	84,5	87,2	15,8
		AN	Cis bio International	24	104,3	106,3	7,9
		KC	Perkin Elmer	42	79,0	79,0	8,9
	M823	-	Tous réactifs	63	68,1	68,8	16,5
		AN	Cis bio International	24	81,3	81,4	8,4
		KC	Perkin Elmer	39	62,5	61,7	10,4

\* exprimé en µg/l de sang total

**tableau VIII** : Récapitulatif des échantillons envoyés lors des opérations 08DNN1 et 08DNN2.

Niveau	Echantillons	
	08DNN1	08DNN2
1	M813	
2	M812	M821
3	M811	M823
4		M822

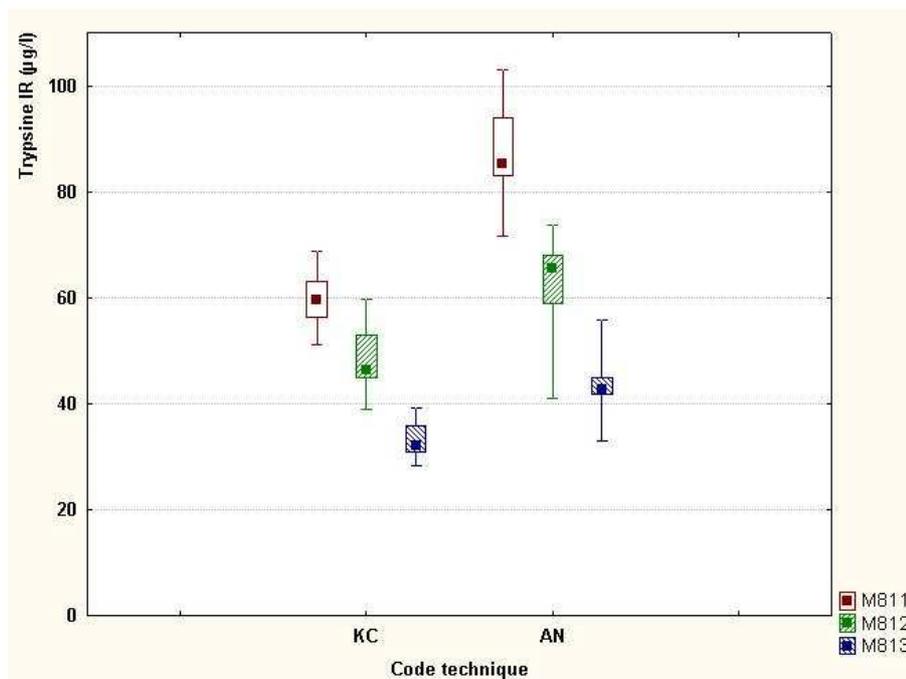
**tableau IX** – Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 08DNN1 et 08DNN2 pour la TIR.

Opération	Echantillon	Médiane* (µg/l)	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec le consensus
08DNN1	M811	63,7	Pas d'interprétation consensus	-
	M812	56,0	Résultat normal	18/21
	M813	36,7	Résultat normal	21/21
08DNN2	M821	55,0	Résultat normal	21 / 22
	M822	84,5	Résultat pathologique	22 / 22
	M823	68,1	Pas d'interprétation consensus	-

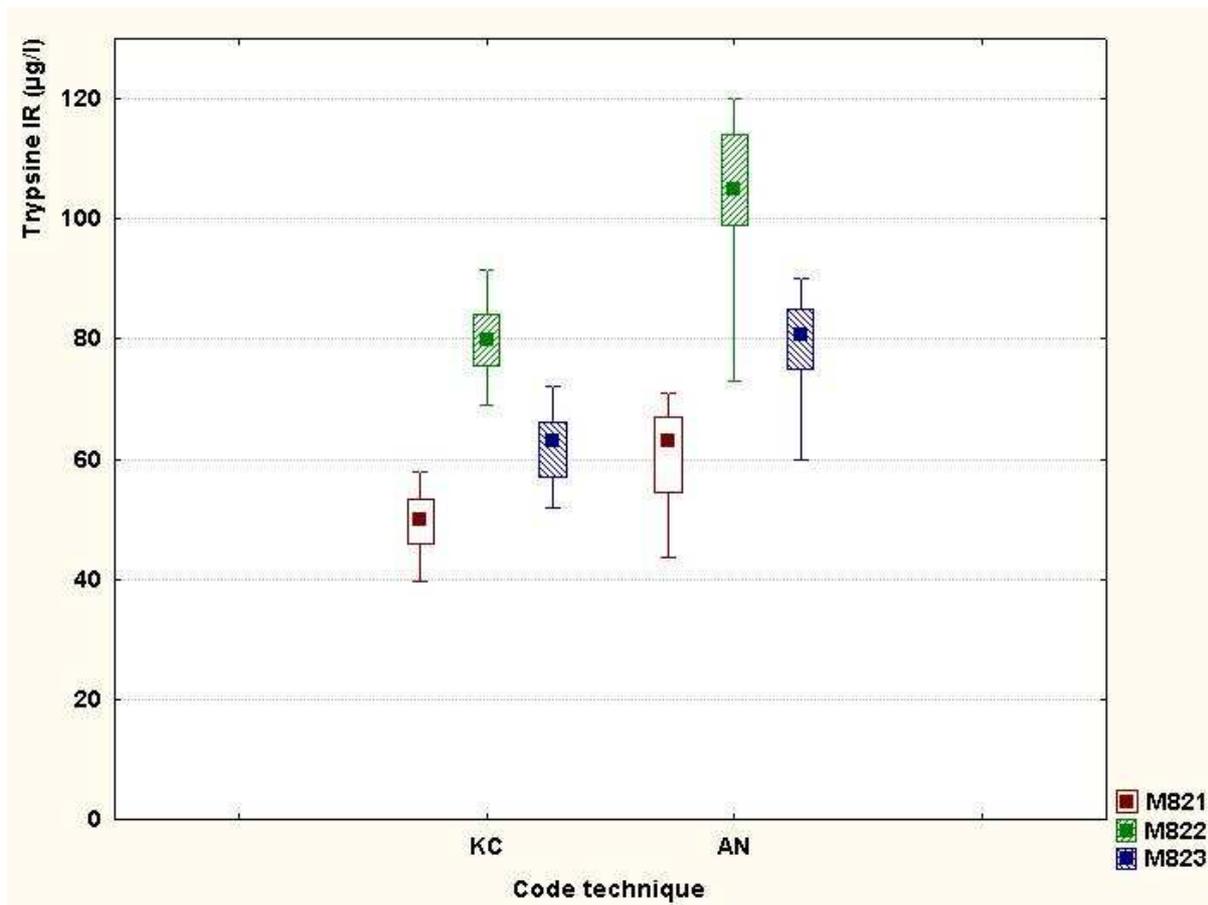
\* médiane tous réactifs

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.

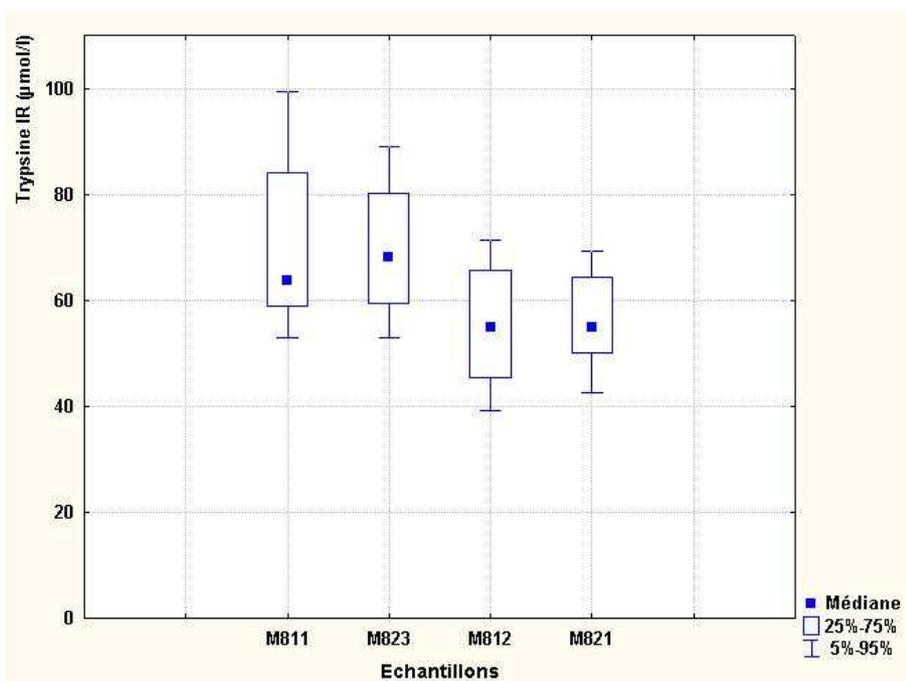
**figure 7** : Diagramme « boîte et moustaches » pour la trypsine IR lors de l'opération 08DNN1 en fonction du réactif utilisé. Chaque rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) avec la position de la médiane (point), les traits inférieurs et supérieurs positionnent les valeurs maximales et minimales obtenues.



**figure 8** : Diagramme « boîte et moustaches » pour la trypsine IR lors de l'opération 08DNN2 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 9** : Diagramme « boîte et moustaches » des résultats toutes techniques pour les échantillons de trypsine IR provenant d'un même lot de production (M811 et M823 ; M812 et M821). Chaque rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) avec la position de la médiane (point), les traits inférieurs et supérieurs positionnent les percentiles 5 et 95.



## Evaluation des résultats individuels par des limites acceptables

Les résultats obtenus par chaque laboratoire pour le dosage de TSH, 17OH-progestérone et phénylalanine ont été évalués au regard des limites acceptables définies en 2007 (tableau IX). Pour plus de détails, voir les annales 07DNN.

Rappelons que seul le résultat du dosage initial est évalué.

Les résultats sont satisfaisants (tableau X).

**tableau IX** – Limites acceptables appliquées en 2008.

	<i>Echantillons</i>					
	T811	T821	H811	H821	P8111	P821
TSH	25%	20%				
17 OH-progestérone			20%	20%		
Phénylalanine					25%	25%

**tableau X** – Pourcentage de « bons résultats » évalué en A ou en B en 2008.

	08DNN1	08DNN2
TSH	95,5%	86,4%
17 OH-progestérone	86,4%	90,9%
Phénylalanine	100%	95,5%

## Commentaires sur les résultats de TSH et de Trypsine IR

### 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 International et Perkin Elmer s’est resserré.

En 2008, les résultats objectivent :

- Un écart de 35% dans la zone des seuils d’action, en partie corrigée par la recommandation AFDPHE d’utiliser un seuil spécifique pour chaque réactif (Cis bio International : 25 mUI/l et Perkin Elmer : 20 mUI/l)
- Un écart de 50% pour un niveau de concentration d’environ 40 mUI/l, sans modification depuis novembre 2007 (opération 07DNN2).

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 International, le % d’échantillons au-dessus du seuil d’action a diminué. Il passe ainsi de 0,53% en 2006 à 0,21% en 2008. Par ailleurs, aucune modification n’est observée pour les laboratoires utilisant la trousse Perkin Elmer (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 dès sa mise à disposition. A ce jour, le fabricant n’a pas conclu.

Enfin, il faut noter que 6 des 14 laboratoires utilisant le réactif Perkin Elmer ont abaissé leur seuil d’action ce qui peut entraîner une hétérogénéité des conclusions rendues. Une enquête réalisée par l’AFDPHE en 2007 donnait des résultats identiques

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

Réactif	Année	Nb total de tests	% tests supérieurs au seuil d'action
Cis bio International	2006	235 978	0,53%
	2007	268 532	0,34%
	2008	286 081	0,21%
Perkin Elmer (Delfia / Auto Delfia)	2006	497 367	0,07%
	2007	486 736	0,07%
	2008	490 710	0,07%

NB: les seuils d'action recommandés par l'AFDPHE sont les suivants :

- Cis bio International : 25 mU/l
- Perkin Elmer : 20 mU/l.

## 2 – Trypsine IR

La première opération de contrôle réalisée par l'Afssaps a eu lieu en 2007. Comme en 2007, on observe en 2008 un écart de résultat entre les 2 techniques utilisées : la trypsine utilisée pour la fabrication des échantillons est, de toute évidence, reconnue différemment par les anticorps des troupes Cis bio International 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 et en 2008 : le pourcentage d'analyses génétiques demandées, pour les laboratoires utilisant l'une ou l'autre trousse, est similaire (tableau XII).

**tableau XII** – Evolution des pourcentages d'analyses génétiques demandées depuis 2007 (données recueillies par la commission technique AFDPHE).

Réactif	Année	Nb total de tests	% analyses génétiques demandées
Cis bio International	2007	362 439	0,51%
	2008	312 760	0,47%
Perkin Elmer (Delfia / Auto Delfia)	2007	410 660	0,48%
	2008	505 126	0,55%

## Conclusion

Les résultats des laboratoires impliqués dans le dépistage néonatal sont globalement satisfaisants avec :

- Une implication forte des laboratoires aux opérations de contrôle.
- Une interprétation cohérente des résultats.
- L'utilisation de réactifs présentant une précision correcte

Il faut cependant noter l'existence de différences inter-technique minimales pour la mesure de la TSH et de la 17 OH-progesterone.

Pour la Trypsine IR, seules d'éventuelles distorsions de réponse par rapport au groupe technique peuvent être détectées.

A contrario, on peut constater l'absence de différence inter-technique pour la mesure de la phénylalanine mais il doit être rappelé que les 2 techniques utilisent les mêmes calibrants.