

# Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

**Dépistage néonatal****13DNN1 et 13DNN2****avril et décembre 2013**

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

**Novembre 2014**

Michèle NOEL (ANSM)  
Jean-Marc PERINI (CHRU, Lille)

	<b>13DNN1</b>	<b>13DNN2</b>
Expédition	15/04/2013	09/12/2013
Clôture	11/05/2013	06/01/2014
Edition des compte-rendus individuels	12/08/2013	01/04/2014
Paramètres contrôlés : Echantillons	TSH : T131 17OH-progestérone : H131 Phénylalanine : P131 Trypsine IR : M131	TSH : T132 17OH-progestérone : H132 Phénylalanine : P132 Trypsine IR : M132
Nombre de laboratoires concernés*	26	25
Nombre de laboratoires participants**	26	25

\* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM 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 2013

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 2013, 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 puis 25 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 et sans modification importante en regard des résultats obtenus lors des opérations précédentes.

## 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, 2 échantillons ont été envoyés lors des 2 opérations 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. Trois trousse de dosage ont été utilisées : la trousse ELSA TSH-NN IBA Cis bio [AN] par 5 laboratoires, la trousse Delfia/Autodelfia hTSH néo Perkin Elmer [KC] par 13 laboratoires et la nouvelle trousse GSP hTSH Perkin Elmer [KP] par 3 laboratoires. Les résultats des trousse Perkin Elmer (AutoDelfia et GSP) ont été regroupés pour les calculs statistiques (pas de différence statistique).

Pour les deux niveaux, la précision des trousse Perkin Elmer est convenable avec des CV np proche de 10%. La trousse IBA Cis bio est moins performante avec des CVnp supérieur à 20%.

Les résultats diffèrent significativement selon le fabricant. La trousse Cis bio [AN] donne des résultats plus élevés que les trousse Perkin Elmer [KC] et [KP]. L'écart entre les 2 fabricants est compris entre 60 et 70%. Pour une valeur cible proche de 10 mUI/L (T132), l'écart observé en 2012

était similaire (T121 - 2012 écart de 69%). De même, pour une valeur cible proche de 30 mUI/L (T131), l'écart observé en 2011 était similaire (T112 - 2011 écart de 55%).

Cependant, les résultats obtenus précédemment montraient que l'écart des résultats obtenus par les 2 fabricants s'accroissait notamment au niveau de la zone des seuils de décision. Suite à ce constat, l'ANSM a questionné les 2 fabricants sur la traçabilité de leurs trousse en regard du 3<sup>e</sup> Standard préparé par l'International Society of Neonatal Screening (ISNS) et a demandé à la société Cis bio d'effectuer une re-calibration de sa trousse sur le 3<sup>e</sup> Standard ISNS. Nous sommes en attente de la finalisation de cette action.

Pour les échantillons T131 et T132, l'interprétation des résultats par les biologistes (tableau II) est satisfaisante avec 21 et 20 réponses sur 21 en accord avec le consensus. Un laboratoire a rendu un résultat légèrement au-dessus du seuil et a conclu logiquement en regard des résultats obtenus et du seuil utilisé par le laboratoire.

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

Opération	Echantillon	Code	Fournisseur	n	Médiane*	CV np (%)
13DNN1	T131	-	Tous réactifs	63	27,4	21,4
		AN	IBA Cis bio	15	44,0	22,2
		KC/KP	Perkin Elmer	48	26,3	9,4
13DNN2	T132	-	Tous réactifs	31	12,6	45,9
		AN	IBA Cis bio	11	20,3	23,4
		KC/KP	Perkin Elmer	20	11,6	9,8

\* exprimé en mUI/L de sang total

**tableau II** : Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 13DNN1 et 13DNN2 pour le dépistage de l'HC.

Opération	Echantillon	Médiane* (mUI/L)	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec le consensus
13DNN1	T131	27,4	Résultat pathologique	21 / 21
13DNN2	T132	12,6	Résultat normal	20 / 21

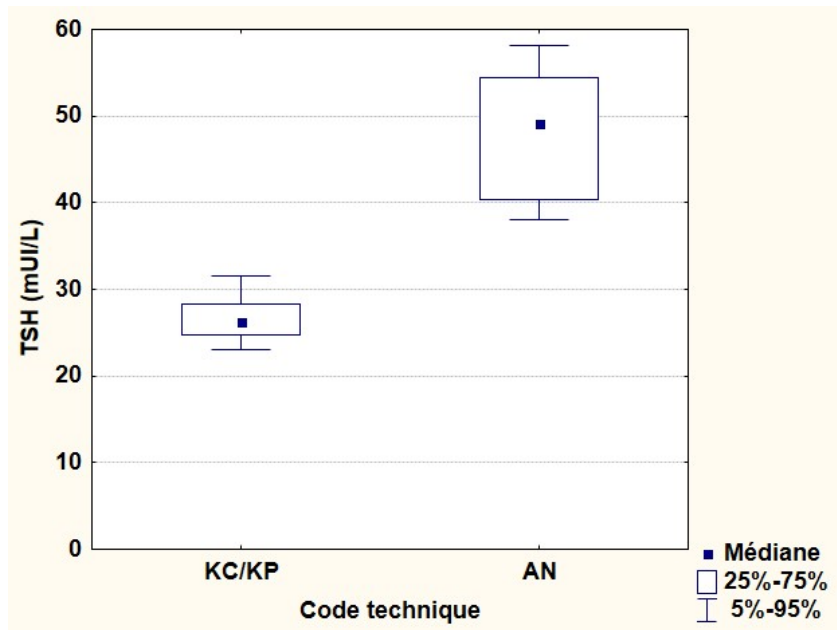
\*médiane tous réactifs

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

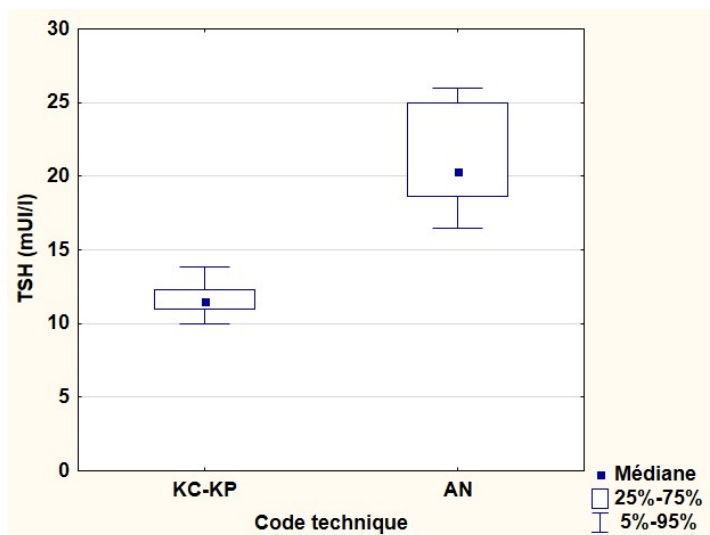
- avec la technique AN : 20 mUI/L pour le seuil de « retest » pour lequel le résultat est contrôlé en duplicate et 25 mUI/L pour le seuil d'action (demande d'un second prélèvement ou convocation du nouveau-né)
- avec la technique KC : 15 mUI/L pour le seuil de « retest » et 20 mUI/L pour le seuil d'action.
- avec la technique KP : 12 mUI/L pour le seuil de « retest » et 17 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 13DNN1 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 le 5<sup>e</sup> et le 95<sup>e</sup> percentile.



**figure 2** : Diagramme « boîte et moustaches » pour la TSH lors de l'opération 13DNN2 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 le 5<sup>e</sup> et le 95<sup>e</sup> percentile.



## 17OH-progestérone

Les principaux résultats concernant le dosage de la 17 OH-progestérone dans le cadre du dépistage néonatal sont donnés dans le tableau III et illustrés sur la figure 3.

Comme pour le dosage de la TSH, trois trousse de dosage ont été utilisées par les laboratoires. Six laboratoires ont utilisé la trousse 17-OHP-NN IBA Cis bio et douze laboratoires, la trousse Delfia / AutoDelfia 17 $\alpha$ OHP néo Perkin Elmer. La nouvelle trousse de dosage de la 17 $\alpha$ OHP pour plateforme GSP Perkin Elmer [KP] a été utilisée par 3 laboratoires. Les résultats des trousse Perkin Elmer (Delfia/AutoDelfia et GSP) ont été regroupés pour les calculs statistiques (pas de différence statistique).

En 2013, les deux échantillons (H131 et H132) 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 2013 (Figure 3). On note toutefois que les résultats obtenus avec la trousse IBA Cis bio [AN] tendent à augmenter, ainsi la cible passe de 46,8 nmol/L pour H131 à 49 nmol/L pour H132 alors que les résultats obtenus avec les trousse Perkin Elmer ont tendance à diminuer (cible H131 = 30,8 nmol/L – cible H132 = 28,7 nmol/L).

La précision de chaque trousse est convenable pour cette zone de concentration basse (proche de 30 nmol/L) avec des CV np compris entre 7 et 13%.

Les résultats diffèrent significativement selon le fabricant (test U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ ). La trousse Cis bio [AN] donne des résultats plus élevés que les trousse Perkin Elmer [KC] et [KP]. L'écart entre les 2 fabricants est compris entre 52 et 66%. Pour une valeur cible proche de 30 nmol/L, l'écart s'accroît en fin d'année en regard des résultats obtenus en 2012 (H121 - 2012 écart de 50%).

Pour les échantillons H131 et H132, aucun consensus n'a pu être établi (tableau IV). L'interprétation finale des résultats par les biologistes dépend clairement du réactif utilisé : tous les utilisateurs Perkin Elmer sauf un pour l'opération 13DNN1 et deux pour l'opération 13DNN2 ont rendu « résultat pathologique ». Les utilisateurs de la trousse Cis bio ont tous rendu « résultat normal ». Dans tous les cas, la conclusion demeure logique au regard du résultat obtenu et des seuils utilisés par le laboratoire.

**tableau III** : Résultats obtenus pour la 17OH-progestérone.

Opération	Echantillon	Code	Fournisseur	n	Médiane*	CV np (%)
13DNN1	H131	-	Tous réactifs	55	31,8	16,6
		AN	IBA Cis bio	10	46,8	6,8
		KC/KP	Perkin Elmer	45	30,8	13,1
13DNN2	H132	-	Tous réactifs	59	30,5	32,1
		AN	IBA Cis bio	14	49,0	12,3
		KC/KP	Perkin Elmer	45	28,7	11,0

\*exprimé en nmol/L de sang total

**tableau IV** : Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 13DNN1 et 13DNN2 pour le dépistage de l'HCS.

Opération	Echantillon	Médiane * (nmol/L)	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec le consensus
13DNN1	H131	31,8	Pas d'interprétation consensus	-
12DNN2	H132	30,5	Pas d'interprétation consensus	-

\*médiane tous réactifs

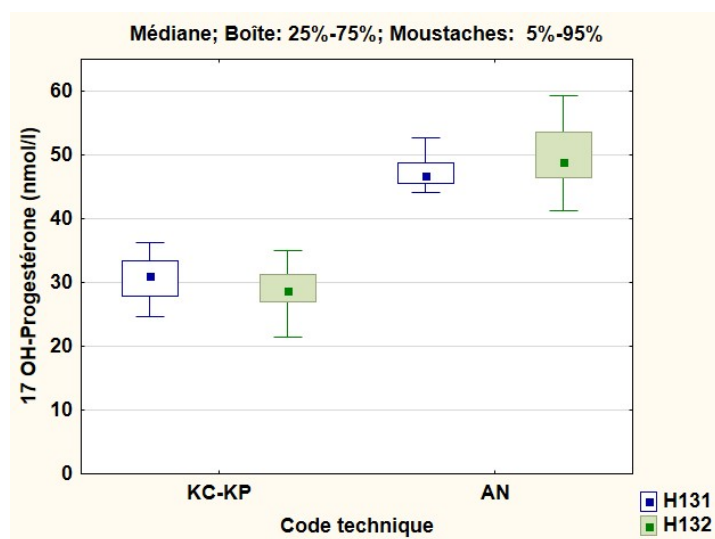
NB: les seuils recommandés par l'AFDPHE sont

- 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 les trousse Perkin Elmer [KC] et [KP] : 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 les trousse Perkin Elmer [KC] et [KP] 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 des opérations 13DNN1 et 13DNN2 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 et sur les figures 4 et 5.

Deux techniques de dosage ont été utilisées par les laboratoires. La grande majorité des laboratoires (19) 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 que par 2 laboratoires.

Les résultats sont comparables quelle que soit la technique utilisée. Les deux techniques utilisées sont étalonnées avec les mêmes calibrants (Bio-Rad). Dans le cadre de la commission technique AFDPHE, un contrôle est effectué avant la distribution des nouveaux lots de calibrant. La vérification porte sur le point de gamme correspondant à la zone décisionnelle, les valeurs affichées doivent être en accord avec la valeur cible donnée par Bio-Rad.

En 2013, les échantillons envoyés sont positionnés au-dessus et en dessous du seuil décisionnel.

Dans la zone située au-dessus du seuil (P132), la précision de la technique fluorimétrique est satisfaisante avec des CV np proches de 12%, sans changement par rapport aux résultats obtenus en 2010 (P102) pour des échantillons de concentrations équivalentes.

Dans la zone située en dessous du seuil (P131), la dispersion des résultats est plus importante avec des CV np proche de 14%. Les numéros de lot du calibrant utilisé lors du dosage étaient demandés : 15 (13DNN1) puis 21 (13DNN2) laboratoires sur 21 ont répondu et 4 lots différents ont été utilisés au cours de l'année (lot 1693, lot 1772, lot 1870 et lot 1960) dont 2 majoritairement (lot 1772 et lot 1870). Quels que soient les lots de calibrants utilisés, les résultats ne sont pas statistiquement différents.

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 (%)
13DNN1	P131	-	Tous réactifs	24	114,4	15,2
		QU	Bio-Rad	2	87,9	-
		6X	manuelle	22	114,9	14,3
13DNN2	P132	-	Tous réactifs	57	264,8	11,1
		QU	Bio-Rad	6	246,9	10,3
		6X	manuelle	51	265,0	12,3

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

**tableau VI** : Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 13DNN1 et 13DNN2 pour le dépistage de la PCU.

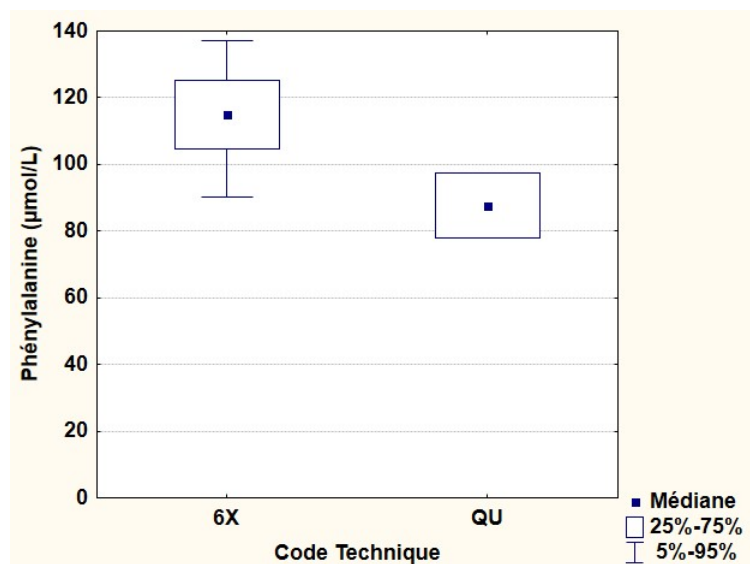
Opération	Echantillon	Médiane* ( $\mu\text{mol/L}$ )	Interprétation consensus	Nbre de laboratoires en accord avec le consensus
13DNN1	P131	114,4	Résultat normal	21 / 21
13DNN2	P132	264,8	Résultat pathologique	21 / 21

\* 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 13DNN1 en fonction du réactif utilisé.

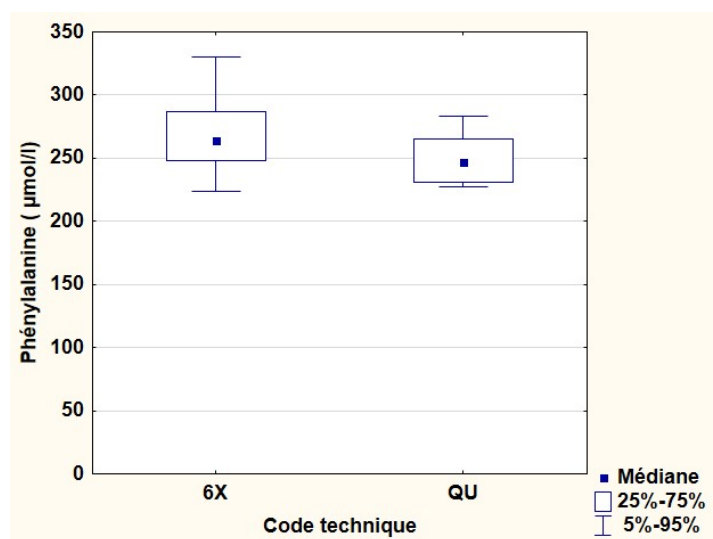
Chaque rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) avec la position de la médiane (point), les traits inférieurs et supérieurs positionnent le 5<sup>e</sup> et le 95<sup>e</sup> percentile.





**figure 5** : Diagramme « boîte et moustaches » pour la phénylalanine lors de l'opération 13DNN2 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 le 5<sup>e</sup> et le 95<sup>e</sup> percentile.



## Trypsine IR (TIR)

Les principaux résultats concernant le dosage de la TIR néonatale sont donnés dans le tableau VII et illustrés sur les figures 6 et 7.

Trois trousse de dosage ont été utilisées par les laboratoires. Six laboratoires ont utilisé la trousse RIA-gnost Trypsin neonatal Cis bio et treize laboratoires, la trousse Delfia/Autodelfia IRT Perkin Elmer. Enfin, deux laboratoires ont utilisé la trousse GSP Perkin Elmer. Les résultats des trousse Perkin Elmer (Delfia/AutoDelfia et GSP) ont été regroupés pour les calculs statistiques (pas de différence statistique).

En 2013, la précision intra-technique inter-laboratoire des 2 trousse (CVnp) est comprise, selon le niveau de l'échantillon, entre 7 et 11%.

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 des opérations 13DNN1 et 13DNN2, 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 32%. Pour une valeur cible proche, l'écart observé en 2013 était similaire (M132 – 32,4%).

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 (M131). Pour l'échantillon M132, 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 tous les cas, la conclusion demeure logique au regard du résultat obtenu et des seuils utilisés par le laboratoire.

**tableau VII** : Résultats obtenus pour la trypsine IR.

Opération	Echantillon	Code	Fournisseur	n	Médiane*	CV np (%)
13DNN1	M131	-	Tous réactifs	27	47,6	22,9
		AN	IBA Cis bio	12	58,9	10,9
		KC/KP	Perkin Elmer	15	43,6	6,8
13DNN2	M132	-	Tous réactifs	47	60,2	22,0
		AN	IBA Cis bio	18	75,0	8,5
		KC	Perkin Elmer	29	55,5	9,0

\* exprimé en µg/l de sang total

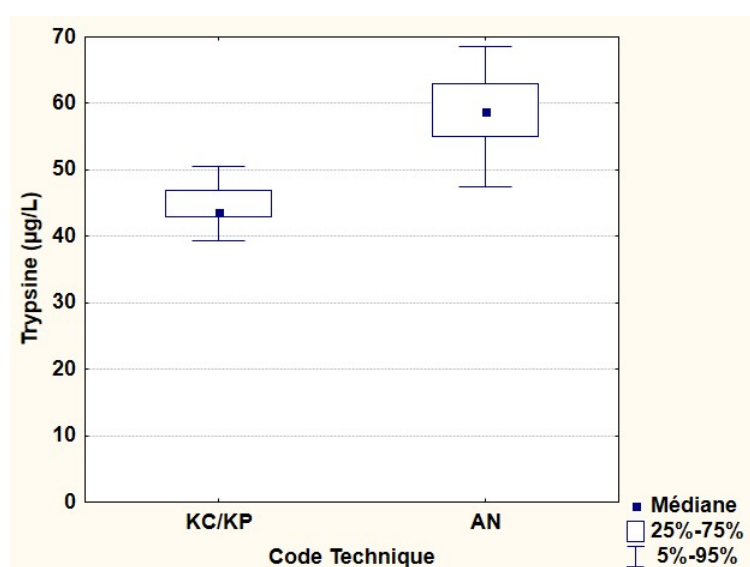
**tableau VIII** : Récapitulatif des interprétations données lors des opérations 13DNN1 et 13DNN2 pour la TIR.

Opération	Echantillon	Médiane* ( $\mu\text{g/l}$ )	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec le consensus
13DNN1	M131	47,6	Résultat normal	21 / 21
13DNN2	M132	60,2	Pas d'interprétation consensus	-

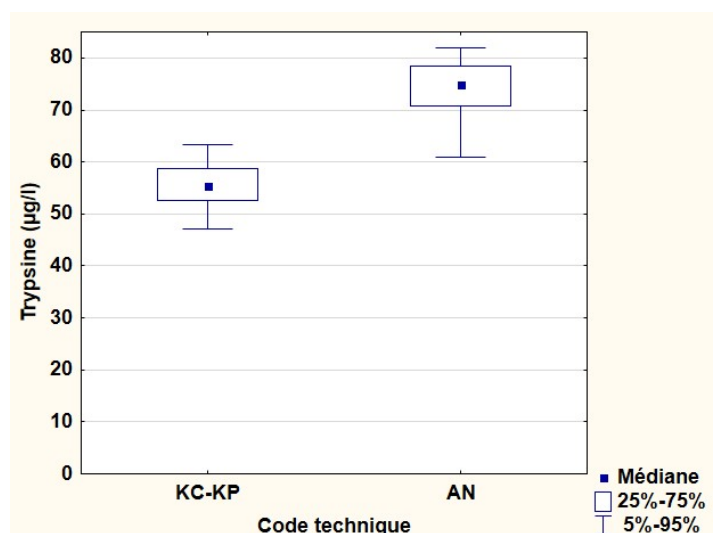
\* médiane tous réactifs

NB: les seuils recommandés par l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) sont 60  $\mu\text{g/l}$  pour le seuil de « retest » (contrôle du résultat en duplicate) et 65  $\mu\text{g/l}$  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 6** : Diagramme « boîte et moustaches » pour la trypsine IR lors de l'opération 13DNN1 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 le 5<sup>e</sup> et le 95<sup>e</sup> percentile.



**figure 7** : Diagramme « boîte et moustaches » pour la trypsine IR lors de l'opération 13DNN2 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 le 5<sup>e</sup> et le 95<sup>e</sup> percentiles.



## 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 2013.

	Echantillons							
	T131	T132	H131	H132	P131	P132	M131	M132
TSH	20%	25%						
17 OH-progesterone			20%	20%				
Phénylalanine					20%	25%		
Trypsine IR							20%	20%

**tableau X** – Pourcentage de « bons résultats » évalués en A ou en B en 2013.

	13DNN1	13DNN2
TSH	76,2% (16 / 21 laboratoires)	95,2% (20 / 21 laboratoires)
17 OH-progesterone	100,0% (21 / 21 laboratoires)	90,5% (19 / 21 laboratoires)
Phénylalanine	100,0% (21 / 21 laboratoires)	95,0% (19 / 20 laboratoires)
Trypsine IR	100,0% (21 / 21 laboratoires)	100,0% (21 / 21 laboratoires)

## Commentaires sur les résultats

### 1 - TSH

En juin 2007, à la demande de l'ANSM, le réactif de la société Cis bio International a été re-standardisé par rapport au Standard International préparé par l'ISNS. Après l'action correctrice menée par la société Cis bio International, l'écart entre les trousse Cis bio et Perkin Elmer s'était resserré.

Depuis 2009, les résultats du Contrôle National de Qualité objectivent un accroissement de l'écart inter-technique.

De même, 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 ré-augmente depuis 2009. Il passe ainsi de 0,21% en 2008, à 0,37% en 2010 puis à 0,52% en 2013. Pour les laboratoires utilisant la trousse Perkin Elmer, le pourcentage de résultats au-dessus du seuil d'action reste stable avec 0,09 % en 2013. Pour les utilisateurs GSP ce pourcentage est de 0,06% (tableau XI).

Suite à ce constat, l'ANSM a questionné les 2 fabricants sur la traçabilité de leurs trousse en regard du 3<sup>e</sup> Standard ISNS.

La société Perkin Elmer a établi que la trousse de TSH AutoDelfia est parfaitement raccordée. La société Cis bio qui surdose d'environ 25% a été relancée. La re-calibration de son dosage de TSH est en cours.

Enfin, on note que 4 puis 3 sur 13 des utilisateurs de la technique AutoDelfia Perkin Elmer utilisent un seuil de décision abaissé.

**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%
	2012	0,34%
	2013	0,52%
Perkin Elmer Delfia / Auto Delfia	2006	0,07%
	2007	0,07%
	2008	0,07%
	2009	0,11%
	2010	0,10%
	2011	0,10%
	2012	0,09%
	2013	0,09%
Perkin Elmer - GSP	2013	0,06%

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

- Cis bio : 25 mUI/L
- Perkin Elmer Delfia / AutoDelfia : 20 mUI/L
- Perkin Elmer GSP : 17 mUI/L

## 2 - 17OH-progestérone

L'écart inter-technique observé par le Contrôle National de Qualité (CNQ) est en partie expliquée par la sous-estimation du 3<sup>e</sup> standard ISNS de 17 OH-Progestérone de la trousse AutoDelfia Perkin. Les résultats obtenus au moyen de cette trousse doivent être multipliés par 1,33. Toutefois, pour les utilisateurs Perkin Elmer, de nouvelles valeurs seuils ont été mises en place suite à la distribution en avril 2009 de la nouvelle trousse de dosage de la 17 OH-progestérone. Ces valeurs seuils déterminées à l'aide des percentiles de la distribution de la population normale sont donc « adaptées ».

## 3 - Phénylalanine

Pour la grande majorité des laboratoires, le dosage de phénylalanine est réalisé par une technique fluorimétrique manuelle. Bien que manuelle, cette technique de dosage assure globalement une bonne qualité des résultats rendus et des contrôles de qualité satisfaisants. Ainsi pour les opérations réalisées depuis 2005, le CV médian de la technique fluorimétrique (11%) est comparable à celui obtenu par la technique Bio-Rad Quantase (10,20%).

Contrairement aux résultats de 2012 aucun effet lié aux lots de calibrant n'a été détecté. Les résultats rendus par les laboratoires sont similaires quel que soit le lot de calibrant utilisé

## 4- Trypsine IR

La première opération de contrôle réalisée par le CNQ a eu lieu en 2007. Comme chaque année depuis 2007 on observe en 2013 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 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 depuis 2007 : 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 2013 » sont globalement satisfaisants. Les réactifs utilisés présentent une précision correcte et on constate l'absence d'écart inter-techniques pour la mesure de la phénylalanine.

Pour la trypsine IR, les écarts inter-techniques sont du même ordre que ceux habituellement observés sans nouveau biais.

Pour la TSH, les résultats confirment un accroissement de l'écart inter-technique et la persistance de seuils de décision multiples pour les utilisateurs de la technique Perkin Elmer. Suite à la demande de l'ANSM, la traçabilité des 2 trousse en regard du 3<sup>e</sup> standard ISNS a été vérifiée par les fabricants et la société Cis bio est en train de mettre en place des mesures correctives.

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