



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Nouveaux Dispositifs

**EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX
DE DIAGNOSTIC IN VITRO IMPLIQUES DANS LE
CALCUL DE RISQUE DE TRISOMIE 21 FOETALE
(LOGICIELS + REACTIFS)**

Version du 9 septembre 2010

I. Contexte

L'Afssaps a participé en 2006-2007 à un groupe de travail organisé par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur le thème « Evaluation des stratégies de dépistage de la Trisomie 21 ». Un rapport présentant les conclusions du groupe a été diffusé par la HAS en juin 2007 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_evaluation_des_strategies_de_depistage_de_la_trisomie_21.pdf). Ce rapport conclut par des recommandations qui indiquent notamment l'opportunité d'un changement de la stratégie par rapport à celle mise en pratique jusqu'alors (calcul de risque recherché à partir des seuls marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre de grossesse – arrêté du 1^{er} juillet 2005 lui-même modifié par l'arrêté du 25 août 2006). La stratégie recommandée par le rapport consiste à proposer aux femmes un dépistage grâce à un calcul de risque combinant la mesure de la clarté nucale et les marqueurs sériques au 1^{er} trimestre, on parle alors de 1^{er} trimestre combiné. En outre, le rapport prévoit que, dans certaines conditions, le risque puisse être calculé grâce à la mesure de la clarté nucale au 1^{er} trimestre et le dosage des marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre, on parle alors de 2^{ème} trimestre séquentiel. De même, le dépistage par les seuls marqueurs sériques du 2^{ème} trimestre reste possible pour les femmes se présentant tardivement à la première consultation prénatale.

En août 2007, la direction générale de la santé (DGS) qui coordonne les parties prenantes à la mise en œuvre des recommandations de la HAS a saisi l'Afssaps notamment pour mettre en place un contrôle des réactifs et logiciels utilisables au 1^{er} trimestre. L'Afssaps s'est alors attachée depuis 2007 à évaluer avec l'aide d'experts les nouveaux dispositifs, en particulier les logiciels, concernés par les nouvelles recommandations de la HAS (1^{er} trimestre combiné et 2^{ème} trimestre séquentiel intégré).

Le 3 juillet 2009, un arrêté fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals de la trisomie 21 a été publié au Journal Officiel. Il précise notamment les modalités de dépistage de la trisomie 21 fœtale selon les recommandations émises par la HAS. Le 27 octobre 2009, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) a fait publier une modification de la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie pour que ces nouveaux actes de dépistage puissent être remboursés.

II. Etat des lieux

Les dispositifs du marché ont été recensés grâce à une enquête auprès des fabricants ayant notifié à l'Afssaps la mise sur le marché d'un dispositif médical de diagnostic in vitro dans le cadre du dépistage de la trisomie 21. Les dispositifs recensés sont listés en annexe I.

III. Méthodologie suivie

Un groupe de travail coordonné par le Professeur Jacques INGRAND a été mis en place en vue notamment d'évaluer des logiciels combinant marqueurs sériques et clarté nucale au 1^{er} trimestre et au 2^{ème} trimestre. Les membres du groupe sont listés en annexe II.

Des questionnaires et des jeux de données spécifiques du 1^{er} trimestre combiné et du 2^{ème} trimestre séquentiel intégré ont été constitués et adressés aux fabricants concernés (annexes III, IV, V et VI). Les experts ont rendu des avis sur les dossiers renvoyés par les fabricants.

IV. Evaluation des logiciels

Selon les experts, les logiciels marqués CE étudiés ont été conçus en adéquation avec leur destination clinique. La conception des logiciels s'appuie sur des formules mathématiques appropriées et les facteurs de correction appliqués par les logiciels correspondent à quelques variations près aux données rapportées dans la littérature. Toutefois, les experts ont émis quelques remarques concernant ces logiciels notamment concernant le bon fonctionnement entre le logiciel et les réactifs utilisés, les données saisies pour documenter le dossier de la patiente et la mention du nom de l'opérateur ayant mesuré la clarté nucale (cf. chapitre VI. Conclusions et recommandations).

En outre, les résultats des jeux de données constitués par le groupe de travail ont montré un classement satisfaisant des cas. Deux cas présentent des divergences de conclusions pour le 1^{er} trimestre combiné (< ou > au seuil 1:250). Les écarts constatés s'inscrivent entre les risques 1:46 et 1:269 et entre 1:29 et 1:262. Ces deux divergences sont probablement dues pour l'essentiel aux valeurs extrêmes choisies pour ces cas (en limite ou au delà des bornages). Dans le cas des patientes présentant des données extrêmes, une phrase d'avertissement inscrite à côté du risque calculé par le logiciel pourrait permettre à l'utilisateur de mieux interpréter le risque global rendu.

V. Evaluation des notices

Réactifs : L'Afssaps a étudié les notices des réactifs utilisées pour les dosages des marqueurs sériques du 1^{er} trimestre. Les performances analytiques des différents produits sont comparables d'un fabricant à l'autre (annexe VII).

Logiciels : La directive 98/79/CE précise que la notice d'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic in vitro doit comprendre certaines informations notamment des données de conception et de performance. A la lecture des notices adressées par les fabricants, il apparaît que les notices des logiciels ne présentent pas toutes les mêmes informations et que des données absentes de certaines notices devraient y être mentionnées notamment les données statistiques, le bornage, ... (cf chapitre VI. Conclusions et recommandations).

VI. Conclusions et recommandations

Le travail mené par le groupe d'experts de l'Afssaps sur les dispositifs utilisables dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 fœtale a permis de vérifier l'homogénéité de conception et de performances des logiciels CE. Cependant, le groupe considère qu'il conviendrait d'attirer l'attention des utilisateurs sur l'interprétation de risques rendus pour des patientes présentant des valeurs extrêmes pour certains paramètres.

Le groupe de travail a également insisté sur l'importance de la vérification par l'utilisateur que la combinaison réactifs/logiciel est spécifiquement prévue dans la notice d'utilisation du logiciel.

En dépit du soin apporté par le groupe de travail à étudier les performances des logiciels et étant donné la complexité des paramètres pris en compte, les experts soulignent qu'il restera important, notamment lors des prochaines opérations nationales de qualité et des bilans annuels de dépistage de la trisomie 21, d'analyser en détail d'éventuelles différences (faux positifs, taux de détection, faux négatifs...).

Enfin, le groupe de travail de l'Afssaps a souhaité rédiger des recommandations à destination des fabricants de logiciel :

Concernant la conception du logiciel

- Le logiciel devrait prévoir la saisie du nom de l'opérateur (échographiste) qui a mesuré la clarté nucale en vue de faciliter le traitement statistique des données d'échographie.
- Le logiciel permet de renseigner diverses caractéristiques concernant patientes (origine ethnique, diabète, FIV, tabac...). Certaines de ces données sont saisies pour documenter le dossier de la patiente, d'autres déclenchent l'application d'un facteur de correction. Le fabricant devrait dissocier les 2 types de renseignement.

Concernant la notice du logiciel

En plus des informations générales requises, certaines données relatives à la conception et aux performances du logiciel devraient apparaître dans la notice :

- médiane, écart-type, distribution de chacun des marqueurs (CN+MS),
- bornages retenus pour chaque marqueur (CN +MS),
- effectifs ayant servis à déterminer la distribution de chacun des marqueurs (CN+ MS),
- domaine d'application du logiciel (poids, âge gestationnel),
- la combinaison réactifs/logiciel est spécifiquement prévue

Concernant le rendu du risque combiné

- Pour les patientes présentant des données extrêmes, une phrase d'avertissement inscrite à côté du risque calculé par le logiciel pourrait permettre à l'utilisateur de mieux interpréter le risque global rendu.

ANNEXE I

Dispositifs du marché impliqués dans le dépistage de la trisomie 21

1^{er} trimestre combiné

FABRICANTS	REACTIFS	LOGICIELS (année du marquage CE initial)
ASTRAIA		ASTRAIA (2007)
ANALIS		RISKCALC (2006)
BRAHMS	- PAPP-A Kryptor - Free \exists HCG Kryptor	FASTSCREEN PRE I PLUS (2009)
ROCHE	- free \exists HCG Elecsys - PAPP-A Elecsys \exists HCG libre - Immulite / Immulite2000 / Immulite 2500 PAPP-A	SSDW (2007)
SIEMENS	- Immulite / Immulite 2000 / Immulite 2500 free \exists HCG - Immulite / Immulite 2000 / Immulite PAPP-A \exists HCG libre - Immulite / Immulite2000 / Immulite 2500 PAPP-A	PRISCA (2004)
VIEWPOINT – GE HEALTHCARE		VIEWPOINT (2004)
WALLAC OY PERKIN ELMER	- AutoDelfia/Delfia/Delfia Xpress Free/HCG - AutoDelfia/Delfia/Delfia Xpress PAPP-A	Life cycle for prenatal screening with Elipse risk calculation engine (2006)

2^{ème} trimestre séquentiel intégré

FABRICANTS	REACTIFS	LOGICIELS
ANALIS		RISKCALC (2006)
ROCHE	- free \exists HCG Elecsys - PAPP-A Elecsys - \exists HCG libre	SSDW (2007)
SIEMENS	- Immulite 2000 hCG total - Immulite 2000 / Immulite 2500 AFP	PRISCA (2004)
WALLAC OY PERKIN ELMER	- AutoDelfia/Delfia/Delfia Xpress Free HCG \exists - AutoDelfia/Delfia hCG - AutoDelfia/Delfia Xpress AFP - AutoDdelfia Xpress/Delfia unconjugated Estriol - AutoDelfia/Delfia hAFP/Free hCG \exists dual	Life cycle for prenatal screening with Elipse risk calculation engine (2006)

ANNEXE II

Membres du groupe de travail

Pr Jacques INGRAND – Coordinateur du groupe

Dr Maguy BERNARD – Hôpital Pitié-Salpêtrière – (Paris)

Dr Marc DOMMERGUES – Hôpital Pitié-Salpêtrière - (Paris)

Dr Romain FAVRE – CMCO – SIHCUS – (Schiltigheim)

Dr Nicolas FRIES – (Montpellier)

Dr Pierre-Simon JOUK – CHU Grenoble

Dr Jean-François MORIN

Dr Françoise MULLER – Hôpital Robert Debré (Paris)

Dr Laurent SALOMON – CHI Poissy

Dr Olivier SCEMAMA – Haute Autorité de Santé

Dr François THEPOT – Agence de Biomédecine –

Dr Yves VILLE – CHI Poissy

Dr Gaëlle LE BRUN – Afssaps

Cécile VAUGELADE – Afssaps

ANNEXE III

Questionnaire destiné à l'évaluation des logiciels de calcul de risque de T21 fœtale -PREMIER TRIMESTRE COMBINE-

A. Type de protocole concerné

Seul le protocole combiné utilisant au 1^{er} trimestre la clarté nucale (CN) et les marqueurs sériques maternels (MSM), recommandé par la Haute autorité de santé (HAS), est concerné par la présente évaluation.

Remarque : En vue d'une évaluation ultérieure éventuelle des autres protocoles prévus par la HAS, préciser si vous développez également un logiciel permettant le calcul de risque de T21 à partir des données suivantes :

(cocher)

- Clarté nucale (CN) seule
- CN + marqueurs sériques 2^{ème} trimestre (MSM2T) (protocole séquentiel en 2 étapes)
- MSM 2^{ème} trimestre
- autre (préciser)

B. Méthodes et fonctions statistiques permettant le calcul de risque

1. Risque de trisomie 21 fœtale lié à l'âge maternel

a. Prise en compte de l'âge maternel

- années entières
- années + mois
- jours

b. Expression du risque de trisomie 21 (à fournir - Document 1)

- sous forme d'une fonction numérique
- sous forme d'un tableau

c. Ces risques de T21 ont-ils été établis

- au 1^{er} trimestre
- au 2^{ème} trimestre (après extrapolation)
- à terme (après extrapolation)
- autre

d. Quelle équation ou quel facteur de correction permet de passer d'un calcul de risque au 1^{er} trimestre à un calcul de risque au 2^{ème} trimestre ou à terme

- équation (à détailler)
- facteur entre le 1^{er} et le 2^{ème} trimestre
- facteur entre le 2^{ème} trimestre et le terme

2. Marqueurs sériques pris en compte par le logiciel

- Sous-unité β -hCG libre
- PAPP-A
- Autre (préciser) : _____

3. Datation du début de grossesse

a. Modalités de datation du début de grossesse

- Date des dernières règles (DDR)
- DDG connue de la patiente ou FIV
- LCC : fournir l'équation (« Robinson » ou autre à préciser) (document 2)

b. Modalités de prise en compte de la datation de la grossesse dans le logiciel

Si deux ou plusieurs items de datation sont renseignés et discordants, quel mode de datation est finalement celui pris en compte

- DDR
- DDG
- LCC et Date de l'échographie

c. Modalités d'expression de la durée de grossesse dans le calcul de risque

Préciser si la durée de grossesse utilisée pour le calcul de risque est déterminée au moment du prélèvement ou de l'échographie.

- Semaines d'aménorrhée révolues entière (SA)
- Semaines d'aménorrhée révolues en SA + jour en 1/7
- Semaines d'aménorrhée révolues en SA + jour en 1/10
- Autre

4. Mode d'expression (et de prise en compte pour le calcul de risque)

a. de la CN

- mm
- mm et 1/10^{ème} de mm
- mm, 1/10^{ème} de mm et 1/100^{ème} de mm

b. de la LCC

- mm
- mm et 1/10^{ème} de mm
- mm, 1/10^{ème} de mm et 1/100^{ème} de mm

5. Transformation des concentrations des marqueurs sériques en multiple de la médiane (MoM)

Pour chaque marqueur sérique on répondra aux questions suivantes (document 3):

a. Limites de la transformation

Indiquer les SA pour lesquelles le logiciel peut donner des médianes permettant l'obtention de MoM, en précisant s'il s'agit de SA en cours ou révolues.

b. Modalités de la transformation (*CONFIDENTIALITE*)

- Les médianes sont disponibles sous la forme d'un tableau (SA ; médiane à SA) ou (SA + J ; médiane à SA+J) ou (SA,xx ; médiane à SA,xx) ou (DG en jour ; médiane à DG) :

* fournir ce tableau accompagné, pour chaque SA, ou SA +J ou SA,xx ou DG, de l'effectif sur lequel les médianes ont été estimées ;

* préciser s'il s'agit de SA en cours ou de SA révolues.

- Pour la transformation en MoM, le logiciel :

* utilise-t-il le tableau tel quel ?

Dans le cas du tableau (SA, médiane à SA) utilise-t-il une interpolation linéaire (ou autre à préciser) entre SA_s et SA_{s+1} ?

* utilise-t-il une équation algébrique déduite par ajustement aux données d'un tel tableau ?

Dans ce cas :

- + fournir cette équation,
- + préciser les modalités de cet ajustement.

c. Proportion de fumeuses dans la population utilisée pour définir les médianes

6. Transformation des valeurs de CN

Fournir les données suivantes (document 4):

- En cas d'utilisation des MoM :
 - fenêtre des SA pour lesquelles le logiciel peut effectuer le calcul de risque
 - valeurs des médianes de référence par SA ou SA+ J

- En cas d'utilisation des deltas de valeurs
 - fenêtre SA pour lesquelles le logiciel peut effectuer le calcul de risque
- Autre mode de transformation (ex : degré d'extrême) : détailler

7. Facteurs de correction que le logiciel permet de saisir

- Cocher : poids de la femme (au moment du prélèvement)
 tabagisme (dès la première cigarette)
 gémellité (détail ou non de la chorionicité)
 autres, préciser : _____

Si le logiciel peut utiliser ces facteurs pour le calcul de risque, préciser (document 5) :

- les formules permettant la correction (avec la valeur numérique des coefficients)
- le comportement du logiciel en l'absence de l'un ou de l'autre des facteurs ou de la totalité des facteurs.

8. Méthode statistique (CONFIDENTIALITE)

Préciser (document 6) les données suivantes :

- Méthode : calcul à partir du rapport de vraisemblance (RV) (LR ou likelihood ratio) à partir des MoM de MS et de CN ou calcul à partir du RV (MS) et du delta (CN) ou autre méthode (préciser)
- Description claire de la méthode utilisée et l'enchaînement des calculs pour chaque ensemble possible de marqueurs
 - Nature et modalités de prise en compte des facteurs de correction
 - Valeurs numériques des paramètres intervenant dans les fonctions de calcul de risque et dans les formules relatives aux facteurs de correction
 - Si possible, la précision avec laquelle le risque final est obtenu
 - Pour chaque marqueur sérique, l'intervalle des MoM dans lequel le calcul de risque est valide (bornage)
 - Pour chaque marqueur sérique, l'intervalle des deltas dans lequel le calcul de risque est valide (bornage)
 - Pour la clarté nucale, l'intervalle de valeurs dans lequel le calcul de risque est valide
 - Intervalle dans lequel peut varier le risque global calculé (bornage du risque global)

9. Les bases de données

Les bases de données sont constituées par des mesures faites antérieurement sur des patientes à grossesse « normales » ou à grossesse « T21 ». Les paramètres permettant le calcul de risque sont estimés à partir de ces mesures.

Donner un descriptif aussi précis que possible de l'origine et du contenu des bases de données auxquelles il fait référence.

9.1 les marqueurs sériques

(document7)

a. Le logiciel fait référence à une base « normaux-T21 » issue d'une étude unique

- Préciser :
- en quelle année l'étude a été réalisée
 - les références des réactifs utilisés pour les dosages des marqueurs
 - s'il s'agit d'une étude prospective ou d'une étude rétrospective sur sérothèque (dans ce dernier cas, préciser les conditions et la durée de conservation des prélèvements)
 - l'époque à laquelle et la période sur laquelle les marqueurs ont été dosés

Donner un descriptif statistique détaillé :

- de l'échantillon « normaux » : effectif et âge moyen des femmes par SA, moyennes, écarts types, médiane des concentrations, des MoM et des log MoM par SA.

- de l'échantillon « T21 » : effectif, âge moyen des femmes, moyennes, écarts type, médianes des concentrations et des MoM et des log MoM par SA.
- donner les valeurs des médianes des concentrations pour chaque semaine d'aménorrhée

Indiquer :

- si les caractéristiques de position et de dispersion ont été calculées sur des données tronquées ; si c'est le cas, préciser pourquoi et comment
- un intervalle de confiance pour ces caractéristiques
- comment on été extraits et exploités les facteurs de correction (poids, tabagisme, ethnologie,...)
- le nombre de dossiers sans issues de grossesse (il est souhaitable que ce nombre n'excède pas 20%)

Fournir la référence de la base sur laquelle repose le calcul du risque lié à l'âge.

b. Le logiciel fait référence à des bases de données d'origines diverses

Fournir :

- les références précises des différentes études concernant ces bases
- un tiré à part des publications correspondantes
- un résumé clair des résultats de ces différentes études (on pourra reprendre les points du paragraphe précédent pour chacune d'entre elles)

Préciser comment ont été obtenues, compte tenu de ces diverses sources :

- la fonction de calcul de risque lié à l'âge
- la méthode permettant le calcul des risques déduits des MoM
- les caractéristiques de position (moyennes, médianes) et de dispersion (écarts types) pour les « normaux » et « T21 » utilisées par le logiciel

Puisque la plupart des caractéristiques du logiciel sont issues d'études diverses :

- décrire la démarche de la « métaanalyse » effectuée
- indiquer très précisément comment ont été combinés des paramètres issus de différentes sources.

9.2 les valeurs de clarté nucale

(document 8)

a. Le logiciel fait référence à une base « normaux-T21 » issue d'une étude unique

Préciser les années où les mesures ont été faites.

Décrire si la base de données est liée à un contrôle de qualité des opérateurs et lequel.

Indiquer si la base de données est progressivement incrémentée et comment ?

- Décrire :
- l'échantillon de fœtus normaux : Nb, âge maternel moyen, écart type. Distribution des LCC, moyenne, écart type
 - l'échantillon de fœtus trisomiques : Nb, âge maternel moyen, écart type. Distribution des LCC, moyenne, écart type
 - si dans l'échantillon des fœtus trisomiques sont inclus des T 13, T 18 et Turner
 - la distribution des mesures de clartés nucales chez les foetus trisomiques et non trisomiques en mm et en MoM ou en Delta
 - la distribution du Log des MoM de clarté nucale dans les deux populations

Définir s'il y a un bornage et si c'est le cas à partir de quelle valeur de MoM.

Décrire les modalités de calcul du facteur de vraisemblance. (likelihood ratio).

Définir s'il y a un bornage et si c'est le cas à partir de quelle valeur de LR.

Décrire la répartition des calculs de risque au sein de la population. Quel est le taux de patientes dans un groupe à risque > 1/100, > 1/250.

b. Le logiciel fait référence à des bases de données d'origines diverses

Fournir les références précises des études utilisées.
Donner un descriptif précis de la population analysée.

Préciser les années où les mesures ont été faites.
Décrire si la base de données est liée à un contrôle de qualité des opérateurs et lequel.
Indiquer si la base de données est progressivement incrémentée et comment ?

Décrire :

- l'échantillon de fœtus normaux : Nb, âge maternel moyen, écart type. Distribution des LCC, moyenne, écart type
- l'échantillon de fœtus trisomiques : Nb, âge maternel moyen, écart type. Distribution des LCC, moyenne, écart type
- si dans l'échantillon des fœtus trisomiques sont inclus des T 13, T 18 et Turner
- la distribution des mesures de clartés nucales chez les foetus trisomiques et non trisomiques en mm et en MoM ou en Delta
- la distribution du Log des MoM de clarté nucale dans les deux populations

Définir s'il y a un bornage et si c'est la cas à partir de quelle valeur de MoM.
Décrire les modalités de calcul du facteur de vraisemblance. (likelihood ratio).
Définir s'il y a un bornage et si c'est la cas à partir de quelle valeur de LR.
Décrire la répartition des calculs de risque au sein de la population. Quel est le taux de patientes dans un groupe à risque > 1/100, > 1/250.

9.3 Processus de mise à jour des bases de données

Détailler les méthodes de mises à jour des données pour les marqueurs sériques et pour les valeurs de clarté nucale (document 9).

Préciser si les nouvelles données patientes :

- modifient aussitôt la bases de données, donc les repères servant au calcul de risque (exemple les valeurs des médianes pour le passage aux MoM ;cas des MSM et de la CN)
- sont accumulées dans l'attente d'un réajustement éventuel des repères de calcul de risque

C. Norme « Logiciels des dispositifs médicaux –Processus du cycle de vie du logiciel » NF EN 62304

Le logiciel est –il conforme à la norme NF EN 62304 ?

- OUI
- NON

REMARQUE : Les notices ou manuels d'utilisation des logiciels et réactifs devront également être fournis.

ANNEXE IV

JEU DE DONNEES – PREMIER TRIMESTRE COMBINE

1- Rendre les risques calculés par votre logiciel pour l'ensemble des cas listés ci-dessous :

Cas	Date de naissance	Début de grossesse	Date écho	LCC (mm)	CN (mm)	Date de biologie	MoM PAPP-A*	MoM β HCG*	Poids (kg)	Tabac
1	14/11/81	12/09/06	17/12/06	76	1.6				65	0
2	07/11/74	13/09/06	11/12/06	67	0.7				120	0
3	17/09/90	14/09/06	16/12/06	71	1.8				70	+
4	14/03/55	15/09/06	14/12/06	65	1.24				99	+
5	08/06/72	16/09/06	12/12/06	58	1.0				48	0
6	15/09/76	17/09/06	11/12/06	54	1.3				44	+
7	18/03/71	18/09/06	16/12/06	63	1.3	04/12/06	0,5	0,8	65	0
8	18/03/69	19/09/06	18/12/06	65	1.6	28/11/06	3,1	0,8	89	0
9	14/02/78	20/09/06	09/12/06	46	0.7	29/11/06	1,2	2,3	70	+
10	23/03/77	21/09/06	21/12/06	67	1	13/12/06	0,5	1,5	90	+
11	18/10/70	22/09/06	22/12/06	66	2.1	08/12/06	0,6	1,1	48	0
12	01/08/80	23/09/06	19/12/06	58	2	09/12/06	0,3	0,8	46	+
13	30/12/77	24/09/06	22/12/06	62	1.8	03/12/06	1,1	1,6	66	0
14	20/09/85	25/09/06	30/12/06	77	1.2	25/12/06	1,0	0,8	60	0
15	25/02/80	26/09/06	30/12/06	74	1.9	12/12/06	0,6	1,1	62	0
16	19/05/71	27/09/06	03/01/07	81	1.33	13/12/06	0,4	3,7	64	0
17	22/02/66	28/09/06	24/12/06	60	0.7	28/12/06	0,6	0,5	60	0
18	27/03/77	29/09/06	23/12/06	54	0.6	12/12/06	3,1	1,2	60	0
19	06/03/70	30/09/06	22/12/06	50	0.8	13/12/06	3,2	3,5	58	0
20	09/01/75	01/10/06	21/12/06	48	0.5	28/12/06	5,5	0,3	61	0
21	15/09/84	02/10/06	30/12/06	62	0.8	12/12/06	1,4	1,1	55	0
22	17/11/76	03/10/06	02/01/07	66	0.7	13/12/06	0,6	1,0	58	0
23	21/05/69	04/10/06	28/12/06	55	0.9	28/12/06	0,5	3,5	120	+
24	10/11/84	05/10/06	26/12/06	50	0.9	12/12/06	0,5	0,5	90	0
25	10/08/72	06/10/06	05/01/07	67	1	13/12/06	5,0	1,1	78	0
26	16/02/68	07/10/06	12/01/07	78	1	28/12/06	3,7	3,9	45	+
27	30/03/73	08/10/06	13/01/07	80	0.8	12/12/06	5,7	4,2	110	+
28	10/02/84	09/10/06	08/01/07	67	5.8	13/12/06	1,1	1,1	67	0
29	23/12/84	10/10/06	07/01/07	64	6.9	28/12/06	1,4	1,1	56	0
30	09/07/80	11/10/06	29/12/06	45	1.1	10/01/07	1,1	3,7	58	0
31	11/07/65	12/10/06	08/01/07	60	2	01/01/07	1,0	4,8	78	+
32	13/07/60	13/10/06	18/01/07	75	1.2	23/12/06	1,1	4,2	66	0
33	15/07/75	14/10/06	08/01/07	60	2	14/12/06	1,0	0,5	56	0
34	09/07/80	11/10/06	29/12/06	45	1.1	10/01/07	4,6	3,7	58	0
35	11/07/65	12/10/06	08/01/07	60	2	01/01/07	0,2	0,3	78	+
36	13/07/60	13/10/06	18/01/07	75	1.2	23/12/06	4,2	0,2	66	0
37	15/07/75	14/10/06	08/01/07	60	2	14/12/06	0,3	5,3	56	0

* = valeur non corrigée

Tabac : 0 = non fumeuse; + = fumeuse

2- Afin d'évaluer spécifiquement l'influence des facteurs poids et tabac, et ceci dans le cas des marqueurs sériques, calculer quelles sont les valeurs de MoM corrigées indiquées par le logiciel dans le cas d'une valeur de MoM non corrigée égale à 1, et ce, dans les conditions suivantes :

MoM non corrigée = 1		Poids (kg)					
		45	65	80	100	120	130
Tabac	fumeuse						
	non fumeuse						

(Il ne s'agit pas d'un calcul de risque, les informations patientes et les données échographiques ne doivent pas être utilisées.)

ANNEXE V

Questionnaire destiné à l'évaluation des logiciels de calcul de risque de T21 fœtale -DEUXIEME TRIMESTRE SEQUENTIEL INTEGRE-

A. Type de protocole concerné

Seul le protocole combiné utilisant la clarté nucale (CN) au 1^{er} trimestre et les marqueurs sériques maternels (MSM) du 2^{ème} trimestre.

B. Méthodes et fonctions statistiques permettant le calcul de risque

1. Risque de trisomie 21 foetale lié à l'âge maternel

a. Prise en compte de l'âge maternel

- années entières
- années + mois
- jours

b. Expression du risque de trisomie 21 (à fournir - Document 1)

- sous forme d'une fonction numérique
- sous forme d'un tableau

c. Ces risques de T21 ont-ils été établis

- au 1^{er} trimestre
- au 2^{ème} trimestre (après extrapolation)
- à terme (après extrapolation)
- autre

d. Quelle équation ou quel facteur de correction permet de passer d'un calcul de risque au 1^{er} trimestre à un calcul de risque au 2^{ème} trimestre ou à terme

- équation (à détailler)
- facteur entre le 1^{er} et le 2^{ème} trimestre
- facteur entre le 2^{ème} trimestre et le terme

2. Marqueurs sériques pris en compte par le logiciel

- hCG
- Sous-unité β -hCG libre
- AFP
- oestriol
- Autre (préciser) : _____

3. Datation du début de grossesse

a. Modalités de datation du début de grossesse

- Date des dernières règles (DDR)
- DDG connue de la patiente ou FIV
- LCC : fournir l'équation (« Robinson » ou autre à préciser) (document 2)

b. Modalités de prise en compte de la datation de la grossesse dans le logiciel

Si deux ou plusieurs items de datation sont renseignés et discordants, quel mode de datation est finalement celui pris en compte

- DDR
- DDG

- LCC et Date de l'échographie

c. Modalités d'expression de la durée de grossesse dans le calcul de risque

Préciser si la durée de grossesse utilisée pour le calcul de risque est déterminée au moment du prélèvement ou de l'échographie.

- Semaines d'aménorrhée révolues entière (SA)
 Semaines d'aménorrhée révolues en SA + jour en 1/7
 Semaines d'aménorrhée révolues en SA + jour en 1/10
 Autre

4. Mode d'expression (et de prise en compte pour le calcul de risque)

a. de la CN

- mm
 mm et 1/10^{ème} de mm
 mm, 1/10^{ème} de mm et 1/100^{ème} de mm

b. de la LCC

- mm
 mm et 1/10^{ème} de mm
 mm, 1/10^{ème} de mm et 1/100^{ème} de mm

5. Transformation des concentrations des marqueurs sériques en multiple de la médiane (MoM)

Pour chaque marqueur sérique on répondra aux questions suivantes (document 3):

a. Limites de la transformation

Indiquer les SA pour lesquelles le logiciel peut donner des médianes permettant l'obtention de MoM, en précisant s'il s'agit de SA en cours ou révolues.

b. Modalités de la transformation (*CONFIDENTIALITE*)

- Les médianes sont disponibles sous la forme d'un tableau (SA ; médiane à SA) ou (SA + J ; médiane à SA+J) ou (SA,xx ; médiane à SA,xx) ou (DG en jour ; médiane à DG) :

* fournir ce tableau accompagné, pour chaque SA, ou SA +J ou SA,xx ou DG, de l'effectif sur lequel les médianes ont été estimées ;

* préciser s'il s'agit de SA en cours ou de SA révolues.

- Pour la transformation en MoM, le logiciel :

* utilise-t-il le tableau tel quel ?

Dans le cas du tableau (SA, médiane à SA) utilise-t-il une interpolation linéaire (ou autre à préciser) entre SA_s et SA_{s+1} ?

* utilise-t-il une équation algébrique déduite par ajustement aux données d'un tel tableau ?

Dans ce cas :

- + fournir cette équation,
+ préciser les modalités de cet ajustement.

c. Proportion de fumeuses dans la population utilisée pour définir les médianes

6. Transformation des valeurs de CN

Fournir les données suivantes (document 4):

- En cas d'utilisation des MoM :
 - fenêtre des SA pour lesquelles le logiciel peut effectuer le calcul de risque
 - valeurs des médianes de référence par SA ou SA+ J
- En cas d'utilisation des deltas de valeurs
 - fenêtre SA pour lesquelles le logiciel peut effectuer le calcul de risque
- Autre mode de transformation (ex : degré d'extrême) : détailler

7. Facteurs de correction que le logiciel permet de saisir

- Cocher : poids de la femme (au moment du prélèvement)
 tabagisme (dès la première cigarette)
 gémeité (détail ou non de la chorionicité)
 autres, préciser : _____

Si le logiciel peut utiliser ces facteurs pour le calcul de risque, préciser (document 5) :

- les formules permettant la correction (avec la valeur numérique des coefficients)
- le comportement du logiciel en l'absence de l'un ou de l'autre des facteurs ou de la totalité des facteurs.

8. Méthode statistique (CONFIDENTIALITE)

Préciser (document 6) les données suivantes :

- ii. Méthode : calcul à partir du rapport de vraisemblance (RV) (LR ou likelihood ratio) à partir des MoM de MS et de CN ou calcul à partir du RV (MS) et du delta (CN) ou autre méthode (préciser)
- iii. Description claire de la méthode utilisée et l'enchaînement des calculs pour chaque ensemble possible de marqueurs
- iv. Nature et modalités de prise en compte des facteurs de correction
- v. Valeurs numériques des paramètres intervenant dans les fonctions de calcul de risque et dans les formules relatives aux facteurs de correction
- vi. Si possible, la précision avec laquelle le risque final est obtenu
- vii. Pour chaque marqueur sérique, l'intervalle des MoM dans lequel le calcul de risque est valide (bornage)
- viii. Pour chaque marqueur sérique, l'intervalle des deltas dans lequel le calcul de risque est valide (bornage)
- ix. Pour la clarté nucale, l'intervalle de valeurs dans lequel le calcul de risque est valide
- x. Intervalle dans lequel peut varier le risque global calculé (bornage du risque global)

9. Les bases de données

Les bases de données sont constituées par des mesures faites antérieurement sur des patientes à grossesse « normales » ou à grossesse « T21 ». Les paramètres permettant le calcul de risque sont estimés à partir de ces mesures.

Donner un descriptif aussi précis que possible de l'origine et du contenu des bases de données auxquelles il fait référence.

9.1 Les marqueurs sériques

(document7)

a. Le logiciel fait référence à une base « normaux-T21 » issue d'une étude unique

- Préciser :
- en quelle année l'étude a été réalisée
 - les références des réactifs utilisés pour les dosages des marqueurs
 - s'il s'agit d'une étude prospective ou d'une étude rétrospective sur sérothèque (dans ce dernier cas, préciser les conditions et la durée de conservation des prélèvements)
 - l'époque à laquelle et la période sur laquelle les marqueurs ont été dosés

Donner un descriptif statistique détaillé :

- de l'échantillon « normaux » : effectif et âge moyen des femmes par SA, moyennes, écarts types, médiane des concentrations, des MoM et des log MoM par SA.
- de l'échantillon « T21 » : effectif, âge moyen des femmes, moyennes, écarts type, médianes des concentrations et des MoM et des log MoM par SA.
- donner les valeurs des médianes des concentrations pour chaque semaine d'aménorrhée

Indiquer :

- si les caractéristiques de position et de dispersion ont été calculées sur des données tronquées ; si c'est le cas, préciser pourquoi et comment
- un intervalle de confiance pour ces caractéristiques
- comment on été extraits et exploités les facteurs de correction (poids, tabagisme, ethnie,...)
- le nombre de dossiers sans issues de grossesse (il est souhaitable que ce nombre n'excède pas 20%)

Fournir la référence de la base sur laquelle repose le calcul du risque lié à l'âge.

b. Le logiciel fait référence à des bases de données d'origines diverses

Fournir :

- les références précises des différentes études concernant ces bases
- un tiré à part des publications correspondantes
- un résumé clair des résultats de ces différentes études (on pourra reprendre les points du paragraphe précédent pour chacune d'entre elles)

Préciser comment ont été obtenues, compte tenu de ces diverses sources :

- la fonction de calcul de risque lié à l'âge
- la méthode permettant le calcul des risques déduits des MoM
- les caractéristiques de position (moyennes, médianes) et de dispersion (écarts types) pour les « normaux » et « T21 » utilisées par le logiciel

Puisque la plupart des caractéristiques du logiciel sont issues d'études diverses :

- décrire la démarche de la « métaanalyse » effectuée
- indiquer très précisément comment ont été combinés des paramètres issus de différentes sources.

9.2 Les valeurs de clarté nucale

(document 8)

a. Le logiciel fait référence à une base « normaux-T21 » issue d'une étude unique

Préciser les années où les mesures ont été faites.

Décrire si la base de données est liée à un contrôle de qualité des opérateurs et lequel.

Indiquer si la base de données est progressivement incrémentée et comment ?

Décrire :

- l'échantillon de fœtus normaux : Nb, âge maternel moyen, écart type. Distribution des LCC, moyenne, écart type
- l'échantillon de fœtus trisomiques : Nb, âge maternel moyen, écart type. Distribution des LCC, moyenne, écart type
- si dans l'échantillon des fœtus trisomiques sont inclus des T13, T18 et Turner
- la distribution des mesures de clartés nucales chez les foetus trisomiques et non trisomiques en mm et en MoM ou en Delta
- la distribution du Log des MoM de clarté nucale dans les deux populations

Définir s'il y a un bornage et si c'est le cas à partir de quelle valeur de MoM.

Décrire les modalités de calcul du facteur de vraisemblance (likelihood ratio).

Définir s'il y a un bornage et si c'est le cas à partir de quelle valeur de LR.

Décrire la répartition des calculs de risque au sein de la population. Quel est le taux de patientes dans un groupe à risque > 1/100, > 1/250.

b. Le logiciel fait référence à des bases de données d'origines diverses

Fournir les références précises des études utilisées.

Donner un descriptif précis de la population analysée.

Préciser les années où les mesures ont été faites.

Décrire si la base de données est liée à un contrôle de qualité des opérateurs et lequel.

Indiquer si la base de données est progressivement incrémentée et comment ?

Décrire :

- l'échantillon de fœtus normaux : Nb, âge maternel moyen, écart type. Distribution des LCC, moyenne, écart type
- l'échantillon de fœtus trisomiques : Nb, âge maternel moyen, écart type. Distribution des LCC, moyenne, écart type
- si dans l'échantillon des fœtus trisomiques sont inclus des T13, T18 et Turner
- la distribution des mesures de clartés nucales chez les foetus trisomiques et non trisomiques en mm et en MoM ou en Delta
- la distribution du Log des MoM de clarté nucale dans les deux populations

Définir s'il y a un bornage et si c'est le cas à partir de quelle valeur de MoM.

Décrire les modalités de calcul du facteur de vraisemblance (likelihood ratio).

Définir s'il y a un bornage et si c'est le cas à partir de quelle valeur de LR.

Décrire la répartition des calculs de risque au sein de la population. Quel est le taux de patientes dans un groupe à risque $> 1/100$, $> 1/250$.

9.3 Processus de mise à jour des bases de données

Détailler les méthodes de mises à jour des données pour les marqueurs sériques et pour les valeurs de clarté nucale (document 9).

Préciser si les nouvelles données patientes :

- modifient aussitôt la bases de données, donc les repères servant au calcul de risque (exemple les valeurs des médianes pour le passage aux MoM ; cas des MSM et de la CN)
- sont accumulées dans l'attente d'un réajustement éventuel des repères de calcul de risque

10. Norme « Logiciels des dispositifs médicaux – Processus du cycle de vie du logiciel »

Le logiciel est –il conforme à la norme NF EN 62304 ?

- OUI
- NON

REMARQUE : Les notices ou manuels d'utilisation des logiciels et réactifs devront également être fournis.

ANNEXE VI

JEU DE DONNEES 2ème TRIMESTRE SEQUENTIEL INTEGRE

1- Rendre les risques calculés par votre logiciel pour l'ensemble des cas listés ci-dessous :

cas	Date de naissance	Date d'écho	LCC mm	CN mm	Age maternel choisi pour le calcul du risque	Date du prélèvement MSM	MoM β hCG ou hCG *	MoM AFP	Valeur du risque calculé au 2 ^{ème} trimestre
1	14-11-81	17-12-06	76	1,6		31-12-06	1,1	0,9	
2	23-03-77	21-12-06	67	1		31-12-06	0,9	1,1	
3	10-11-84	26-12-06	50	0,9		24-01-07	1	1	
4	23-03-77	21-12-06	67	1		12-01-07	1,7	1	
5	23-03-77	21-12-06	67	1		12-01-07	1,7	0,8	
6	23-03-77	21-12-06	67	1		12-01-07	1,7	1,5	
7	01-08-80	19-12-06	58	2		09-01-07	2	1	
8	01-08-80	19-12-06	58	2		09-01-07	2	0,7	
9	01-08-80	19-12-06	58	2		09-01-07	2	1,5	
10	01-08-80	19-12-06	58	2		09-01-07	1	0,7	
11	01-08-80	19-12-06	58	2		09-01-07	1	1,5	
12	01-08-80	19-12-06	58	2		09-01-07	1	1	
13	10-02-84	08-01-07	67	5,8		21-01-07	2,5	1	
14	10-02-84	08-01-07	67	5,8		21-01-07	2,5	0,8	
15	10-02-84	08-01-07	67	5,8		21-01-07	2,5	2	
16	10-02-84	08-01-07	67	5,8		21-01-07	0,3	0,5	
17	10-02-84	08-01-07	67	5,8		21-01-07	0,3	1	
18	10-02-84	08-01-07	67	5,8		21-01-07	0,3	2	
19	10-02-84	08-01-07	86	2		21-01-07	1	1	
20	10-02-84	08-01-07	43	2		21-01-07	1	1	
21	10-02-84	08-01-07	60	0,2		21-01-07	1	1	
22	10-02-84	08-01-07	60	10		21-01-07	1	1	

* = Compte tenu du nombre important de laboratoires utilisant l'hCG ou bien la bhCG (forme libre), il est demandé aux fabricants de constituer deux tableaux : un tableau avec l'hCG et un tableau avec la bhCG.

2- Afin d'évaluer spécifiquement l'influence des facteurs poids et tabac, et ceci dans le cas des marqueurs sériques, calculer quelles sont les valeurs de MoM corrigées indiquées par le logiciel dans le cas d'une valeur de MoM non corrigée égale à 1, et ce, dans les conditions suivantes :

MoM non corrigée = 1		Poids (kg)					
		45	65	80	100	120	130
Tabac	fumeuse						
	non fumeuse						

ANNEXE VII

CARACTERISTIQUES ET PERFORMANCES DES REACTIFS PAPP-A et β hCG

PAPP-A

	PAPP-A IMMULITE 2000 SIEMENS	PAPP-A KRYPTOR BRAHMS	PAPP-A AUTODELFIA PERKIN ELMER	PAPP-A COBAS ROCHE
Sensibilité analytique	0.025 UI/l	0.004 UI/l	0.005 UI/l	<0.004UI/l
Standardisation		Pente de 1.03 avec IRP OMS 78/610	IRP OMS 78/610	Par rapport à une trousse du marché standardisée par rapport à l'OMS 78/610
Répétabilité (CV)	4% à 0.1 UI/l 2.8% à 6.5 UI/l	<10% entre 0.05 et 0.3 UI/l <2% au delà de 3.5 UI/l	5% à 0.2 UI/l 3.4% à 4.6 UI/l	<2.4%
Reproductibilité (CV)	12% à 0.1 UI/l 3.8 à 6.5 UI/l	<10% entre 0.05 et 0.3 UI/l <5% au delà de 3.5 UI/l	4.7% à 0.2 UI/l 3.5% à 4.6 UI/l	<2.8%
Plage de mesure	Jusqu'à 10 UI/l	De 0.004 à 6 UI/l	Jusqu'à 10 UI/l	0.004-10 UI/l
Effet crochet	Aucun jusqu'à 115 UI/l	Aucun jusqu'à 90 UI/l	Aucun jusqu'à 60 UI/l	
interférences	Anticorps hétérophiles Pas sur tube EDTA	Ne pas utiliser sur tube EDTA	Ne pas utiliser sur tube EDTA ou citraté ou hépariné lipides	Ne pas utiliser de plasma
Médianes pendant la grossesse – valeurs attendues (effectif)		11 ⁺⁰ SA : 1.6 UI/l 12 ⁺⁰ SA : 2.6 UI/l 13 ⁺⁰ SA : 3.9 UI/l 14 ⁺⁰ SA : 5.2 UI/l (n >5000)	9 ⁺⁰ SA : 0.5 UI/l 10 ⁺⁰ SA : 0.8UI/l 11 ⁺⁰ SA : 1.2 UI/l 12 ⁺⁰ SA : 2.1 UI/l 13 ⁺⁰ SA : 3.2 UI/l (69<n<1916)	11 ⁺⁰ SA : 1.34UI/l 12 ⁺⁰ SA : 1.92 UI/l 13 ⁺⁰ SA : 2.93 UI/l 14 ⁺⁰ SA : 4.36 UI/l (206<n<1384)

β hCG

	PAPP-A IMMULITE 2000 SIEMENS	Free β HCG KRYPTOR BRAHMS	AutoDELFIA Free hCG β PERKIN ELMER	PAPP-A COBAS ROCHE
Sensibilité analytique	1 UI/l	0.16 UI/l	<0.2 UI/l	<0.1UI/l
Standardisation	IRP OMS 75/551	IRP OMS 75/551	IRP OMS 75/551	IRP 75/551
Répétabilité (CV)	6.1% à 2.3 UI/l 3.5% à 106 UI/l	<18% de 0.1 à 0.5 UI/l <2% au delà de 100 UI/l		<2.8%
Reproductibilité (CV)	11.3% à 2.3 UI/l 9% à 106 UI/l	<36% de 0.1 à 0.5 UI/l <7% au delà de 100 UI/l	3.6% à 3.8 UI/l 4.4% à 157 UI/l	<2.9%
Plage de mesure	De 2 à 200 UI/l	De 0.16 à 150 UI/l	Jusqu'à 200 UI/l	0.1-190 UI/l
Effet crochet	Aucun jusqu'à 133735 UI/l	Aucun jusqu'à 50000 UI/l	Aucun jusqu'à 2000 UI/l	
interférences	Possible variations selon les types de tube de prélèvement	Sérum seulement	Pas sur tube EDTA ou citraté	Ne pas utiliser de plasma
Médianes pendant la grossesse – valeurs attendues (effectif)		11 ⁺⁰ SA : 44.8 UI/l 12 ⁺⁰ SA : 39.3 UI/l 13 ⁺⁰ SA : 30.3 UI/l 14 ⁺⁰ SA : 22.3 UI/l (n >5000)	9 ⁺⁰ SA : 68.9 UI/l 10 ⁺⁰ SA : 70.3 UI/l 11 ⁺⁰ SA : 53.8 UI/l 12 ⁺⁰ SA : 43.4 UI/l 13 ⁺⁰ SA : 36.4 UI/l (69<n<1916)	11 ⁺⁰ SA : 49.9 UI/l 12 ⁺⁰ SA : 40.6 UI/l 13 ⁺⁰ SA : 33.6 UI/l 14 ⁺⁰ SA : 28.8 UI/l (206<n<1384)